5 Postoperativ strålebehandling

5.1 Baggrund for DBCG's anbefalinger for adjuverende strålebehandling.

5.1.1 Resume af DBCG's anbefalinger

Formål

At sikre alle patienter med operabel brystkræft tilbud om en optimal adjuverende strålebehandling.

Metode

Retningslinierne er udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen og resultaterne af tidligere DBCG studier. Retningslinierne for den praktiske udførelse af strålebehandling beror på erfaringer fra retningslinier i protokollerne: DBCG 77, 82 og 89.

Rekommandationer

Der anbefales adjuverende strålebehandling, når følgende lokoregionale risikofaktorer er til stede:

- Stor tumor (T > 50 mm)
- Tumorpositive lymfeknuder (> 2 mm)
- Uradikal operation (f.eks. karcinom i profunde resektionsrand)
- Lumpektomi

Udstrækningen af target tilpasses sygdomsstadie (N-stadie) og omfanget af det kirurgiske indgreb (SN, antal fjernede lymfeknuder i aksillen) og sidelokalisation (venstresidige parasternale lymfeknuder inkluderes ikke). Boost efter lumpektomi afhænger af resektionsmargen og patientens alder.

Comorbiditet

Derudover bør der foretages en samlet afvejning af den forventede behandlingseffekt målt som forbedring af den lokale kontrol og overlevelsen over for den ulempe patienten påføres i form af forbigående og persisterende bivirkninger. Herunder om patienten kunne være bedre stillet med en mastektomi end en lumpektomi. Ved tilstedeværelse af comorbiditet som for eksempel iskæmisk hjertesygdom, svær lungesygdom, hemiparese, svær bindevævslidelse eller andre tilstande opfordres til at konferere med onkolog inden operation.

5.1.2 Introduktion

Lokoregional strålebehandling efter operation for brystkræft har været brugt næsten siden opdagelsen af røntgenstråler for godt 100 år siden. Effekten af postoperativ strålebehandling er undersøgt i adskillige randomiserede studier gennem de sidste 50 år. Disse studier kan deles i to kategorier, nemlig kategori I, hvor radikal kirurgi sammenlignes med mindre ekstensiv kirurgi + strålebehandling og kategori II, hvor radikal kirurgi sammenlignes med samme type kirurgi + strålebehandling (1, 2).

Kategori I studierne har således til formål at teste, om strålebehandling kan kompensere for mindre ekstensiv kirurgi med hensyn til lokal kontrol og overlevelse, medens kategori II studierne har til formål at teste, om mere omfattende lokoregionær behandling kan forbedre prognosen med hensyn til lokal kontrol og overlevelse. Grundprincippet i begge disse typer studier er Halsted-konceptet, som bygger på, at brystkræft grundlæggende er en lokoregionær sygdom, og prognosen kan derfor kun bedres ved at bedre den lokoregionære behandling. Dette er i modsætning til den systemiske teori

fremsat af Fisher i 1980, hvor grundelementet er, at brystkræft er en systemisk sygdom, hvorfor bedre lokoregionær tumorkontrol næppe vil bedre prognosen, medens dette derimod vil kunne opnås med systemisk behandling.

Randomiserede undersøgelser, der belyser værdien af adjuverende systemisk behandling, samt nyere radioterapistudier (påbegyndt efter 1970), hvor patienter i højrisikogrupper udover strålebehandling også har fået adjuverende systemisk behandling, har imidlertid bekræftet begge teorier (1, 2).

Den generelle konklusion fra de disse studier er, at maksimal sygdomskontrol, lokoregionalt såvel som fjernt, har signifikant betydning for det ultimative resultat. Derfor er det veletableret, at behandlingen af tidlig brystkræft er multidisciplinær og består af en lokoregionær terapi (kirurgi +/- strålebehandling) og +/- adjuverende systemisk terapi.

5.1.3 Strålebehandling efter lumpektomi

Brystbevarende behandling er i dag en veletableret standardbehandling. Evidensen for denne behandling er hovedsagelig baseret på resultater fra 6 randomiserede undersøgelser, hvor mastektomi sammenlignes med brystbevarende operation + strålebehandling, kategori I (3). I disse studier, som blev gennemført i løbet af 70'erne og 80'erne, fandt man ikke signifikant forskel i overlevelsen i de to behandlingsgrupper. Som følge heraf anbefalede National Institute of Health på en konsensuskonference i 1990, at brystbevarende behandling skulle være den foretrukne behandling for hovedparten af kvinder med et tidligt stadium af brystkræft, og at grundelementerne i brystbevarende behandling udgøres af et begrænset kirurgisk indgreb efterfulgt at strålebehandling i tilstrækkelig dosis til at kontrollere efterladt mikroskopisk sygdom i operationsområdet (4). I alle 6 randomiserede studier bestod det kirurgiske indgreb i makroradikal fjernelse af tumor i brystet (lumpektomi til kvadrantektomi) og aksildissektion (partiel eller radikal). Alle patienterne fik postoperativ strålebehandling mod residuale bryst i en dosis på 45 - 50 Gy på 22 - 25 fraktioner og som regel også supplerende boost til tumorlejet i en dosis på 10 - 25 Gy på 5 - 12 fraktioner. Afhængig af lymfeknudestatus i aksillen blev der også givet strålebehandling til relevante regionære lymfeknuder, afpasset efter udstrækningen af det kirurgiske indgreb. Dette resultat er senere bekræftet i to metaanalyser udført af Early Breast Cancer Trials Collaborative Group (EBCTCG)(2, 5).

5.1.4 Dosis og fraktionering

Standarddosis og fraktionering for strålebehandling efter brystbevarende operation har været 45 - 50 Gy givet i daglige fraktioner á 2 Gy. Dette dosisniveau er tilstrækkeligt til at kontrollere 80 – 90 % af subklinisk sygdom med minimal normalvævsskade (1).

I DBCG 82 protokollen blev anvendt standarddosis på 50 Gy/25 fraktioner. I 89 protokollen blev totaldosis reduceret til 48 Gy, idet strålebehandlingen blev givet simultant med kemoterapi (cyclofosfamid). I dag anbefaler DBCG en dosis på 50 Gy på 25 fraktioner til residuale brystvæv, fordi der ikke længere gives konkommitant kemoterapi.

På grund af begrænset strålekapacitet til et stadigt stigende antal kvinder med brystkræft, hvor strålebehandling er indiceret, ville det være attraktivt, hvis strålebehandlingen kunne gives på færre antal fraktioner. I Canada og England har man traditionelt brugt sådanne hypofraktioneringsskemaer gennem mange år.

I den britiske START undersøgelse inkluderedes 4.451 tumorektomerede kvinder med tidlig brystkræft (T1-3, N0-1, M0) i to protokoller START A og START B. Median opfølgningstid er 5,1 år (START A) og 6,0 år (START B). I START A (N = 2.236) blev der randomiseret mellem konventionel strålebehandling (50 Gy/25 fraktioner), og hypofraktionering 39 Gy/13 fraktioner (3 Gy/fr.) eller 41,6 Gy/13 fraktioner (3,2 Gy/fr.) alle over 5 uger. I START B (N = 2.215) skete randomiseringen mellem 50 Gy/25 fraktioner og 40 Gy/15 fraktioner (2,67 Gy/fr.).

Primært endemål i begge protokoller var lokal tumor kontrol, sen normal vævsskade i brystet og livskvalitet, mens de sekundære endemål var OS og DFS. I begge studier fandtes ingen forskel på lokalrecidivfrekvensen i de forskellige behandlingsarme, og der er ikke fundet flere senfølger (fibrose, telangektasier og bryst-ødem) med den hypofraktionerede behandling. Senfølgerne blev ikke evalueret ens i de to studier, og der blev i evalueringen brugt fotografier, der kun forelå på ca. 60 % af alle patienterne. Validiteten af senfølgerne må derfor vurderes nøjere, når mere modne data publiceres. Desuden inkluderer studiet kun patienter med begrænset bryststørrelse, ingen postoperative komplikationer, ingen regional bestråling og ingen adjuverende kemoterapi. Det er endnu for tidligt at vurdere kardio- og lungetoksicitet (5, 7).

Den seneste opdatering af det canadiske studie blev præsenteret ved ASTRO 2008 (abst.#60), med en 12 års median opfølgning. Der er fortsat ikke forskel i hyppighed af lokalrecidiver (frekvens: 6 - 7 % efter 10 års opfølgning) uanset, om der blev givet standard fraktioneret (50 Gy/25 fraktioner, 35 dage) eller hypofraktioneret accelereret behandling (42,5 Gy/16 fraktioner, 22 dage). Ligeledes fandtes et godt/rigtig godt kosmetisk resultat hos 70 % af patienterne uafhængigt af behandlingsarm.

Tidligere erfaringer fra DBCG vedrørende anvendelse af hypofraktionering (> 3 Gy pr. fraktion) ved strålebehandling efter mastektomi har vist betydeligt forøgede senkomplikationer (fibrose i bløddele og lunger, telangiektasier i huden, øget risiko for lymfødem, nedsat skulderbevægelighed og costafrakturer). Derudover giver det anledning til bekymring, at der i et andet canadisk studium er påvist øget hjertedødelighed hos patienter med venstresidige tumorer behandlet med fraktions-doser >2,5 Gy, medens dette ikke var tilfældet ved anvendelse af mindre fraktions-doser (8).

Baseret på de ens lokalrecidiv rater og kosmesis for konventionel og hypofraktioneret strålebehandling i såvel det canadiske studium og i START undersøgelserne, planlægges der i DBCG regi en undersøgelse af 40 Gy/15 fraktioner til kvinder med lymfeknude-negativ sygdom og en bryststørrelse, hvor der kan sikres en homogen stråledosis.

Da man nu via CT-baseret strålebehandling kan sikre dels en homogen dosisfordeling og samtidig skåne normalvæv, formodes det, at senfølger til en moderat hypofraktioneret behandling vil være acceptable under forudsætning af, at behandlingen kun tilbydes til kvinder, som udelukkende skal have bestråling af residuale mamma (type F). Målet er, at det på længere sigt måske kan blive et standardtilbud.

5.1.4.1 Boost til tumorlejet

Ud over strålebehandling til alt residualt brystvæv efter lumpektomi har det i de fleste europæiske lande såvel som USA også været rutine at give supplerende boost til tumorlejet enten med ekstern strålebehandling (elektroner eller fotoner) eller med interstitiel brachyterapi. Rationalet for at supplere med boost er baseret på teorien, at en øget stråledosis til det område, som må antages at have den største tumorbyrde,

vil reducere risikoen for lokalt recidiv. Samtidig forventes det, at en sådan dosisforøgelse til et begrænset område ikke i betydelig grad vil øge risikoen for lokale komplikationer. Ikke desto mindre er det samlede resultat afhængig af balancen mellem omfanget af det kirurgiske indgreb, total dosis og volumen af det område, der boostes til høj dosis. Spørgsmålet er, om det er nødvendigt at give boost behandling til alle patienter. Der foreligger aktuelt to store randomiserede studier. Det første blev udført i Lyon og inkluderede mere end 1.000 patienter. Præliminære resultater har vist en 25 % reduktion i lokal recidivfrekvensen hos patienter behandlet med boost sammenlignet med ingen boost (henholdsvis 3,6 % vs. 4,5 % efter 5 år) (9).

Det andet meget større studium er gennemført af EORTC-gruppen (10, 11). Dette studium inkluderer 5.318 patienter behandlet med brystbevarende operation, postoperativ strålebehandling (50 Gy/25 fraktioner) til residuale mamma og randomisering til intet eller supplerende boost til tumorlejet (15 - 16 Gy/8 fraktioner). Med en median opfølgningstid på 10,8 år fandtes en signifikant relativ reduktion i risikoen for lokalt recidiv på 41 % til fordel for kvinder, der fik boost. Den kumulative incidens af lokalrecidiv efter 10 år var ca. 6 % vs. 10 % til fordel for boost. Effekten af boost var mest udtalt for kvinder ≤ 40 år, hvor man efter 10 år fandt risikoreduktion på 10 %. For de øvrige aldersklasser fandtes en reduktion på ca. 4 % for 41 - 50 årige, 3 % for 51 - 60 årige, og 3,5% for kvinder > 60 år. I alle tilfældene var der tale om statistisk signifikante fund. Som bivirkning til den højere stråledosis, sås en kumulativ incidens af svær fibrose på godt 4 % efter 10 år blandt kvinder behandlet med boost vs. < 2 % uden boost, og for moderat fibrose 28 % med boost vs. 13 % uden boost. Der fandtes ikke forskel mellem grupperne, hvad angår hyppighed af fjernmetastaser, brystkræftrelateret død og død af alle årsager.

Med hensyn til at anbefale boost til kvinder ≥ 50 år, ønsker DBCG i første omgang at gennemgå danske data over lokalrecidiver blandt denne gruppe af kvinder behandlet med mere nutidig kemoterapi end i EORTC-studiet. Upubliserede DBCG-data tyder på, at der er færre lokalrecidiver hos danske kvinder > 50 år end i EORTC studiet. Der afventes desuden nye opdaterede data fra EORTC gruppen.

Indtil videre har man derfor på mange centre inklusiv DBCG valgt at undlade at give boost til patienter over 50 år, forudsat at der er sufficient resektionsmargen (1).

Da det må forudses, at et stigende antal patienter vil blive opereret efter onkoplastiske principper, kan dette give anledning til problemer med at genfinde det oprindelige tumorleje og dermed besværliggøre definitionen af boostområdet. Dette er problematisk hos især kvinder ≤ 40 år, da de har en særlig stor risiko for lokalrecidiv, hvor det derfor er vigtigt at kunne give et boost til det oprindelige tumorleje. Planlægning af operation og strålebehandling bør derfor foregå i tæt samarbejde mellem kirurg og onkolog.

5.1.4.2 Boost dosis og fraktionering

Som anført har man i de fleste studier anvendt et dosisniveau på 10 - 25 Gy på 5 - 12 fraktioner som boost til tumorlejet.

I DBCG 82 og 89 protokollerne har der typisk været anvendt 10 Gy/5 fraktion efter radikal operation og 16 Gy/8 fraktion efter snæver resektionsrand, og de hidtidige DBCG retningslinier har anbefalet 10 Gy/5 fraktioner til kvinder < 50 år. På baggrund af den nye opdatering af EORTC-studiet justeres DBCG´s rekommendationer for boost imidlertid, således at kvinder ≤ 40 år anbefales et boost på 16 Gy/8 fraktioner, 5

fraktioner pr. uge, mens kvinder mellem 41 - 49 år fortsat anbefales 10 Gy/5 fraktioner. Dette er baseret på en vurdering af hyppigheden af lokalrecidiver registeret i DBCG, hvor der ses en særlig høj hyppighed blandt helt unge < 40 år. Der gives i dag 3. generations kemoterapi (hvor der i EORTC-studiet blev anvendt 1. generations kemoterapi), som bidrager til at mindske risikoen for lokalrecidiv, hvorfor den absolutte risikoreduktion blandt nutidens kvinder antages at være mindre.

5.1.4.3 Udvælgelse af patienter til strålebehandling

I lande, hvor der er indført screening, ses et forøget antal kvinder, som får diagnosticeret brystkræft i tidligt stadie, hvorfor flere kvinder er egnede til bryst-bevarende behandling. I nogle lande anvendes brystbevarende behandling hos op til 60 – 70 % af alle tilfælde. I Danmark er der fra 2008 indført landsdækkende screening, og ca. 2/3 af alle brystkræftpatienter opereres nu med brystbevarende teknik. Både på grund af begrænset strålekapacitet og tidligere diagnose er det relevant at vurdere, om strålebehandling altid er indiceret.

Der foreligger resultater fra i alt 10 randomiserede studier inkluderende 7.311 kvinder, hvor man har sammenlignet brystbevarende operation inkl. aksildissektion med og uden postoperativ strålebehandling (2, 5). Overordnet viser denne analyse, at strålebehandling reducerede 10-års lokalrecidivraten fra 32 % til 10 %, men vigtigere er, at der også ses en signifikant 5 % overlevelsesgevinst efter 15 år. Det har ikke været muligt at definere subgrupper, som ikke har gavn af strålebehandling, men for patienter > 60 år med særligt gode prognostiske parametre er effekten marginal (42). På grund af den tidligere diagnose er det relevant at vurdere, om strålebehandling altid er indiceret til denne gruppe af patienter med særlig favorabel prognose (13, 14, 42). For eksempel er indikationen for strålebehandling hos kvinder over 60 år, som samtidig får adjuverende Tamoxifen, undersøgt i flere studier. Resultaterne indikerer, at strålebehandling sammen med Tamoxifen klart forbedrer den lokale kontrol sammenlignet med Tamoxifen alene (15, 16, 17, 18). Med hensyn til overlevelse viser flere studier ikke nogen signifikant forskel, hvilket kan skyldes den relative kort follow-up på disse studier, mens et studie finder en brystkræft specifik overlevelsesgevinst ved tillæg af RT (18).

Det kunne ligeledes være attraktivt, hvis strålebehandlingen enten kunne gives på færre antal fraktioner (hypofraktionering, som omtalt i afsnit 5.1.3.1) eller som kortvarig partiel bryst bestråling (PBI) til en selekteret patientgruppe (lavrisiko, høj alder eller co-morbiditet). I 2009 initieres således en randomiseret undersøgelse af patienter til helbrystbestråling enten i form af hypofraktionering eller konventionel bestråling.

Der forligger aktuelt ikke valide data på langtidseffekten af PBI, men der er en del igangværende studier (19, 20). Et randomiseret multicenter forsøg med intraoperativ strålebehandling foregår bl.a. i Region Hovedstaden, og der planlægges aktuelt et studie med ekstern partiel bestråling i DBCG regi (start 2009).

På baggrund af ovenstående har man i DBCG konkluderet, at strålebehandling efter lumpektomi stadig er indiceret til alle patientgrupper, forudsat at patientens alder og almentilstand tillader det.

5.1.5 Strålebehandling efter mastektomi

Indikationen for strålebehandling efter mastektomi er undersøgt i en lang række randomiserede studier, hvor man har sammenlignet kirurgisk behandling alene med samme kirurgiske indgreb + strålebehandling, kategori II (1, 2, 5). Omfanget af det

kirurgiske indgreb har varieret, men overview analysen fra 2000 (EBCTCG) viser, at postmastektomi strålebehandling reducerer risikoen for lokoregionært recidiv fra 30 % til 10 % efter 20 års follow up, men at der ikke kan påvises en forbedret overlevelse hos de strålebehandlede. En detaljeret analyse viser, at strålebehandlingen faktisk medfører en signifikant reduktion i brystkræftdødsfald, men at denne gevinst ophæves af en overdødelighed hovedsagelig af kardiovaskulær sygdom hos de strålebehandlede patienter. Dette skyldes især resultaterne i de ældste studier, hvor behandlingsteknik, dosis og fraktionering langt fra har været på højde med moderne stråleterapi. De negative resultater medførte, at postmastektomi strålebehandling udgik som standardbehandling i 80'erne og 90'erne, hvor man i stedet for samlede al optimismen omkring de positive resultater af den adjuverende systemiske behandling. Strålebehandlingen fik imidlertid fornyet interesse, da resultaterne af DBCG 82 B og et tilsvarende canadisk studie forelå i slutningen af 90'erne (21, 22). I begge studier havde man undersøgt effekten af strålebehandling efter mastektomi hos præmenopausale højrisiko-patienter, som også fik adjuverende kemoterapi. I begge studier kunne man således efter 10 år demonstrere både en betydelig reduktion i den lokoregionære recidivrate hos de strålebehandlede patienter sammenlignet med ikke-strålebehandlede (fra 35 % til 8 %) og en signifikant forbedret overlevelse med en absolut overlevelsesgevinst på 10 %. Denne overlevelsesgevinst var af samme størrelsesorden som den overlevelses-gevinst, man havde opnået ved at indføre adjuverende systemisk behandling. Disse resultater er efterfølgende bekræftet i DBCG 82 C, hvor postmastektomi strålebehandling foruden Tamoxifen til postmenopausale medfører en tilsvarende overlevelsesgevinst som hos præmenopausale (23). Der er ikke påvist overdødelighed af kardiovaskulær sygdom ved langtids-oberservation (15 år og mere) i DBCG 82 B og C. Den anvendte strålebehandlingsteknik, dosis og fraktionering, var da også planlagt med henblik på at minimere stråleskaderne i hjertet og andre normale væv (24, 25).

Det seneste overview fra EBCTCG, der bygger på 25 studier, viser, at for lymfeknude positive patienter (N = 8.505) er der en 20 % reduktion i lokalrecidivfrekvens efter 10 år og en nu signifikant brystkræftoverlevelsesgevinst på 5,4 % efter 15 år, men også en signifikant samlet overlevelsesgevinst på 4,4 % efter 15 år. I modsætning hertil findes der hos de lymfeknude negative patienter (N = 1.428) stadig ingen overlevelsesgevinst, faktisk ses her en let overdødelighed hos de strålebehandlede patienter formentlig pga. kardio-vaskulær sygdom (5).

5.1.5.1 Dosis og fraktionering

Standarddosis og fraktionering for strålebehandling efter mastektomi er den samme som efter brystbevarende operation dvs. 50 Gy på 25 fraktioner.

5.1.5.2 Udvælgelse af patienter til postmastektomi strålebehandling

Selvom der foreligger evidens for gunstig effekt af postmastektomi strålebehandling til højrisiko patienter, er der alligevel usikkerhed, f.eks. med hensyn til om der kan identificeres subgrupper af lymfeknude positive patienter, som ikke har gavn af strålebehandlingen. Det har særligt været diskuteret, om patienter med små tumorer og 1 - 3 positive lymfeknuder har gavn af strålebehandling, forudsat at det kirurgiske indgreb er sufficient, og at der gives sufficient adjuverende systemisk behandling (26, 27, 28). Resultaterne både fra DBCG 82 B og C og et canadisk studie viser imidlertid, at virkningen af strålebehandling både med hensyn til lokalt recidiv og overlevelse er mindst lige så udtalt for patienter med få positive lymfeknuder (1 - 3) som for patienter med 4 eller flere positive lymfeknuder (21, 22, 23, 29). På SABCS 2006 bekræftede Peto, R. på vegne af EBCTCG disse resultater, idet der nu ses en signifikant brystkræftoverle-

velsesgevinst på 7,6 % efter 15 år hos patienter med 1 - 3 positive lymfeknuder i aksillen og ligeledes en signifikant samlet overlevelsesgevinst på 5,3 % efter 15 år.

Der er international konsensus om, at patienter med store tumorer (T3 og T4) har gavn af strålebehandling uanset, om der er påvist positive lymfeknuder i aksillen. Resultaterne fra DBCG 82 studierne bekræfter denne indikation.

DBCG har derfor valgt, at strålebehandling efter mastektomi er indiceret for alle patienter med tumorpositive lymfeknuder i aksillen uanset primær tumors størrelse og for alle patienter med tumor > 5 cm eller uradikal operation.

Efter indførelse af sentinel node teknik, som også indebærer forfinet histopatologisk diagnostik, påvises et øget antal tilfælde med en eller flere mikrometastaser i sentinelle lymfeknuder uden tegn på metastasering til øvrige aksillymfeknuder. Tallene viser, at 10 – 20 % flere patienter herved bliver rubriceret som lymfeknude-positive, hvis man medregner mikrometastaser. Der er imidlertid ikke dokumentation for, at postoperativ strålebehandling er nødvendig hos disse patienter, som tidligere har været rubriceret som lymfeknude negative, hvor man ikke har evidens for overlevelsesgevinst af postoperativ strålebehandling (30).

På baggrund af dette har man i DBCG valgt, at mikrometastaser alene (i én eller flere lymfeknuder) ikke indicerer postmastektomi strålebehandling.

5.1.6 Timing af strålebehandling

5.1.6.1 Timing af strålebehandling og operation

Der foreligger ikke nogen randomiserede studier, der belyser hverken det minimale eller maximale acceptable tidsinterval mellem operation og start af strålebehandling. Der er i 2008 publiceret to review over retrospektive studier om emnet (39, 41). Hos patienter, der skal have radioterapi som eneste modalitet efter lumpektomi, konkluderes det, at en forsinkelse på mere end 8 - 20 uger kan øge lokalrecidiv frekvensen (39). For hele gruppen af brystkræftpatienter fandtes derimod ingen signifikant påvirkning af overlevelsen med stigende ventetid til strålebehandling (41). Der findes ikke data for patienter, der udelukkende skal have postmastektomi bestråling.

Det anbefales af DBCG, at radioterapi startes så hurtigt som muligt efter operation under forudsætning af, at der er sårheling og ingen postoperative komplikationer. Det vil i almindelighed være ca. 3 uger efter kirurgi. Hvis der er komplikationer, beror starttidspunkt på et lægeligt skøn. Det maximale tidsinterval fra operation til start af strålebehandling bør ikke overskride 12 uger, såfremt det er den eneste adjuverende behandling.

5.1.6.2 Timing af strålebehandling og systemisk behandling

Der foreligger kun få undersøgelser, som belyser betydningen af rækkefølgen af strålebehandling og adjuverende systemisk behandling efter operation. Et systematisk review, hvor der indgik 11 studier (N = 1.927), viste en signifikant øget lokalrecidivfrekvens efter 5 år hos patienter, der fik kemoterapi først vs. patienter, der fik initial strålebehandling (16 % vs. 6 %)(31). I et enkelt randomiseret studium fra Boston er det vist, at lymfeknude positive patienter, som fik kemoterapi før strålebehandling, havde færre fjernmetastaser og bedre overlevelse end patienter, som fik strålebehandling før kemoterapi (32). Dette kunne ikke påvises hos lymfeknudenegative patienter. Ved en senere opfølgning af dette studium er overlevelsen den samme uanset rækkefølgen behandlingen.

I det seneste review indgår 13 studier, der ser på kemoterapi (KT) - radioterapi (RT) sekvensen (39), inklusiv et Cochrane review (40). Her findes ikke evidens for, at sekvensen har betydning for overlevelse, men konklusionen er, at RT skal gives indenfor 7 mdr. efter kirurgi.

I DBCG 82 B og det tilsvarende canadiske studium er kemoterapien og den postoperative strålebehandling givet som "sandwich", således at der er givet en eller flere serier kemoterapi først, dernæst strålebehandling, og umiddelbart efter afslutningen af denne fortsættes den adjuverende kemoterapi.

I DBCG 89 protokollerne fortsatte man "sandwich" princippet, således at strålebehandlingen blevet givet tidligt i forløbet og delvist konkomitant (sammen med cyklofosfamid) for at sikre både optimal lokoregionær tumorkontrol og systemisk sygdomskontrol. Ved indførelse af CEF som adjuverende kemoterapi samt deltagelsen i en dosiseskaleringsprotokol valgte DBCG at give kemoterapien først og umiddelbart derefter postoperativ strålebehandling, med mindre den primære operation er uradikal. Der er international konsensus (NIH, St. Gallen) (1, 27) om denne praksis, selvom der reelt ikke findes tilstrækkelig dokumentation herfor. Derfor fastholdes denne anbefaling også ved den nuværende standard kemoterapi (Epirubicin + Cyclofosfamid x 3 efterfulgt af Docetaxel x 3).

Radioterapi efter neoadjuverende behandling følger de sædvanlige retningslinjer.

Med hensyn til endokrin behandling er RT og konkomitant Tamoxifen sikkert, mens der ikke foreligger data på samtidig brug af aromatasehæmmere (39). DBCG anbefaler, at patienter starter / fortsætter den endokrine behandling under radioterapien.

På nuværende tidspunkt findes der ikke solid evidens vedrørende konkomitant Trastuzumab og RT. Trastuzumab øger radiosensitiviteten, og der kan derfor være en øget toksicitet (hud, hjerte) forbundet med konkomitant behandling, på den anden side kan Trastuzumab måske øge effektiviteten. Der er i de få studier, der er publiceret, ikke set alvorlige bivirkninger (39), og på den baggrund tillader DBCG samtidig behandling med Trastuzumab og RT under forudsætning af monitorering af kardiotoksicitet (Muga-scanning).

5.1.7 Target for lokoregional strålebehandling

Targetområdet for postoperativ strålebehandling er residuale bryst/thoraxvæg svarende til det fjernede brysts udbredning og regionære lymfeknuder parasternalt, periklavikulært og i aksillen. I dette område er der flere kritiske strukturer, som kan beskadiges af stråler, (plexus brachialis, lungevæv, hjerte, ribben, skulderled og blod- og lymfekar). Der foreligger adskillige undersøgelser, som dokumenterer forbigående og persisterende stråleskader (1, 33, 34, 35, 36, 37).

Der er generelt konsensus om, at thoraxvæggen (regio mammaria) skal inkluderes i target, idet denne region er den hyppigste lokalisation for lokalt recidiv, og ved anvendelse af moderne stråleapparatur og -teknik er morbiditeten beskeden. Risikoen for recidiv i aksillen afhænger af omfanget af aksildissektionen. I DBCG 82 perioden blev der kun fjernet få lymfeknuder (mediant 7), hvorimod der nu, ved fund af tumorpositive lymfeknuder, foretages egentlig rømning af level I og II, svarende til fjernelse af mindst 10 lymfeknuder. Recidivhyppigheden i aksillen er nu yderst ringe, især hos patienter med få positive lymfeknuder. Da det er veldokumenteret, at frekvensen og sværheds-

graden af arm-morbiditet (lymfødem, nedsat skulderbevægelighed) øges ved en kombination af omfattende kirurgi og strålebehandling, har DBCG valgt, at aksillen ikke skal inkluderes i target, hvis der er fjernet > 10 lymfeknuder. Såfremt der er efterladt tumor i aksillen, eller hvis der er massiv tumorinfiltration i aksillen bør der foretages en individuel afvejning af, hvor stor en del af aksillen der skal inkluderes. Denne praksis har været anvendt i DBCG siden 1995, hvor strålebehandlingen blev genindført for de præmenopausale højrisiko patienter på basis af DBCG 82 B resultaterne.

Frekvensen af supraklavikulære recidiver er uafhængig af omfanget af operationen, og ses relativt hyppigt hos lymfeknude positive patienter, især med medial eller central primær tumor. DBCG 82 studierne har vist, at strålebehandling medfører signifikant reduktion af supraklavikulære recidiver i samme grad som på thoraxvæggen og aksillen, og da der ikke umiddelbart er påvist uacceptable bivirkninger ved at inkludere dette område, har man i DBCG valgt, at supra/infraklavikulær regionen skal inkluderes i target.

I DBCG 82 B og C var de parasternale lymfeknuder inkluderet i target. Det er imidlertid vanskeligt at måle effekten af bestråling af parasternale lymfeknuder, idet recidiv i denne region sjældent erkendes klinisk, men dette udelukker ikke, at bestrålingen af denne region har været medvirkende til den betydelige overlevelses-gevinst, som sås i DBCG 82 studierne. På grund af de parasternale lymfeknuders lokalisationen tæt på hjertet er der en potentiel risiko for stråleinduceret iskæmisk hjertesygdom og død, og der er derfor foretaget en grundig analyse i studierne af dette problem. Der kan ikke påvises øget risiko efter 12 års observation (26), og heller ikke overlevelsesresultaterne efter 18 år tyder på øget mortalitet hos de strålebehandlede patienter.

Den potentielle hjertetoksititet kan øges yderligere ved anvendelsen af adjuverende kemoterapi med antracycliner (Epirubicin), som nu er standard (38).

Inkluderingen af de parasternale lymfeknuder er baseret på en ikke afklaret hypotese, som aktuelt er under testning i en EORTC protokol, og der forventes ikke resultat herfra før om 5 - 10 år. Da den potentielle risiko for beskadigelse af hjertet formodentlig kun er øget ved at inkludere de parasternale lymfeknuder for venstresidige tumorer, har man i DBCG i 2003 valgt som standard at undlade at bestråle de parasternale lymfeknuder på venstre side, både efter mastektomi og efter lumpektomi. Dette vil også på længere sigt give mulighed for at evaluere betydningen af parasternal bestråling, idet man vil kunne sammenligne overlevelsesresultaterne for i øvrigt ensartet behandlede patienter med henholdsvis højre- og venstresidige tumorer.

Internationalt er der ikke konsensus om, at de parasternale lymfeknuder skal inkluderes i target (25, 28), og på mange europæiske centre er det praksis, at man ikke inkluderer parasternal regionen, hverken på højre eller venstre side.

Vedrørende den detaljerede definition og beskrivelse af target henvises til afsnit 5.2.

5.1.8 Indberetning af strålebehandling

Indberetningen kan ske enten elektronisk eller på papirskema. Papirskemaet udgår formentlig i løbet af 2009, hvor der vil komme en web-baseret indtastningsmulighed. Det er på sigt planen, at indberetning skal foregå elektronisk. Data skal indberettes for alle patienter, der opfylder nedenstående kriterier, hvor DBCG anbefaler adjuverende strålebehandling. Data skal indberettes uanset, om behandlingen ikke blev givet eller gennemført.

5.1.8.1 DBCG´s anbefalinger for adjuverende strålebehandling

Lumpektomi

- Alle patienter uanset alder.
- Indikationen for boost afhænger af alder og resektionsmargen. Således gives boost, hvis resektionsmargen er ≤ 5 mm og/eller alder < 50 år.
- Omfanget af target afhænger derudover af radikaliteten af det kirurgiske indgreb i aksillen, lymfeknudestatus og sidelokalisation (venstre eller højre).

Mastektomi

- Alle patienter < 75 år med T > 50 mm og/eller positive lymfeknuder i aksillen (> 2 mm).
- Omfanget af target afhænger af radikaliteten af det kirurgiske indgreb i aksillen og sidelokalisation (venstre eller højre).
- Alle patienter uanset alder med invasivt karcinom i profunde resektionsflade.
- Højrisikopatienter ≥ 75 vurderes individuelt mht. forventet effekt og co-morbiditet.

Referencer:

1. Overgaard M. Radiotherapy as part of a multidisciplinary treatment strategy in early breast cancer. Eur J Cancer 2001; 37 Suppl 7: S33-43. Review.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 2000; 355: 1757-70.
3. Morris AD, Morris RD, Wilson JF et al. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. Cancer J Sci Am 1997; 3: 6-12.
4. Consensus statement: treatment of early-stage breast cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel. J Natl Cancer Inst Monogr 1992:1-5.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trails. Lancet 2005, 366: 2087-106.
6. Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA et al. Mortality from myocardial infarction following postlumpectomy radiotherapy for breast cancer: a population-based study in Ontario, Canada. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43: 755-62.
7. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. Lancet 2008; 371: 1098-107.
8. Whelan T, MacKenzie R, Julian J et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 1143-50.
9. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. J Clin Oncol 1997; 15: 963-8.
10. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. N Engl J Med 2001; 345: 1378-87.
11. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P et al. Impact of a Higher Radiation Dose on Local Control and Survival in Breast-Conserving Therapy of Early Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Boost Versus No Boost EORTC 22881-10882 Trial. J Clin Oncol 2007; 25: 3259-65.
12. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 115-21.
13. Liljegren G, Holmberg L, Adami HO et al. Sector Resection With or Without Postoperative Radiotherapy for Stage I Breast Cancer: Five-Year Results of a Randomized Trial. J Natl Cancer Inst 1994; 86(9): 717-22.
14. Livi L, Paiar F, Meldolesi E et al. The management of elderly patients with T1-T2 breast cancer treated with or without radiotherapy. Eur J Surg Oncol 2005; 31(5): 473-8.
15. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ et al. Tamoxifen, Radiation Therapy, or Both for Prevention of Ipsilateral Breast Tumor Recurrence After Lump-ectomy in Women With Invasive Breast Cancers of One Centimeter or Less. J Clin Oncol 2002; 20(20): 4141-9.
16. Smith BD, Gross CP, Smith GL et al Effectiveness of Radiation Therapy for Older Women With Early Breast Cancer. J Natl Cancer Inst 2006; 98(10): 681-90.

17. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA et al. Tamoxifen with or without Breast Irradiation in Women 50 Years of Age or Older with Early Breast Cancer. N Engl J Med 2004; 351(10): 963-70.
18. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D et al. Lumpectomy plus Tamoxifen with or without Irradiation in Women 70 Years of Age or Older with Early Breast Cancer. N Engl J Med 2004; 351(10): 971-7.
19. Sanders ME, Scroggins T, Ampil FL et al Accelerated Partial Breast Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. J Clin Oncol 2007; 25(8): 996-1002.
20. Offersen BV, Overgaard M, Kroman N et al. Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy of early breast carcinoma: A systematic review. Radiotherapy and Oncology 2009; 90, 1-13.
21. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. N Engl J Med 1997; 337: 949-55.
22. Ragaz J, Jackson SM, Le N et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. N Engl J Med 1997; 337: 956-62.
23. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. Lancet 1999; 353: 1641-8.
24. Overgaard J, Bartelink H. Breast cancer survival advantage with radiotherapy. Lancet 2000; 356: 1269-70.
25. Højris I, Overgaard M, Christensen JJ et al. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. Lancet 1999; 354: 1425-30.
26. Kurtz J; EUSOMA Working Party. The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. Eur J Cancer 2002; 1961-74.
27. Recht A, Edge SB, Solin LJ et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001; 19: 1539-69.
28. Kuske RR. Adjuvant irradiation after mastectomy in women with one to three positive axillary nodes: then no; now yes. Semin Radiat Oncol 1999; 9: 254-8.
29. Overgaard M, Meldgaard Nielsen H, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with 4 or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? – a subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. Abstract, ESTRO 23 Amsterdam 2004.
30. Nieweg OE, Bartelink H. Implications of lymphatic mapping for staging and adjuvant treatment of patients with breast cancer. Eur J Cancer 2004; 40: 179-81.
31. Huang J, Barbera L, Brouwers M et al. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. J Clin Oncol 2003; 21: 555-63.
32. Recht A, Come SE, Henderson IC et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. N Engl J Med 1996; 334: 1356-61.
33. Højris I, Andersen J, Overgaard M et al. Late treatment-related morbidity in breast cancer patients randomized to postmastectomy radiotherapy and systemic treatment versus systemic treatment alone. Acta Oncol 2000; 39: 355-72.
34. Bentzen SM, Overgaard M. Clinical radiobiology and normal-tissue morbidity after breast cancer treatment. In: Altman KI, Lett JT, editors. Advances in Radiation Biology, Vol. 18. New York: Academic Press 1994: 25-51.
35. Bentzen SM, Overgaard M, Thames HD et al. Early and late normal tissue injury after postmastectomy radiotherapy alone or combined with chemotherapy. Int J Radiat Biol 1989; 56: 711-5.
36. Johansen J, Overgaard J, Rose C et al. Cosmetic outcome and breast morbidity in breast-conserving treatmentresults from the Danish DBCG-82TM national randomized trial in breast cancer. Acta Oncol 2002; 41: 369-80.
37. Johansen J, Overgaard J, Blichert-Toft M et al. Treatment of morbidity associated with the management of the axilla in breast-conserving therapy. Acta Oncol 2000; 39: 349-54.
38. Shapiro CL, Hardenbergh PH, Gelman R et al. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. J Clin Oncol 1998; 16: 3493-501.
39. Tsoutsou PG, Koukourakis MI, Azria D et al. Optimal timing for adjuvant radiation therapy in breast cancer. A comprehensive review and perspectives. Crit Rev Oncol Hematol 2008.
40. Hickey BE, Francis D, Lehman MH. The Cochrane collaboration Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer (review). The Cochrane Library 2008; 4.
41. Chen Z, King W, Pearcey R et al. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: A systematic review of the literature. Radiot Oncol 2008; 87: 3-16.
42. Mannino M, Yarnold JR. Local relapse rates are falling after breast conserving surgery and systemic therapy for early breast cancer: Can radiotherapy ever be safely with held? Radiot Oncol 2009; 90: 14-22.

5.2 CT-baseret postoperativ strålebehandling

DBCGs retningslinier for CT-baseret strålebehandling af brystkræft i Danmark udkom første gang i 2003. Disse retningslinier indeholdt beskrivelse af indtegning af de kliniske targets på CT-billeder, samt rekommanderede dosis-volumen begrænsninger primært til brug for postlumpektomi behandling.

I 2004 startede arbejdet med at revidere og udvide retningslinierne til også at omfatte postmastektomi behandling. På samme tid udkom et hollandsk studie, som mere detaljeret beskrev de tredimensionelle forhold vedrørende de regionale lymfeknuders placering på CT. Dette arbejde bekræftede DBCGs principper vedrørende de parasternale lymfeknuder og supplerede retningslinierne vedrørende aksil/periklavikulærregionen, som ikke var udførligt beskrevet i retningslinierne, der trådte i kraft 1. januar 2003.

Siden de første nationale retningslinier for strålebehandling af brystkræft udkom i 1977, har den af DBCG anbefalede teknik til postmastektomi bestråling været baseret på elektronfelter mod thoraxvæg og parasternale lymfeknuder sammenstykket med et forfra fotonfelt mod aksil/periklavikulær området (Fig. 5.1 + 5.2).

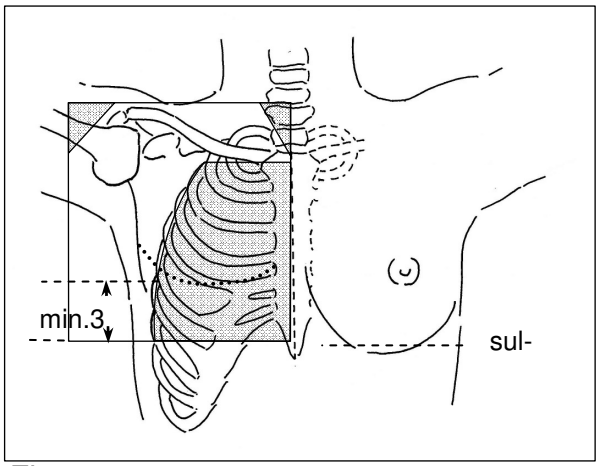


Fig. 5.1

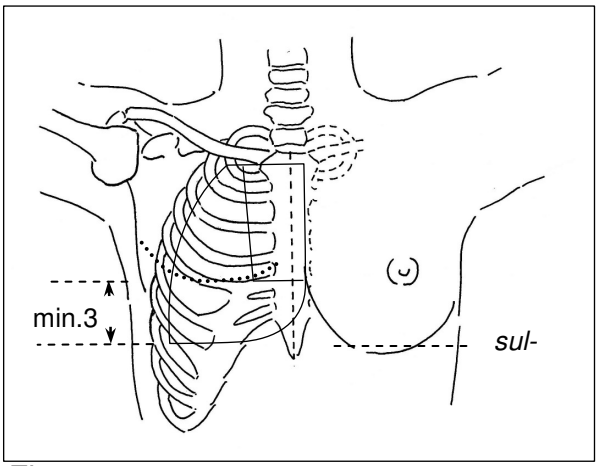


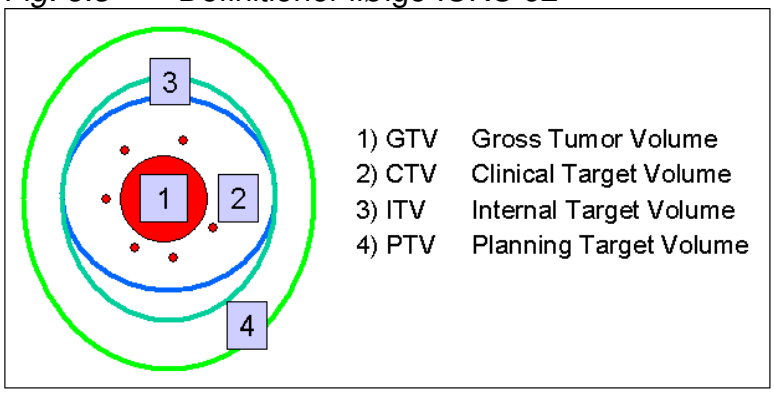
Fig. 5.2

I 2002 udkom et sammenlignende dosisplanlægningsstudie fra Ann Arbor (11), hvor DBCG teknikken blev sammenlignet med en række andre beskrevne teknikker til postmastektomi bestråling. Studiet konkluderede, at den såkaldte Partial Wide Tangent (PWT) teknik, bestående af to tangentielle foton-felter mod thoraxvæggen og de parasternale lymfeknuder sammenstykket med et fotonfelt mod aksil/periklavikulær regionen, var det mest fordelagtige kompromis mht. sandsynlighed for tumorkontrol og risiko for komplikationer. Efterfølgende analyser i DBCGs radioterapiudvalg har vist, at CT-baseret targetdefinition og dosisplanlægning giver mulighed for bedre dækning af de parasternale lymfeknuder, mere homogen dosisfordeling, acceptabel bestråling af hjerte og lunger, færre sammenstykninger og lettere arbejdsgange end ved anvendelse af konventionelt simuleret DBCG teknik (14). Ved behandling på en accelerator med Multi Leaf Collimator (MLC), vil behandlingstiden endvidere være kortere med PWT-teknik sammenlignet med den nuværende. Nærværende retningslinier indeholder en gennemgang af denne teknik.

5.2.1 Definitioner i ICRU 62

International Commision on Radiation Units and Measurements (ICRU) har i ICRU 62 *(1)*, ud over de i ICRU 50 definerede begreber, defineret begreberne Intern Margin (IM) og Set-up Margin (SM). Samtidig gives mulighed for ikke-lineær addition af marginer omkring det kliniske target volumen. Størrelsen af den sammensatte margin og det resulterende planlægningsvolumen vil involvere et kompromis mellem sandsynlighed for tumor kontrol og risikoen for normalvævskomplikation.

Fig. 5.3 Definitioner ifølge ICRU 62



Definitioner ifølge ICRU 62 (fig. 5.3)

1. GTV = Gross Tumor Volume = makroskopisk tumor volumen omfatter alt verificeret tumorvæv fra kliniske undersøgelser og billede-diagnostiske procedurer.

2. CTV = Clinical Target Volume = klinisk target volumen omfatter det makroskopiske tumor volumen, når dette findes, og voluminer med suspekt (subklinisk) tumor (f.eks. margin omkring GTV og regionale lymfeknuder, når det skønnes, at de skal behandles). CTV er altså et rent anatomisk-klinisk begreb.

3. ITV = Internal Target Volume = internt target volumen omfatter CTV med en intern margin (IM), der tager hensyn til den interne bevægelse af CTV i forhold til anatomiske referencepunkter.

4. PTV = Planning Target Volume = planlægnings target volumen omfatter ITV plus set-up margin (SM), som adderes for at tage højde for opstillingsusikkerhed. IM og SM skal ikke nødvendigvis adderes lineært, da det ofte vil resultere i for stort PTV. De øvrige teoretiske overvejelser vedrørende adderinger af marginer er diskuteret i ICRU rapporten (1). Bemærk at penumbra ikke er inkluderet i SM. Der skal derfor evt. tillægges margin fra PTV til feltgrænse for at få f.eks. min. 95 % af den specificerede dosis i PTV.

5. OR = Organ at Risk = risikoorgan, dvs. kritiske normalvæv i den bestrålede region.

6. PRV = Planning Risk Volume = planlægnings risikoorgan volumen omfatter OR med IM og SM, som beskrevet for CTV. Dette begreb bruges især for hjerte og medulla ved planlægning af IMRT.

7. TV = Treated Volume = det behandlede volumen, omfatter det volumen, der modtager den specificerede dosis nødvendig for behand-lingens formål (tumor kontrol).

8. IV = Irradiated Volume = det bestrålede volumen, omfatter det volumen, der modtager en absorberet dosis, der er væsentlig for normal-vævstolerance.

9. CI = Conformity Index = forholdet mellem TV og PTV (TV/PTV). Optimering af feltteknik for at få et lavt CI - nær 1,0 - betyder høj konformitet, men medfører som regel at IV øges.

5.2.2 Kompatibilitet med tidligere retningslinier

I de tidligere retningslinjer for ikke CT-baseret strålebehandling var feltdefinitionen baseret på feltgrænser. I feltranden er dosis 50 % af dosis i feltet, og PTV ligger derfor typisk 0,5 - 1,0 cm indenfor feltafgrænsningen, idet penumbraen (afstanden mellem 50 % isodosekurven og 95 % isodosekurven) er af denne størrelsesorden for de anvendte strålekvaliteter og feltteknikker. Den resterende margin (< 0,5 cm) skulle tage højde for opstillingsusikkerhed.

Der skelnes mellem nedenstående behandlingstyper afhængig af det kliniske targetvolumen CTV:

Mastektomerede patienter

Type A sin. Regio mammaria inklusiv cicatricen, samsidige lymfeknuder i level I, II, III samt periklavikulært.

Type A dxt. Regio mammaria inklusiv cicatricen, samsidige lymfeknuder i level I, II, III, periklavikulært samt parasternalt.

Type B sin. Regio mammaria inklusiv cicatricen, samsidige lymfeknuder i level II, III samt periklavikulært.

Type B dxt. Regio mammaria inklusiv cicatricen, samsidige lymfeknuder i level II, III, periklavikulært samt parasternalt.

Type C. Regio mammaria inklusiv cicatricen.

Lumpektomerede patienter

Type D sin. Residuale mamma, samsidige lymfeknuder i level I, II, III samt periklavikulært

Type D dxt. Residuale mamma, samsidige lymfeknuder i level I, II, III, periklavikulært samt parasternalt.

Type E sin. Residuale mamma, samsidige supra lymfeknuder i level II, III samt periklavikulært.

Type E dxt. Residuale mamma, samsidige lymfeknuder i level II, III, periklavikulært samt parasternalt.

Type F Residuale mamma.

5.2.3 Lejring og CT-skanning

Patienten anbringes i rygleje med fiksation. Det tilstræbes at hoved er drejet ca. 15° mod raske side. Forud for CT-skanningen foretages opmærkning af residualbrystets placering (lumpektomi) eller af det tidligere brysts placering (mastektomi); for sidst-

nævnte patientgruppe foretages opmærkningen med begge arme i samme position. Opmærkningen foretages med kobbertråd eller lignende, der kan ses på CT-skanningen. Ved selve skanningen behøver kun armen på den syge side at være over hovedet, men hvor det er muligt, bør begge arme være anbragt symmetrisk over hovedet. Bolus-effekt af hudfolder i samsidige supraklavikulærregion skal dog undgås. Hele den raske side bør så vidt muligt inkluderes i "field of view", så mammas placering på den raske side kan vurderes i forbindelse med indtegning**.**

Lumpektomi- eller mastektomi-cikatricen markeres med kobbertråd. Ved postmastektomi strålebehandling skal der altid være bolus med en tykkelse på 3 - 5 mm omkring cikatricen. Bolus skal strække sig 3 cm vinkelret på cikatricen kranielt og kaudalt. Medialt og lateral skal bolus strække sig 1 cm ud over den del af cikatricen, som ligger indenfor regio mammaria under hensyntagen til primær tumors beliggenhed.

Skanning foretages fra midt-cervikalt til mindst 4 cm inferiort for markeringerne og inklusive hele samsidige lunge. Scannes med max 3 mm's tykkelse.

5.2.4 Targetdefinitioner i DBCG

Strålevolumen skal nøje vurderes hos hver enkelt patient, og i nogle tilfælde kan fuld dosis til PTV ikke sikres. Dette sker for at mindske det bestrålede volumen eller dosis til kritisk normalvæv. CT-baseret dosisplanlægning kombineret med åndedrætsvejledt behandling eller inten-sitets-moduleret feltteknik kan bidrage til at optimere dosisfordeling i target og/eller reducere dosis i kritisk normalvæv.

Ved planlægningen af behandlingen skal man generelt tilstræbe, at de med * markerede volumina som minimum defineres:

GTV
Makroskopisk tumor i T og N position vurderet ud fra klinisk undersøgelse og billeddiagnostiske procedurer. For postoperativ strålebehandling er der som hovedregel intet GTV. Ved uradikal operation skal områder med efterladt tumorvæv defineres.

*CTV-boost **
Ved postoperativ strålebehandling omfatter dette volumen selve tumorlejet defineret ud fra synlig kavitet og eventuelle klips. Cikatricen er ikke target og operationskanalen er som hovedregel heller ikke target men hvis der er usikkerhed om tumorlejet udbredning kan det vejledt af mammografi-beskrivelse, operationsbeskrivelse og patologibeskrivelse vurderes, hvor stor en del af operationskanalen, der eventuelt skal medinddrages. Der korrigeres ved anatomisk barriere som f.eks. fascie, knogle (se *fig. 5.4*).

CTV-boost består af sammentegning af følgende volumina under hensyntagen til kirurgisk teknik:

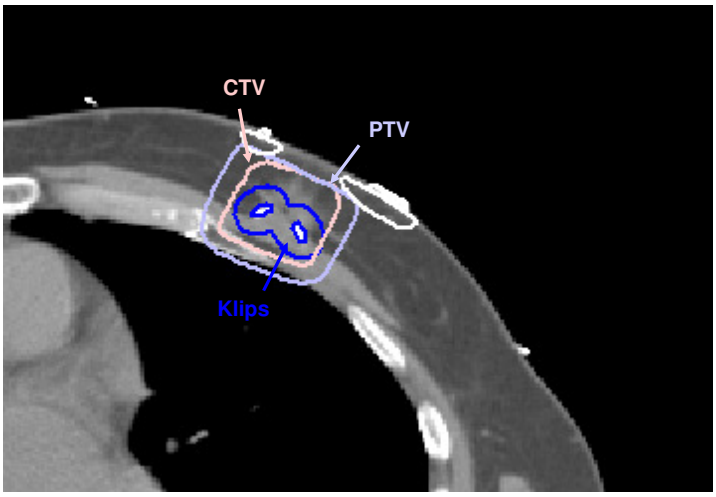
Konventionel kirurgi:
- Ved klips (standard 4 - 8 stk.): klips og synlig kavitet + 0,5 cm.
- Ved manglende klips: Området under cikatricen (operationskanalen) i en afstand af 1 cm fra denne og ned til fascien – ventralt ligger grænsen 5 mm under huden + synlig kavitet med 1 cm margin.

Onkoplastisk kirurgi:

- Ved klips (standard 8 stk., 4 i bund og 4 i top af lumpektomi-kaviteten): klips og synlig kavitet + 0,5 cm.
- Ved manglende klips: skal kirurgen medvirke til identificering af lumpektomi-kaviteten. Til dette område skal tillægges 1 cm's margin.

Det kan være praktisk at definere nogle hjælpevolumina såsom "Cikatrice + margin" og "Klips + margin" til at støtte indtegning af CTV-boost (se *fig. 5.4*).

Figur 5.4



Figur 5.4. Eksempel på boost- område hvor klips + 0.5 cm, CTV og PTV er indtegnet

Dosis og fraktionering:

- 16 Gy på 8 fraktioner med 5 fraktioner pr. uge til kvinder ≤ 40 år og til alle med insufficient resektionsmargin.
- 10 Gy på 5 fraktioner med 5 fraktioner pr. uge til kvinder på 41 - 49 år (begge inklusive). Hertil kommer dosis fra CTV-mamma.

*CTV-mamma (postlumpektomi) **
Skal indeholde corpus mamma og processus axillaris. Ved indtegning af mammavævet skal man være opmærksom på, at det hos ældre kvinder er sværere at visualisere brystvævet. Her kan kobbertrådsmarkering af mamma være en hjælp. Ventralt ligger grænsen for CTV-mamma/thoraxvæg 5 mm under hudoverfladen, profund til fascien af pectoralis major, medialt og profund dog max. til sternal kanten.

Selvom der ikke skal gives boost, skal voluminet, svarende til det beskrevne under CTV-boost, være inkluderet (se *fig. 5.4*).

Dosis og fraktionering:

- 50 Gy på 25 fraktioner med 5 fraktioner pr. uge.

*CTV-thoraxvæg (postmastektomi) **
Skal indeholde vævet sv.t. regio mammaria fra 5 mm under hudoverfladen til ydersiden af pectoralisfascien. Udstrækningen af dette område kan visualiseres på CT-skanning med pålagt kobbertråd, der anbringes vejledt af det kontralaterale brysts placering. CTV omfatter desuden huden omkring cikatricen i 3 cm afstand vinkelret på denne og 0,5 cm ud over enderne af cikatricen, som ligger indenfor regio mammaria.

Dosis og fraktionering:
- 50 Gy på 25 fraktioner med 5 fraktioner pr. uge.

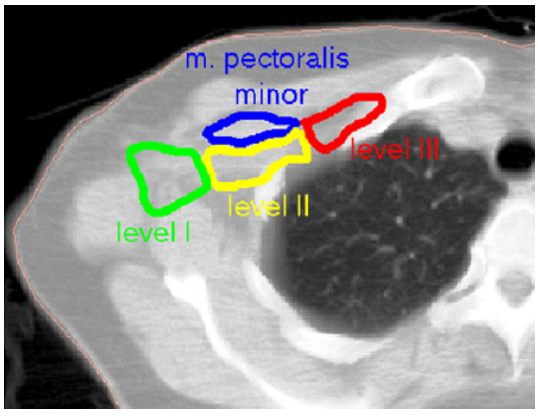
*CTV-interpectoralis (N+ sygdom) **
Skal indeholde de interpectorale lymfeknuder beliggende mellem pectoralis minor og major. Ventralt/dorsalt er rummet beliggende bag pectoralis major og foran pectoralis minor, lateralt, medialt og caudalt svt. Pectoralis minors udstrækning og kranielt til de thoraco-acromiale kar (10).

Dosis og fraktionering
- 50 Gy på 25 fraktioner med 5 fraktioner pr. uge.

*CTV-parasternal (højresidig) **
Skal indeholde de ipsilaterale parasternale lymfeknuderegioner i IC 1 - 4. Beliggenheden af de parasternale lymfeknuder er undersøgt på CT skanningsbilleder (2). CTV-parasternal defineres medialt af sternums laterale afgrænsning, lateralt 2 cm fra sternums laterale afgrænsning, dorsalt af lungehinden, ventralt svarende til costa forkant, kaudalt overkanten af costa V (kan markeres med kobbertråd), kranielt umiddelbart under sternoklavikulærleddet. Hvis der er behov for kompromis på grund af hjerte- eller lungedosis kan IC 4, eller ultimativt alle IC, udelades.

Dosis og fraktionering:
- 50 Gy på 25 fraktioner med 5 fraktioner pr. uge.

*CTV-aksil/periklav **
Skal indeholde de ipsilaterale periklavikulære lymfeknuder og aksil level II, III + evt. level I (type A og D). Hvis der er efterladt tumorvæv i aksillen ved operationen, inkluderes det suspekte område i aksilfeltet. Level I er beliggende lateralt for pectoralis minor, level II posteriort for pectoralis minor og level III medialt for pectoralis minor (*Fig. 5.5*) (3, 4, 10). Level II-indtegningen benyttes til fastlæggelse af aksilområdets laterale afgrænsning samt til dosering af feltet.



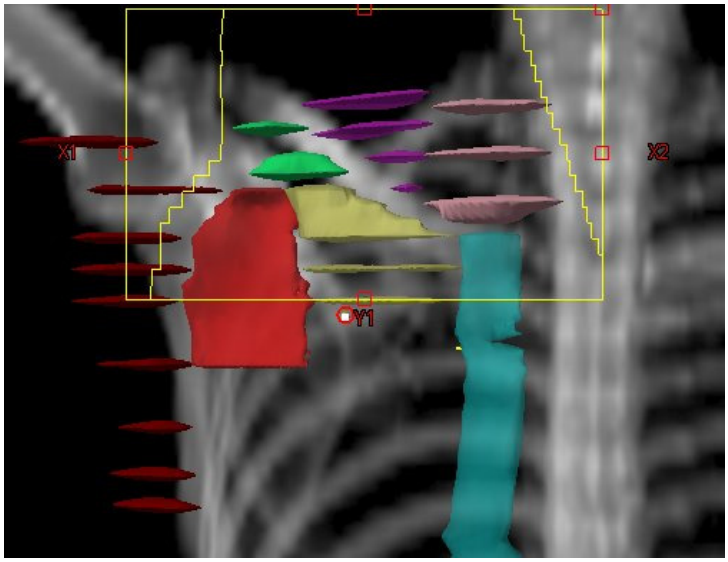
Figur 5.5

Hvis man benytter et standard forfrafelt, er feltafgrænsninger: medialt m. sternokleidomastoideus' mediale afgrænsning og 1 cm over midtlinien, kranielt ud i fri luft eller underkant af 6. halshvirvel, kaudalt sammenstykket med de tangentielle felter mod thoraxvæggen, ventralt 5 mm under hudoverfladen.

Dosis og fraktionering:

- 50 Gy på 25 fraktioner med 5 fraktioner pr. uge

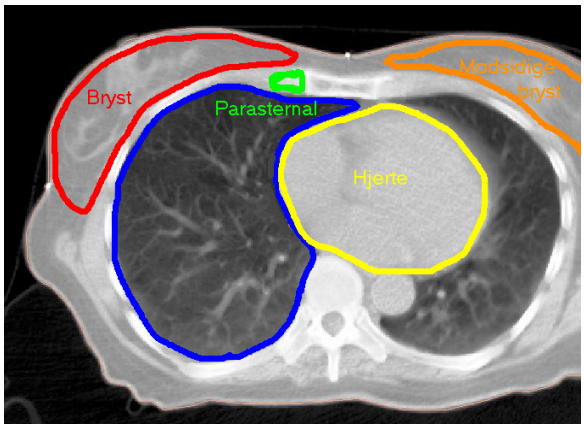
PTV
Indeholder CTV med den specifikke IM og SM, som kan variere med feltlokalisation og patient fiksation. Det anbefales, at de enkelte afdelinger skaffer specifikke data for deres respektive SM. IM for CTV-mamma/thoraxvæg/parasternal ved thorakalt fikserede og ryglejrede patienter med roligt åndedræt udgør kun 1 - 4 mm anteroposteriort (12). IM for CTV-periklav/aksil er ubetydeligt. Derimod udgør IM for hjertet og lungebasis 10 - 25 mm superoinferiort (13). Bemærk at den globale margin mellem CTV og PTV ikke kun skal fastlægges ud fra vurderinger af IM og opstillingsmargin. Den globale margin skal fastlægges ud fra vurderinger af forholdet mellem sandsynligheden for tumor kontrol og risikoen for normalvævskomplikationer. Den globale margin er ligeledes afhængig af det valgte feltarrangement. (*Fig. 5.6*)



Figur 5.6

Der kan være praktiske problemer med indtegningen af PTV. Specielt hvis margin byder, at PTV skal tegnes i fri luft uden for patientkonturen. ICRU forskriver, at dosis for PTV skal rapporteres som den dosis, der er givet til de kliniske målvolumina. Dette kan også være praktisk besværligt, da mange dosisplanlægningssystemer ikke er i stand til at beregne dosis uden for patientkonturen. PTV kan komme til at indeholde zoner tæt ved patientkonturen med dosis build-up. Det kan derfor diskuteres, hvor relevant dosis til PTV er for rapportering af dosis til de kliniske målvolumina og DBCG's radioterapiudvalg har valgt at dosis specificeres til CTV.

5.2.4.1 Risikoorganer
I brystregionen omfatter disse altid hjerte herunder LAD, samsidig lunge og modsidig mamma. I visse tilfælde kan medulla spinalis og samsidig plexus brachialis være relevante at definere. De relevante organer indtegnes i dosisplanlægningssystemet og feltteknik afpasses herefter.



Figur 5.7

*Hjerte **

Kan visualiseres direkte på en CT-skanning (Fig. 5.7). Der er påvist en direkte sammenhæng mellem procentvis bestrålet hjertevolumen og kardiel morbiditet (5), og data tyder på, at medbestråling af koronarkarene og især LAD (left arteria descendens) er af afgørende betydning. LAD bør derfor ikke medbestråles overhovedet. Hvis medbestråling af øvrige hjerte ikke kan undgås, gælder, ud fra bl.a. Gagliardi's tal, følgende absolutte dosis/volumen restriktioner for at give mindre end 1,5 % risiko for hjerteoverdødelighed: max 5 % af volumen må modtage 40 Gy eller derover (40/50 Gy = 80 %), og max 10 % af volumen må modtage 20 Gy eller derover (20/50Gy = 40 %). Man skal være opmærksom på, hvis der er lavet en decideret boostskanning, så kan DVH'erne for primær og boost ikke sammenlignes, da en given dosis ikke nødvendigvis er givet til samme punkt i hjertet i begge planer.

Anbefaling

- Det skal tilstræbes, at højst 5 % af LAD modtager 10 Gy eller derover (V_{10Gy} = 5 %), og at intet (0 %) af hjertet modtager 20 Gy eller derover (V_{20Gy} = 0 %).
- For øvrige hjerte tilstræbes at højst 5 % af hjertet modtager 40 Gy eller derover (V_{40Gy} = 5 %), og at højst 10 % af hjertet modtager 20 Gy eller derover (V_{20Gy} = 10 %).

*Lunge **

Kan visualiseres direkte på en CT-skanning. Hvis bestrålet lungevolumen holdes under 15 % og 18 % for henholdsvis højre og venstre lunge (bestrålingen er ens på de to sider, men da venstre lunge er mindre end højre, vil den procentvise andel af bestrålet lunge være større) svarende til en "central lung distance" på 3 cm, vil der ikke være risiko for stråleinduceret pneumonitis (6). Hvis den apikale del af lungen medbestråles, som det er tilfældet hos højrisiko patienter, vil yderligere ca. 12 % lungevolumen blive bestrålet. Hvis middeldosis til den samsidige lungedosis holdes under 18 Gy er risikoen for pneumonitis under 5 % (7).

Anbefaling:

- Det skal tilstræbes, at middeldosis til samsidig lunge (inkl. bidrag fra periklavikulær felt) holdes under en fysisk middeldosis på 18 Gy
- Højst 35 % af lungens volumen må få 20 Gy eller derover (V_{20Gy} = 35 %).
- Hvis de regionale lymfeknuder ikke er inkluderet tilstræbes at max. 25 % af lungens volumen må få 20 Gy eller derover (V_{20Gy} = 25 %).
- Ved bilateral mammacancer anbefales, at højest 20 % det samlede lungevolumen må få 35 Gy eller derover.

Modsidige mamma
Skal indeholde corpus mamma og processus aksillaris. Det bestrålede volumen skal holdes så lavt som muligt.

Plexus brachialis
På CT-skanningssnit fra vertebra C7 til TH1 er plexus brachialis beliggende mellem m. scalenius anterior og m. scalenius medius. Udfor vertebra TH2 danner plexus brachialis en veldefineret struktur posteriort/lateralt for karrene. Svt. TH3 - 4 kan der ses en mindre struktur lige bag de store halskar.

Larynx
Larynxbrusken kan oftest ses på CT skanning. I daglig praksis kan man undlade indtegning af denne region.

Esophagus
Esophagus er beliggende i midtlinien bag luftrøret. Det er ofte vanskeligt at se strukturen. I daglig praksis kan man undlade indtegning af denne region.

Medulla spinalis
Beliggende i canalis spinalis. Ved indtegning kan man benytte den indvendige benede afgrænsning af canalis spinalis, hvorved medulla sikres en vis margin. Ved konventionelle behandlingsteknikker for brystkræft vil medulla spinalis ikke være et kritisk normalvæv. Oftest kan man derfor undlade indtegning af denne region. I tilfælde af genbehandlinger etc. skal der dog tages hensyn til en dosisbegrænsning på 48 Gy max.

Dosisbegrænsninger

	OR
LAD	V_{20Gy} = 0 % V_{10Gy} = 5 %
Hjerte	V_{40Gy} = 5 % V_{20Gy} = 10 %
Samsidig lunge	*V_{20Gy} = 25 % (eksl. periklav),* V_{20Gy} = 35 % (inkl. periklav), mean < 18 Gy
Medulla spinalis	Max. 48 Gy
Plexus brachialis	Max. 54 Gy
Dosis max. uden for PTV	54 Gy

Prioriteringer
GTV > LAD > hjerte > lunge > CTV-boost > CTV-mamma/thoraxvæg > CTV-aksil/periklav > CTV-parasternal > modsidige bryst.

For lobulære karcinomer – som kan recidivere diffust lokalt – bør hele CTV-mamma/thoraxvæg prioriteres højt.

Hvis dosisbegrænsningerne til normalvæv ikke kan overholdes med konventionel teknik (se nedenfor) uden, at CTV dækningen kompromit-teres, bør man overveje anvendelse af IMRT, gating eller om det er klinisk acceptabelt at undlade f.eks. strålebehandling af de parasternale lymfeknuder.

5.2.5 Dosis og fraktionering

Der skal altid tilstræbes homogen dosis. Der bør som hovedregel gives 2 Gy pr. fraktion. Dosisspecifikationer er nævnt under beskrivelsen af de forskellige targets.

5.2.5.1 Beregning af dosis

Alle specificerede doser relaterer til CTV. Det tilstræbes, at den minimale absorberede target dosis i CTV-mamma/thoraxvæg er mindst 95 % af den specificerede dosis, og den maksimale absorberede dosis er maksimalt 107 % af den specificerede dosis.

For CTV-aksil/periklav tilstræbes, at den minimale absorberede target dosis er mindst 90 % af den specificerede dosis, og den maksimale absorberede dosis er maksimalt 107 % af den specificerede dosis, dog således at den minimale dosis til dette target bestemmes alene ud fra minimumsdosis i level II.

5.2.5.2 Fraktionering

Standardbehandling er 2 Gy pr. fraktion med 5 fraktioner pr. uge for alle patienter. Ved hver fraktion skal alle felter behandles. Såfremt der sker en utilsigtet afbrydelse af behandlingen forlænges den samlede behandlingstid tilsvarende. Der skal ikke anvendes pausekorrektion.

5.2.5.3 Bolus under behandling

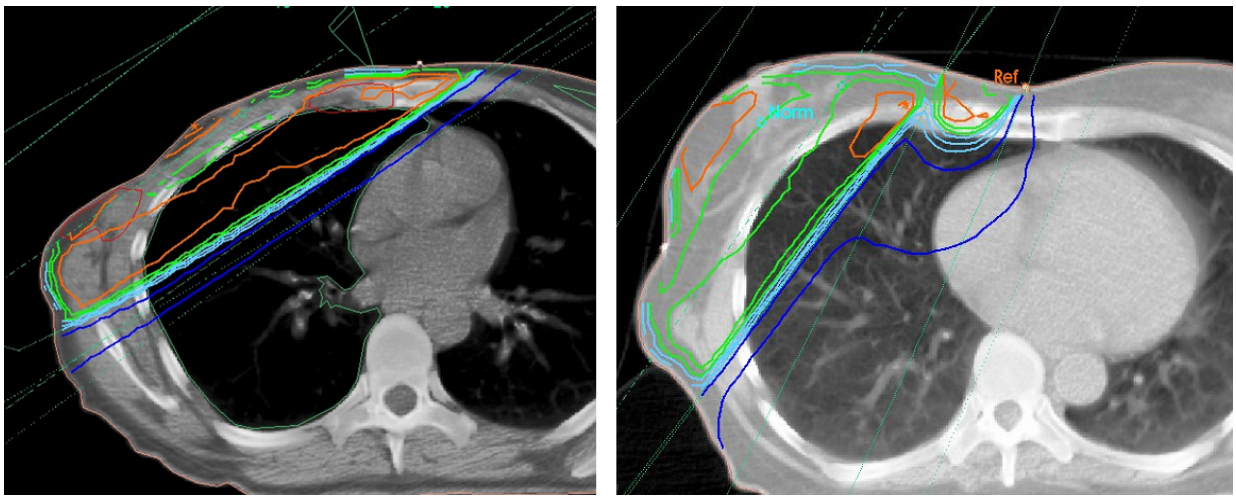
Ved postmastektomi strålebehandling skal der altid være en bolus med tykkelsen 3 - 5 mm omkring cikatricen. Bolus læggges på huden om-kring cikatricen i 3 cm afstand vinkelret på denne. Medialt og lateral skal bolus kun strække sig 1 cm ud over den del af cikatricen, som ligger indenfor regio mammaria. Bolus skal så vidt muligt fremstilles inden skanningen og være placeret på patienten under skanningen. Der behandles principielt med bolus i hele behandlingsforløbet, men hvis der undervejs kommer for voldsom hudreaktion, fjernes bolus under resten af behandlingen.

Såfremt patienten ikke er skannet med bolus, skal der genereres en relevant bolus i forbindelse med dosisplanlægningen.

5.2.6 Forslag til klasseløsning af feltopsætning

5.2.6.1 Partial Wide Tangent teknik (PWT)

Figur 5.8



Med PWT-teknik behandles thoraxvæggen med tangentielle fotonfelter med mindst ét felt fra hver side. Evt. suppleres med et medialt elektronfelt (se *fig. 5.8*) for at mindske hjerte- og/eller lunge-dosis.

Eventuelle periklav-/aksilområder, som skal medbestråles, dækkes med et forfrafelt vinklet 10 - 15 grader mod raske side. Efter behov kan sup-pleres med posteriort felt. Felterne kan eventuelt gives som half-beams, så der kun er ét isocenter. Såfremt thoraxvæggen i kranio-kaudal retning overstiger den halve maksimale feltstørrelse, kan det accepteres, at isocentret ligger 1 - 2 cm kaudalt for de tangentielle felters kranielle feltgrænse, på trods af et lille overlap med periklavfeltet.

Isocenterplacering:	Den longitudinelle placering af sammenstykningen mellem aksilfeltet og de tangentielle felter vælges under hensyntagen til, at lungedosis bliver så lav som muligt. Det skal sikres, at de tangentielle felter indeholder den kaudale del af periklav-/aksilområdet. Isocenteret bør placeres således, at de tangentielle felter netop går fri af caput humerus.

Grænser for tangentielle felter:

Ventralt	Ventralt skal de tangentielle felter gå 2 cm ud i fri luft
Kranielt:	Kranielt sammenstykkes med aksilfeltet. Den longitudinelle placering af sammenstykningen mellem aksilfeltet og de tangentielle felter vælges under hensyntagen til, at lungedosis bliver så lav som muligt.
Medialt:	Såfremt de parasternale lymfeknuder skal medbestråles, skal lymfeknuderne i IC1-4 inkluderes i felterne. Hvis dette fører til problemer med hjerte eller lungedosis, kan man vælge at begrænse felterne, så kun IC1-3 inkluderes med fuld dosis, eller man kan helt undlade behandling af de parasternale lymfeknuder.
Lateralt:	Lateralt skal brystvæggen, hvor brystet sidder/har siddet, inkluderes med fuld dosis.
Kaudalt:	1 cm kaudalt for sulcus inframammaria (lumpektomi) hhv. 1 cm kaudalt for modsatte sulcus inframammaria (mastektomi).
Medialt elektronfelt:	Vinklen for dette felt vælges så vinkelforskellen mellem feltet og det ventrale-mediale er ca. 10°.
Kranialt:	Skal være sammenfaldende på huden med aksil- og supra-/ infraklavikulærfeltets kaudale grænse.
Medialt:	PTV skal inkludere lymfeknuderne i IC1 - 4.
Lateralt:	Skal være sammenfaldende med det mediale fotonfelts grænse på huden.

Kaudalt: Skal være 1 cm kaudalt for sulcus inframammalis (kaudalt for costa 5 ved dens tilhæftning på sternum kan feltet begrænses til at følge konturen af corpus mammae i en afstand af mindst 1 cm).

Feltarrangement for Boostfelt:
Enten et vinkelret på thoraxvæggen rettet elektronfelt eller, hvis dette ikke er hensigtsmæssigt eller muligt, to mod hinanden rettede fotonfelter tangentielt på thoraxvæggen.

Elektronfelt: CTV-boost = PTV- boost.

Tangentielle felter: Må gerne vinkles anderledes end de oprindelige felter skal blot inkludere PTV-boost.

5.2.7 Rapportering af strålebehandlingsoplysninger

For alle patienter indberettes middeldosis i CTV-mamma hhv. CTV-thoraxvæg til DBCG sekretariatet på strålebehandlingsskemaerne.

Referencer:
1. International Commision on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 62, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). www.icru.org 1999.
2. Bentel G et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44: 1017-25.
3. Bentel G et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 755-8.
4. Takeda A et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46: 815-22.
5. Gagliardi G et al. Br J Radiol 1996; 69: 839-46.
6. Das IJ et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 42: 11-9.
7. Kwa et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 42:1-9.
8. Johansson S et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52: 1207-19.
9. Olsen NK et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 26: 43-9.
10. Dijkema IM et al. Radiotherapy & Oncology 2004; 71: 287–95.
11. Pierce at al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52: 1220-30.
12. Pedersen AN et al. Radiother Oncol 2004; 72: 7253-60.
13. Langen KM et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50: 265-78.
14. Thomsen MS et al. Acta Oncol 2008; 47: 654-61