Postoperativ strålebehandling af brystkræft

Version 4.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
17. februar 2025 (DBCG)
Administrativ godkendelse
10. juni 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 31. januar 2027

INDEKSERING
Strålebehandling, brystkræft, DBCG

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 3.0

Retningslinjeafsnit	**Beskrivelse af ændring** *Beskriv kort de udførte ændringer ud for det relevante afsnit, så det er tydeligt, hvilke ændringer der er foretaget og hvorfor)*
Anbefaling 1-33	Sproglig revision og opdatering af referencer svarende til hele dokumentet
Anbefaling 4	Tilføjet DCIS < 20% af tumor og ingen DCIS uden for tumor
Anbefaling 5	Det er specificeret, at der her er tale om boost til tumorlejet
Anbefaling 6	Ny anbefaling omhandlende lymfeknude boost hos patienter, der har modtaget neoadjuverende kemoterapi og som har billeddiagnostisk suspekte lymfeknuder
Anbefaling 7	Ny anbefaling omhandlende lymfeknude boost hos patienter, der efter primær operation har suspekte lymfeknuder på skanning
Anbefaling 8	Ny anbefaling, hvor der anbefales anvendelse af beslutningsstøtteværktøj til information om helbrystbestråling til patienter, der har fået brystbevarende operation for lymfeknude negativ brystkræft
Anbefaling 12	Ny anbefaling af dosis til lymfeknudeboost
Anbefaling 16	Tilføjet at patienterne også kan scannes med begge arme over hovedet
Anbefaling 18	Specificering af placering af bolus er tilføjet
Anbefaling 19	Tilføjet at gating kan undlades ved delbrystbestråling på venstre side
Anbefaling 20	Tilføjet et afsnit om sammenstykning ved kontralateral bestråling eller ipsilateral periklavfelt efter tidligere brystbestråling
Anbefaling21	Specificeret at der er tale om boost til tumorlejet
Anbefaling 22	Ny anbefaling omhandlende teknik ved lymfeknudeboost
Anbefaling 23	Tabel 4 og 5 er opdateret
Anbefaling 25	Tilføjet at protonbehandling også kan gives i andre prospektive kliniske studier
Anbefaling 27	Det er i anbefalingen gjort klart, at den gælder patienter, hvor adjuverende kemoterapi ikke er indikeret
Anbefaling 28	Det er i anbefalingen gjort klart, at den gælder patienter, hvor adjuverende kemoterapi er indikeret

Anbefaling 30	Ny anbefaling omhandlende strålebehandling hos primært inoperable patienter, der progredierer under præoperativ kemoterapi
Anbefaling 31	Anbefalingen er omskrevet således, at den dækker adjuverende systemisk behandling; der anbefales konkomitant med strålebehandling
Anbefaling 32	Ny anbefaling angående systemisk behandling, der ikke anbefales konkomitant med strålebehandling
Referencer	Opdateret
Litteratursøgning	Opdateret
Forfattere	Opdateret
Kvalitetssikring	I kapitel 6 Monitorering og kvalitetssikring er der tilføjet et afsnit om hvordan strålebehandling kan kvalitetssikres.

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 5
Rationale for adjuverende strålebehandling 5
Dosis ved adjuverende strålebehandling 6
Definition af targets og normalvæv 6
Planlægning og levering af strålebehandling 6
Timing af strålebehandling og systemisk behandling 7
English summary 9
Rationale for Adjuvant Radiotherapy 9
Definition of Targets and Normal Tissue 10
2. Introduktion 13
3. Grundlag 14
Rationale for adjuverende strålebehandling 14
Dosis ved adjuverende strålebehandling 21
Definition af targets og normalvæv 26
Planlægning og levering af strålebehandling 36
Timing af strålebehandling og systemisk behandling 48
4. Referencer 53
5. Metode 61
6. Monitorering og kvalitetssikring 64
Kvalitetssikring af strålebehandling 64
7. Bilag 65
8. Om denne kliniske retningslinje 68

1. Anbefalinger (Quick guide)

Rationale for adjuverende strålebehandling

1. **Efter brystbevarende operation for invasiv cancer og/eller DCIS og/eller pleomorf LCIS anbefales postoperativ strålebehandling til alle patienter uanset alder (A)**

2. **Efter brystbevarende operation for invasiv cancer med T3-T4 sygdom eller biopsiverificeret N+ sygdom (uanset primærtumors størrelse) anbefales postoperativ lokoregional strålebehandling til alle patienter (A)**

3. **Efter mastektomi for invasiv cancer anbefales postoperativ lokoregional strålebehandling til alle patienter, som opfylder ét af følgende: T3-T4 sygdom, biopsiverificeret N+ sygdom, ikke radikal operation (A)**

4. **Delbryst-strålebehandling anbefales til kvinder fyldt 50 år og opereret med brystbevarende operation for en unifokal, non-lobulær brystkræft, som opfylder følgende: pT1, pN0, ER positiv, HER2 normal, grad 1-2, resektionsrande ≥ 2 mm, DCIS < 20% af tumor og ingen DCIS i afstand fra tumor (A)**

5. **Boost til tumorlejet efter brystbevarende operation for invasiv cancer og/eller DCIS og/eller pleomorf LCIS anbefales til alle under 50 år på dato for diagnose samt til kvinder 50 år eller ældre, hvor der ikke er tilstrækkelige resektionsrande (A)**

6. **Hos patienter med biopsiverificeret N+ sygdom, der modtager neoadjuverende systemisk behandling, anbefales lymfeknudeboost af primært involverede lymfeknuder, såfremt der ikke opnås patologisk komplet respons i N-site og lymfeknuderne ikke fjernes operativt (D)**

7. **Hos patienter der efter primær operation får foretaget skanning (FDG-PET-CT eller almindelig CT) med suspekte lymfeknuder lokoregionalt, anbefales lymfeknudeboost til de involverede biopsiverificerede lymfeknuder (D)**

8. **Det anbefales at anvende et beslutningsstøtteværktøj ved information om helbrystbestråling (DBCG type F) (A)**

Dosis ved adjuverende strålebehandling

9. **Ved postoperativ strålebehandling er den anbefalede dosis moderat hypofraktioneret strålebehandling med 40 Gy/15 fraktioner (A)**

10. **Den anbefalede dosis for sekventielt boost til tumorlejet er som følger (A):**

    - **40 år eller yngre: 16 Gy/8 fraktioner**
    - **41- 49 år: 10 Gy/5 fraktioner**
    - **Ikke tilstrækkelige resektionsrande: 16 Gy/8 fraktioner uanset alder**

11. **Den anbefalede dosis ved simultant integreret boost til tumorlejet afhænger af den øvrige strålebehandling og patientens alder på dato for diagnosen jvf. anbefaling 9 og 10 og er som følger (D):**

    - **45,75 Gy / 40 Gy / 15 fraktioner svt 40 Gy/ 15 fraktioner + 10 Gy/ 5 fraktioner**
    - **52,2 Gy / 42,3 Gy / 18 fraktioner svt 40 Gy/ 15 fraktioner + 16 Gy/ 8 fraktioner**

12. **Ved lymfeknudeboost anbefales 16 Gy/8 fraktioner, under hensyntagen til normalvævet (D)**

Definition af targets og normalvæv

13. **Target og risikoorganer indtegnes i henhold til konsensus fra European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) (D)**

14. **Ved lokoregional sygdom tilpasses udstrækningen af lymfeknudestationer tumorkarakteristika, N-stadiet og omfanget af det kirurgiske indgreb (+/- aksildissektion) (D)**

15. **Det anbefales, at den postoperative strålebehandling klassificeres i syv standardtyper, A-G, på baggrund af lokalisation og det kliniske targetvolumen (CTV) (D)**

Planlægning og levering af strålebehandling

16. **Det anbefales, at den postoperative strålebehandling baseres på CT-skanning med maksimal snittykkelse på 3 mm uden IV-kontrast, med patient i rygleje og ipsilaterale arm/begge arme over hovedet (D)**

17. **Der anbefales opmærkning af residualbrystet eller det tidligere brysts placering og af cikatrice ved anvendelse af bolus (D)**

18. **Der anbefales daglig bolus ved indvækst i huden samt ved inflammatorisk brystkræft (D)**

19. **Respirationstilpasset strålebehandling (gating) anbefales ved lokoregional strålebehandling samt venstresidig helbrystbestråling (B)**

20. **Der anbefales som standard 3D-konform planlægning med tangentiel fotonbestråling af bryst/brystvæg. Et evt. periklav-/aksilområde behandles med anteriore/evt. posteriore felter (D)**

21. **Ved boost til tumorlejet anbefales videst muligt brug af simultant integreret boost (D)**

22. **Ved lymfeknudeboost anbefales sekventielt boost periklavt, parasternalt kan anvendes simultan integreret boost hvis teknisk muligt (D)**

23. **Det anbefales, at stråleplaner overholder de i Tabel 4 og 5 angivne dosiskrav og prioriteringer (B)**

24. **Det anbefales, at invers planlægning anvendes med forsigtighed, og at middeldoser til kontralaterale organer som lunge og bryst minimeres svarende til, hvad der må forventes for en tangentiel behandling (D)**

25. **Protonbehandling anses som eksperimentel behandling og bør som udgangspunkt udføres indenfor rammerne af DBCGs proton studie, Skagen 2 eller andre prospektive kliniske studier (D)**

26. **Billedtagning i form af kV/kV-, kV/MV-billeder eller CBCT anbefales til daglig verifikation af patientopsætning (D)**

Timing af strålebehandling og systemisk behandling

27. **Ved primær operation, hvor der ikke er indikation for kemoterapi, anbefales at stråleterapi påbegyndes så hurtigt som muligt, det maksimale tidsinterval fra operation til strålebehandling bør ikke overskride 12 uger (B)**

28. **Ved primær operation, hvor der er indikation for kemoterapi, anbefales at give kemoterapi først og derefter postoperativ strålebehandling, der bør starte 2-3 uger efter sidste kemobehandling (A)**

29. For patienter, som får primær systemisk behandling forud for operation, planlægges strålebehandling ud fra deres højeste T- og N-sygdom jvf. ovenstående retningslinjer (D)

30. Teknisk inoperable patienter, der progredierer under primær systemisk behandling kan, i særlige tilfælde, tilbydes præoperativ lokoregional strålebehandling, såfremt der ikke er tegn på fjernmetastaser (D)

31. Det anbefales, at patienter starter/fortsætter med adjuverende antihormon behandling, trastuzumab, immunterapi eller TDM-1 under strålebehandlingen (B)

32. Ved indikation for adjuverende capecitabine anbefales, at dette påbegyndes tidligst 2 uger efter afsluttet strålebehandling (D)

English summary

Rationale for Adjuvant Radiotherapy

1. **After breast-conserving surgery for invasive cancer and/or DCIS and/or pleomorphic LCIS, postoperative radiotherapy is recommended for all patients, regardless of age (A)**

2. **After breast-conserving surgery for invasive cancer with T3–T4 disease or biopsy-verified node-positive (N+) disease (regardless of the size of the primary tumor), postoperative locoregional radiotherapy is recommended for all patients (A)**

3. **Following mastectomy for invasive cancer, postoperative locoregional radiotherapy is recommended for all patients meeting one or more of the following criteria: T3–T4 disease, biopsy-verified N+ disease, or non-radical surgery (A)**

4. **Partial breast irradiation is recommended for women aged ≥50 years undergoing breast-conserving surgery for unifocal, non-lobular breast cancer meeting all of the following criteria: pT1, pN0, estrogen receptor (ER)-positive, HER2-normal, grade 1–2, surgical margins ≥2 mm, DCIS <20% of the tumor, and no DCIS at a distance from the tumor (A)**

5. **A boost to the tumor bed after breast-conserving surgery for invasive cancer and/or DCIS and/or pleomorphic LCIS is recommended for all patients under 50 years at the time of diagnosis, and for women aged 50 years or older where surgical margins are inadequate (A)**

6. **For patients with biopsy-verified N+ disease receiving neoadjuvant systemic therapy, a lymph node boost to initially involved nodes is recommended if a pathological complete response is not achieved at the N-site and the nodes are not surgically removed (D)**

7. **For patients undergoing postoperative imaging (FDG-PET-CT or conventional CT) demonstrating suspicious locoregional lymph nodes, a lymph node boost to involved, biopsy-verified nodes is recommended (D)**

8. **It is recommended to use a decision support tool when informing patients about whole-breast radiotherapy (DBCG type F) (A)**

Dosage in Adjuvant Radiotherapy

9. **For postoperative radiotherapy, a moderately hypofractionated schedule of 40 Gy in 15 fractions is recommended (A)**

10. **The recommended sequential boost dose to the tumor bed is as follows (A):**

    - **≤40 years: 16 Gy in 8 fractions**
    - **41–49 years: 10 Gy in 5 fractions**
    - **Inadequate surgical margins: 16 Gy in 8 fractions, regardless of age**

11. **The recommended dose for simultaneous integrated boost to the tumor bed depends on the radiotherapy regimen and the patient's age at diagnosis, in accordance with recommendations 9 and 10, and is as follows (D):**

    - **45.75 Gy / 40 Gy in 15 fractions, equivalent to 40 Gy / 15 fractions + 10 Gy / 5 fractions**
    - **52.2 Gy / 42.3 Gy in 18 fractions, equivalent to 40 Gy / 15 fractions + 16 Gy / 8 fractions**

12. **For lymph node boost, a dose of 16 Gy in 8 fractions is recommended, considering normal tissue constraints (D)**

Definition of Targets and Normal Tissue

13. **Target volumes and organs at risk should be delineated according to the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) consensus guidelines (D)**

14. **For locoregional disease, the extent of nodal regions irradiated should be adapted based on tumor characteristics, nodal status, and the extent of surgical intervention (+/- axillary dissection) (D)**

15. **Postoperative radiotherapy should be classified into seven standard types (A–G) based on localization and clinical target volume (CTV) (D)**

Radiotherapy Planning and Delivery

16. **Postoperative radiotherapy planning should be based on CT imaging with a maximum slice thickness of 3 mm, without intravenous contrast, with the patient in the supine position and the ipsilateral or both arms raised above the head (D)**

17. **Marking of the residual breast or previous breast position, and the surgical scar, is recommended when using a bolus (D)**

18. **Daily bolus application is recommended in cases of skin involvement and for inflammatory breast cancer (D)**

19. **Respiratory-gated radiotherapy is recommended for locoregional radiotherapy and left-sided whole-breast irradiation (B)**

20. **As standard, 3D conformal planning with tangential photon fields for breast/chest wall irradiation is recommended. Any supraclavicular/axillary region should be treated with anterior and, if necessary, posterior fields (D)**

21. **Simultaneous integrated boost should be used as widely as technically feasible for tumor bed boosts (D)**

22. **For lymph node boost, sequential boost is recommended to the supraclavicular region, while a simultaneous integrated boost may be used for the parasternal region, if technically possible (D)**

23. **Radiotherapy plans should comply with the dose constraints and priorities specified in Tables 4 and 5 (B)**

24. **Inverse planning should be used with caution, and mean doses to contralateral organs such as lung and breast should be minimized to levels expected with tangential field techniques (D)**

25. **Proton therapy is considered an experimental treatment and should primarily be conducted within the framework of DBCG's proton study, Skagen 2, or other prospective clinical trials (D)**

26. **Image guidance using kV/kV, kV/MV images, or CBCT is recommended for daily verification of patient positioning (D)**

Timing of Radiotherapy and Systemic Treatment

27. For patients undergoing primary surgery without an indication for chemotherapy, radiotherapy should be initiated as soon as possible, and the interval between surgery and radiotherapy should not exceed 12 weeks (B)

28. For patients with an indication for chemotherapy after primary surgery, chemotherapy should be administered first, followed by postoperative radiotherapy, commencing 2–3 weeks after the last chemotherapy cycle (A)

29. For patients receiving primary systemic therapy before surgery, radiotherapy should be planned according to the highest pre-treatment T and N stage, as per the above guidelines (D)

30. Technically inoperable patients progressing during primary systemic therapy may, in selected cases, be offered preoperative locoregional radiotherapy if no signs of distant metastases are present (D)

31. Patients should start or continue adjuvant endocrine therapy, trastuzumab, immunotherapy, or T-DM1 during radiotherapy (B)

32. For patients indicated for adjuvant capecitabine, treatment should commence no earlier than 2 weeks after completion of radiotherapy (D)

2. Introduktion

I Danmark ses god lokalkontrol efter operation for brystkræft med en 5-års lokalrecidivrate på 1,7% (95%CI 1,5-2,0%) (1), hvilket kan tilskrives screening, et standardiseret og centraliseret brystkræftforløb med høj specialisering indenfor radiologi, kirurgi og patologi samt optimeret systemisk behandling til patienterne, hvor flere kvinder end tidligere behandles med mere effektiv medicinsk behandling samt en forbedret strålebehandlingsteknik.
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. Den generelle konklusion fra disse studier er, at maksimal sygdomskontrol, lokoregionalt såvel som systemisk, har signifikant betydning for det ultimative resultat, nemlig overlevelse.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Denne retningslinje er gældende for alle patientforløb for tidlig brystkræft (DC50) eller DCIS (DD05.9), hvor der udføres operation. Patienter, der har dissemineret brystkræft, er således ikke omfattet af denne retningslinje.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle på de danske stråleterapiafdelinger.

3. Grundlag

Rationale for adjuverende strålebehandling

1. **Efter brystbevarende operation for invasiv cancer og/eller DCIS og/eller pleomorf LCIS anbefales postoperativ strålebehandling til alle patienter uanset alder (A)**

2. **Efter brystbevarende operation for invasiv cancer med T3-T4 sygdom eller biopsiverificeret N+ sygdom (uanset primærtumors størrelse) anbefales postoperativ lokoregional strålebehandling til alle patienter (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Disse anbefalinger bygger på flere Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) metaanalyser [1a].

Brystbevarende operation er i dag en veletableret standardbehandling, og brystbevarende operation er den af DBCG anbefalede kirurgiske strategi til kvinder med tidlig brystkræft. Evidensen for denne behandling er hovedsagelig baseret på resultater fra 6 randomiserede undersøgelser, hvor mastektomi sammenlignes med brystbevarende operation + strålebehandling (2) [1b]. I disse studier, som blev gennemført i løbet af 70'erne og 80'erne, fandt man ikke signifikant forskel i overlevelsen mellem de to behandlingsgrupper. I alle 6 randomiserede studier bestod det kirurgiske indgreb i makroradikal fjernelse af tumor i brystet og aksildissektion (partiel eller radikal). Resultaterne er senere bekræftet i flere EBCTCG metaanalyser (3-5) [1a]. Da man indførte brystbevarende behandling, var man bekymret for, at det kunne lede til flere tilbagefald og en øget risiko for død. Flere observationsstudier, herunder et DBCG studie publiceret i 2018, peger nu på det modsatte (6, 7) [2c].

En EBCTCG metaanalyse (17 studier, 11.000 patienter) har undersøgt gevinsten af adjuverende strålebehandling efter brystbevarende operation i forhold til 10 års risiko for ethvert recidiv og 15 års risiko for død af brystkræft (8). I gruppen af patienter med lymfeknudenegativ sygdom (N>7.200 patienter) reducerede strålebehandling 10 års risikoen for ethvert recidiv fra 31% til 15,6% (RR 0,49; 95% CI 0,45-0,55) og 15 års risikoen for brystkræftdød fra 20,5% til 17,2% (RR 0,83; 95% CI 0,73-0,95). De tilsvarende tal for de lymfeknudepositive patienter (N=1050) var en reduktion i 10 års risikoen for ethvert recidiv fra 63,7% til 42,5%, (RR 0,53; 95% CI 0,44-0,64) og 15 års risiko for brystkræftdød fra 51,3% til 42,8%, (RR 0,79; 95% CI 0,65-0,95). Generelt var gevinsten til stede i alle undergrupper, og der kunne ikke identificeres særlige grupper, som ikke havde gavn af strålebehandling [1a].

I en nyere meta-analyse fra 2023 (16 studier fra 1961-2008, 14324 patienter) blev effekten af lymfeknudebestråling undersøgt. I de nyeste studier udført fra 1989-2008 med brug af nyere teknikker og mere skræddersyet behandling (8 studier, 12167 patienter) blev undersøgt gevinst med regional lymfeknudebestråling ved N+sygdom. Absolut reduktion i brystkræftdødelighed efter 15 års opfølgning var 1-2% for kvinder uden N+ sygdom, 2-3% ved 1-3 positive lymfeknuder og 4-5% for kvinder med 4 eller flere positive lymfeknuder (9).

Patientværdier og – præferencer

For de fleste kvinder er det af stor betydning for livskvaliteten, at de kan bevare brystet. Det vurderes derfor vigtigt, at alle egnede patienter tilbydes brystbevarende operation og postoperativ strålebehandling.

Rationale

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at man ved brystbevarende operation og efterfølgende strålebehandling opnår god lokalkontrol, få tilbagefald og færrest mulige senfølger.

Bemærkninger og overvejelser

For visse patientgrupper bør genetisk udredning være et tilbud i forbindelse med den brystbevarende strategi.

3. Efter mastektomi for invasiv cancer anbefales postoperativ lokoregional strålebehandling til alle patienter, som opfylder ét af følgende: T3-T4 sygdom, biopsiverificeret N+ sygdom, ikke radikal operation (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på 2 RCT [1b] samt 4 store EBCTCG metaanalyser [1a] med i alt > 40.000 patienter.

Postmastektomistrålebehandling (PMRT) er adjuverende strålebehandling efter mastektomi som omfatter regio mammaria og et varierende omfang af regionale lymfeknuder. Effekten af PMRT er vurderet i en række ældre randomiserede studier, hvor man har sammenlignet mastektomi alene med mastektomi efterfulgt af strålebehandling. En samlet EBCTCG metaanalyse heraf viste, at PMRT reducerer risikoen for lokoregionalt recidiv (LRR) efter 10 år fra 27,2% til 8,8%, og samtidig så man en signifikant reduktion for brystkræftdød. Der var dog ingen gavn i total overlevelse efter 20 år (37,1% vs. 35,9%, p=0,06) grundet død af andre årsager. I en senere metaanalyse (14 studier, 13.000 patienter) var dette dog kun gældende for studier udført før 1989, hvor dosis til hjerte og lunger var højere grundet ældre strålebehandlingsteknikker, og den øgede dødelighed var på baggrund af hjertekarsygdom og lungekræft (3, 9) [1a]. De største randomiserede studier af PMRT er DBCG 82b&c, hvor 30 års opfølgning har dokumenteret en betydelig gavn af PMRT og ingen øget risiko for død af hjertesygdom blandt >3000 patienter (10).

I en EBCTCG metaanalyse fra 2005 (25 studier, >8.500 patienter) har PMRT for lymfeknudepositive patienter demonstreret en reduktion på 20% i risikoen for lokalrecidiv efter 10 år sammenholdt med mastektomi alene. Efter 15 år så man en signifikant gevinst i brystkræftoverlevelsen på 5,4% og i den samlede overlevelse på 4,4% (4). En anden EBCTCG meta-analyse fra 2014 (22 studier, >8.000 patienter) bekræftede effekten af PMRT med en reduktion af risikoen for lokalrecidiv og brystkræftdødelighed hos lymfeknudepositive kvinder. Effekten var størst hos kvinder med 1-3 positive lymfeknuder (N=1.314), også når systemisk behandling blev givet (N=1.133). Der var ingen gevinst af strålebehandling hos patienter (N=700) uden positive lymfeknuder i aksillen (5). Der er således god evidens for effekten af PMRT til højrisikopatienter [1a].

Efter indførelsen af sentinel node (SN) teknik påvises et øget antal tilfælde med en eller flere mikrometastaser i SN uden tegn på metastasering til de øvrige lymfeknuderegioner. 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 lymfeknudenegative. Der er således ikke evidens for postoperativ strålebehandling til patienter med kun mikrometastaser i lymfeknuderne (11-13) [4c].

Der er fortsat ikke international konsensus om, at patienter med store tumorer (T3 og T4) og N0 sygdom har gavn af strålebehandling, men flere undersøgelser viser en effekt (14), ligesom resultatet fra DBCG 82b studiet bekræfter denne indikation (15, 16).

DBCG har derfor valgt, at PMRT bør anbefales til patienter med [5]:
- makrometastaser i aksillen, uanset antal og primærtumors størrelse
- T3-T4 tumorer
- ikke tilstrækkelige resektionsrande (< 2mm)

Patientværdier og – præferencer
Der lægges vægt på, at patienterne skal have en gevinst af strålebehandling efter mastektomi. Hos ældre patienter, samt patienter med svær kardial eller pulmonal komorbiditet, må man i samråd med patienten diskutere gevinst af versus senfølger til strålebehandling ved N+ sygdom og sammen tage en beslutning om hvorvidt strålebehandling skal tilbydes.

Rationale
Grundet risiko for kardiotoksicitet lægges der i anbefalingen vægt på, at strålebehandling kun anbefales til patienter, hvor der er evidens for gevinst heraf.

4. Delbryst-strålebehandling anbefales til kvinder fyldt 50 år og opereret med brystbevarende operation for en unifokal, non-lobulær brystkræft, som opfylder følgende: pT1, pN0, ER positiv, HER2 normal, grad 1-2, resektionsrande ≥ 2 mm, DCIS < 20% af tumor og ingen DCIS i afstand fra tumor (A)

Litteratur og evidensgennemgang
Anbefalingen bygger på 2 meta-analyser [1a] og 2 RCTs [1b]

Undersøgelser af mønsteret for tilbagefald i brystet (ipsilateral breast tumor recurrence, IBTR) tyder på, at de fleste sande tilbagefald oftest findes indenfor den samme kvadrant som den oprindelige tumor var lokaliseret til (17, 18). Derfor har man for en udvalgt gruppe af patienter undersøgt muligheden for delbryststrålebehandling (partiel breast irradiation, PBI). Ved PBI bestråles kun et begrænset volumen af brystet svarende til området omkring tumorlejet. PBI kan gives intrakavitært, interstitielt, intraoperativt og med ekstern strålebehandling.

Effekten af PBI versus helbrystbestråling (whole breast irradiation, WBI) er undersøgt i en Cochrane meta-analyse med 9 RCTs med 15.187 kvinder med DCIS (6.3%) eller invasivt karcinom med T1-T2N0-1M0, grad I-II, unifokale tumorer (<2 cm eller ≤3 cm) og negative marginer. Alle PBI-teknikker er inkluderet. Konklusionen er, at lokal tilbagefaldsfri overlevelse er marginalt mindre med PBI sammenlignet med WBI (HR 1,21, 95% CI 1,03-1,42, 8 studier, moderat-sikkerhed af evidens) mens total overlevelse er den samme (HR 0,99, 95% CI

0,88-1,12, 8 studier, høj-sikkerhed af evidens) til gengæld er kosmese værre med PBI (OR 1,57, 95% CI 1,31-1,87, 6 studier, moderat-sikkerhed af evidens (19) [1a].

I en meta-analyse (N=15.561, 13 studier, >40 år [6,8% <50 år], T≤30 mm, ER+: 83%, N0: 91,2%, DCIS: 9,8%, median FU 8,6 år [2-17]), hvor der blev korrigeret for strålebehandlingsteknik, blev PBI leveret med brug af ekstern strålebehandling i 9 studier (konventionel fraktionering: 1, hypofraktionering: 5, accelereret hypofraktionering: 4), og med intraoperativ strålebehandling og interstitiel brachyterapi i hver 3 studier. Opdelt for teknikker var 5-års risikoen for IBTR med PBI ikke statistisk forskellig fra WBI (2,47% vs. 1,46%; OR 1,61; 95% CI 0,97-2,66; p=0,066), men PBI med intraoperativ teknik demonstrerede signifikant dårligere 5-års IBTR rater (3,07% vs. 0,90%; OR = 3,39; 95% 1,64-7,00; p=0.001) sammenlignet med de andre teknikker. Med PBI fandtes signifikant flere, men numerisk få, IBTR (OR 1,75; 95% CI 1,07-2,88; p<0,001). Ved tilbagefald var tumorerne efter WBI hyppigere lokaliseret svt. primære tumorleje og efter PBI lokaliseret inden for hele brystet. Sygdomsfri overlevelse var længere med WBI, og der var ingen forskel i risikoen for kontralateral brystkræft eller anden kræft mellem WBI og PBI (20) [1a].

PBI blev indført i Danmark i 2016 på baggrund af resultaterne fra DBCGs PBI (21) og UK IMPORT LOW studierne (22) [1b]. I begge studier blev PBI fundet non-inferior til WBI med en generelt meget lav forekomst af lokalrecidiv. I IMPORT LOW studiet var der 3 arme, WBI (40Gy/15F), reduceret WBI (36Gy/15F) og PBI (40Gy/15F). Incidensen af 5-års lokalrecidiv var 1,1% (95% CI 0,5-2,3%) ved WBI, og 0,2% (95% CI 0,02-1,2%) ved reduceret WBI og 0,5% (95% CI 0,2-1,4%) ved PBI I DBCGs PBI studie var 5-års risikoen for lokoregional recidiv 0,7% (95% CI, 0,2-1,9) for WBI og 1,2% (95% CI 0,4-2,6) for PBI. Der blev fundet signifikant lavere grad af stråleinduceret fibrose ved PBI sammenlignet med WBI. PBI anbefales i Danmark kun med ekstern strålebehandling.

Kriterierne for at modtage PBI er følgende:
≥ 50 år, unifokal, non-lobulær, pT1, pN0, grad 1-2, ER positiv, HER2 normal, resektionsrande ≥2mm

Det er ved konsensus besluttet at [5]:
- en evt DCIS-komponent ikke må overstige 20%* af det samlede tumorvolumen, og der må ikke være DCIS i afstand fra tumor
- isolerede tumorceller (ITC) i aksillære lymfeknuder tillades.

*Angivelsen vedr 20% DCIS er ment som en vejledning til onkologerne, og er ikke et tal, som patologerne forventes at rapportere.

Patientværdier og – præferencer

Da der ikke er fundet signifikant højere risiko for tilbagefald ved PBI taler hensynet til kosmetisk resultat og lavere risiko for senfølger med reduceret hjerte og lungedosis for anbefaling af PBI.

Rationale

Der er konsensusbeslutning i DBCG's radioterapiudvalg om, at man ikke ønsker at bruge ultra hypofraktionering, da data om senfølger endnu ikke er tilgængelige. Derfor tilbydes PBI med 40 Gy på 15 fraktioner.

Bemærkninger og overvejelser

Ved resektionsrande < 2mm bør reressektion overvejes, såfremt tumorer i øvrigt opfylder krav for delbryst strålebehandling.
I et randomiseret nationalt forsøg (DBCG Natural) undersøges om patienter ≥60 år, der i henhold til retningslinjerne tilbydes PBI, har gavn af strålebehandlingen eller om denne helt kan udelades. Inklusion i protokollen er dog sat på pause siden november 2023 mhp. at afvente data på risiko for lokalrecidiv.

5. Boost til tumorlejet efter brystbevarende operation for invasiv cancer og/eller DCIS og/eller pleomorf LCIS anbefales til alle under 50 år på dato for diagnose samt til kvinder 50 år eller ældre, hvor der ikke er tilstrækkelige resektionsrande (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på 2 RCT [1b] og en Cochrane meta-analyse [1a]

Det har i de fleste europæiske lande såvel som i USA tidligere været rutine at give et boost til tumorlejet udover adjuverende strålebehandling af residualt brystvæv efter brystbevarende operation ud fra rationalet om, at en øget stråledosis til området med størst tumorbyrde må formodes at reducere risikoen for lokalrecidiv.

Et fransk studie undersøgte om boost til tumorlejet var nødvendigt for alle patienter (N=1024, T≤30 mm, median FU 3,3 år) efter brystbevarende operation og strålebehandling med 50Gy/20F til hele brystet, patienterne blev randomiseret til +/- boost på 10Gy til tumorlejet. Kaplan Meyer 5-års-estimatet for lokalrecidiv var 3,6% med boost vs. 4,5% uden boost, og der blev ikke observeret store kosmetiske forskelle mellem de 2 arme (23) [1b].

Et større EORTC studie (N=5.318, T1-2N0-1, median FU 17,2 år) randomiserede efter 50 Gy/25 F til hele brystet mellem observation eller et 16 Gy/8 F boost til tumorlejet. Den kumulative incidens af lokalrecidiv efter 20 år var 12% (95% CI 9,8-14,4%) vs. 16,4% (99% CI 14,1-18,8%) til fordel for boost. Effekten af boost var mest udtalt for kvinder ≤ 40 år med en 20 års risikoreduktion på 11,6%. Risikoreduktionen var statistisk signifikant for patienter under 51 år men ikke for de ældre aldersgrupper. Som bivirkning til den højere stråledosis sås en kumulativ incidens af svær fibrose på 5,2% (99% CI 3,6-6,4%) efter 20 år med boost vs. 1,8% (99% CI 1,1-2,5%) uden boost. Der var ingen forskel mellem grupperne, hvad angår hyppigheden af fjernmetastaser, brystkræft-relateret død og død af andre årsager (24, 25). I samme studie blev subgruppen af patienter, hvor tumorlejet ikke havde frie rande, randomiseret mellem boost på 10 vs 26 Gy (N=251, planlagt 600 inkluderet). Der var ingen signifikant forskel på lokalkontrol eller overlevelse i de to grupper (HR=0,97; 95% CI 0,59-1,5), til gengæld var svær fibrose hyppigere hos patienter behandlet med en høj boostdosis (26) [1b].

I en Cochrane meta-analyse (N=8.325, 5 studier) var lokalkontrol bedre for kvinder, der modtog boost til tumorlejet vs. ingen boost (HR 0,64; 95% CI 0,55-0,75, 5 studier, lav evidenskvalitet). Der var ingen forskel i total overlevelse (HR 1,04; 95% CI 0,94-1,12, 2 studier, moderat evidenskvalitet) eller sygdomsfri overlevelse (HR 0,94; 95% CI 0,87-1,02, 3 studier, lav evidenskvalitet). Senfølger i form af brystfibrose var ens med og uden boost (middelforskel 0,38; 95% CI 0,18-0,93, 2 studier, meget lav evidenskvalitet). Kosmese vurderet ved et panel var bedre uden boost (OR 1,41, 95% CI 1,07-1,85, 2 studier, lav evidenskvalitet) men der var ikke

forskel, når det blev vurderet af læge (OR 1,58, 95% CI 0,93-2,69, 2 studier, meget lav evidenskvalitet). Der var ingen data for tidlig toxicitet, livskvalitet og udgifter (27) [1a].

Det har ligeledes, i et randomiseret multicenter studie (N=1.608, median FU 6,6år), været undersøgt, om patienter behandlet med brystbevarende operation og WBI for DCIS har gavn af boost til tumorlejet. 5 års lokal tilbagefaldsfri overlevelse var 92,7% (95% CI 90,6-94,4) for patienter uden boost versus 97,1% (95% CI 95,6-98,1) for patienter med boost. Til gengæld var der højre forekomst af grad 2 toksicitet hos patienter behandlet med boost (28).

Patientværdier og – præferencer

Grundet fravær af overlevelses-gevinst og den øgede risiko for svær fibrose efter boost til tumorlejet er der lagt vægt på, at effekten af boost er større for yngre patienter.

Rationale

Med hensyn til risiko for fibrose lægges vægt på, at det primære mål med behandlingen er at give patienten den optimale lokalkontrol, og evt. forbedret overlevelse, og at dette skal afvejes overfor hensyn til kosmetiske outcomes.

Bemærkninger og overvejelser

Størstedelen af ovenstående studier er baseret på normofraktioneret strålebehandling, hvor standardbehandling i dag er moderat hypofraktionering.

6. Hos patienter med biopsiverificeret N+ sygdom, der modtager neoadjuverende systemisk behandling, anbefales lymfeknudeboost af primært involverede lymfeknuder, såfremt der ikke opnås patologisk komplet respons i N-site og lymfeknuderne ikke fjernes operativt (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Denne anbefaling baseres på konsensusbeslutning [5].

For patienter, der har modtaget neoadjuverende behandling, og som opnår patologisk komplet respons (pCR) antages, at der ligeledes er opnået pCR i de initialt PET-positive lymfeknuder, der ligger udenfor det kirurgiske felt. I disse tilfælde afstås fra lymfeknudeboost, men det tilstræbes, at 98% af de oprindeligt syge lymfeknuder dækkes med 95% dosis, hvis de kan identificeres.

For patienter, der efter neoadjuverende behandling ikke opnår pCR, anbefaler DBCG følgende:

- PET-positive eller suspekte lymfeknuder bør som udgangspunkt biopteres.
- Såfremt de billeddiagnostisk suspekte lymfeknuder ikke er tilgængelige for biopsi, skal det vurderes på MDT, om lymfeknuderne er malignitetssuspekte eller ej.

Såfremt der opnås konsensus om malignitet, anbefales boost til de initialt PET-positive eller malign-suspekte lymfeknuder, der ikke er fjernet kirurgisk, såfremt disse kan identificeres sikkert på terapi CT-skanningen.

Patientværdier og – præferencer
Der lægges vægt på at mindske risikoen for recidiv.

Rationale
Denne anbefaling har til hensigt at ensrette lymfeknudeboost efter neoadjuverende behandling trods begrænset evidens på området.

7. Hos patienter der efter primær operation får foretaget skanning (FDG-PET-CT eller almindelig CT) med suspekte lymfeknuder lokoregionalt, anbefales lymfeknudeboost til de involverede biopsiverificerede lymfeknuder (D)

Litteratur og evidensgennemgang
Denne anbefaling baseres på konsensusbeslutning [5]

Der skal være en særlig opmærksomhed på patienter, der efter primær operation klassificeres med N1 sygdom og fravælger aksilrømning eller klassificeres med N2-3 sygdom og hvor efterfølgende FDG-PET-CT eller almindelig CT viser suspekte lymfeknuder.

DBCG's radioterapiudvalg har besluttet følgende:

- PET-positive eller suspekte lymfeknuder bør som udgangspunkt biopteres.
- Såfremt de billeddiagnostisk suspekte lymfeknuder ikke er tilgængelige for biopsi, skal det vurderes på MDT, om lymfeknuderne er malignitetssuspekte eller ej.
- For patienter, hvor aksilrømning initialt er fravalgt, og der som følge af FDG-PET-CT/CT er detekterede og bioptisk verificerede lymfeknuder i level I/II, bør behandlingen drøftes på MDT.
- For patienter, der efter primær operation klassificeres med N2-3 sygdom, og hvor der er biopsiverificeret/MDT-konfereret suspekte lymfeknuder parasternalt, infra- eller supraklavikulært, anbefales boost til de PET-positive eller malign-suspekte lymfeknuder, såfremt disse kan identificeres sikkert på terapi CT-skanningen.

Patientværdier og – præferencer
Der lægges vægt på at mindske risikoen for recidiv.

Rationale
Denne anbefaling har til hensigt at ensrette lymfeknude boost hos patienter, der efter primær operation får foretaget billeddiagnostik, der viser suspekte lokoregionale lymfeknuder.

8. Det anbefales at anvende et beslutningsstøtteværktøj ved information om helbrystbestråling (DBCG type F) (A)

Litteratur og evidensgennemgang
Anbefalingen bygger på et cochrane review [1a], et RCT [1b] og et interventionsstudie [2b].

Fælles beslutningstagning er et samarbejde mellem patient og læge, hvor man gennem dialog skal finde frem til, hvilken behandling der er bedst for patienten.

Anvendelse af et beslutningsstøtteværktøj til brystkræftpatienter, der er kandidater til helbrystbestråling eller PMRT +/- boost til tumorlejet, er testet i et hollandsk interventionsstudie, hvor de første 214 konsekutive patienter blev informeret efter vanlig praksis, og de efterfølgende 189 patienter blev informeret med udgangspunkt i en beslutningshjælper (29). Studiet viste et større kendskab til behandlingsmulighederne og større tendens til fravalg af behandling i favør til beslutningshjælperen. Der var ingen forskel i beslutningskonflikten i de to grupper [2b].

I DBCG RT SDM-studiet blev lægerne randomiseret til at informere om strålebehandling efter brystbevarende operation for lymfeknudenegativ brystkræft ved hjælp af et beslutningsstøtteværktøj versus efter vanligt princip (N=674). Studiet viste et signifikant større engagement i behandlingsbeslutningen og lavere beslutningskonflikt hos de patienter, der blev informeret iht beslutningsstøtteværktøjet. Der var ingen forskel på frygten for tilbagefald i de to grupper (30) [1b].

Patientværdier og – præferencer

Der er lagt vægt på, at de fleste patienter ønsker sig inddraget i beslutningen om behandling.

Rationale

Ved anvendelse af beslutningsstøtteværktøj sikres, at patienten præsenteres for fordele og ulemper ved behandlingen, samtidig med at informationen bliver mere ensrettet.

Bemærkninger og overvejelser

I Danmark er der erfaring med beslutningsstøtteværktøjet Beslutningshjælper™. Denne er udarbejdet til patienter med indikation for helbrystbestråling. Der arbejdes i DBCG Radioterapiudvalg videre med et lignende værktøj til patienter med lymfeknudepositiv sygdom.
Link til beslutningsstøtteværktøj findes her: " Fælles beslutningstagning med brystkræftpatienter, der tilbydes adjuverende strålebehandling".

Dosis ved adjuverende strålebehandling

9. Ved postoperativ strålebehandling er den anbefalede dosis moderat hypofraktioneret strålebehandling med 40 Gy/15 fraktioner (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på 5 RCTs [1b].

I Danmark og det meste af den øvrige verden har standarddosis og fraktionering for strålebehandling efter brystbevarende operation været 45-50 Gy givet i daglige fraktioner á 2 Gy (= normofraktionering). Grundlaget for dette har været bekymring om brug af hypofraktionering. Tidlige erfaringer fra DBCG med hypofraktionering (> 3 Gy pr. fraktion) efter mastektomi viste betydeligt forøgede senkomplikationer (fibrose i bløddele og lunger,

telangiektasier i huden, øget risiko for lymfødem, nedsat skulderbevægelighed og costafrakturer) (31). Et canadisk studie viste yderligere en øget hjertedødelighed hos patienter med venstresidige tumorer behandlet med fraktions-doser > 2,5 Gy (32). Anbefalingen fra DBCG har derfor tidligere været at anvende konventionel fraktionering efter mastektomi såvel som efter brystbevarende operation [1b].

På grund af begrænset strålekapacitet til et stadigt stigende antal kvinder med tidlig brystkræft var der grund til at undersøge brug af hypofraktioneret strålebehandling efter brystbevarende operation (33-36).
I et canadiske studie (N=1.234, T1-3N0, median FU 12 år, ingen boost) blev patienter randomiseret til 50Gy/25F versus 42,5Gy/16F (36). Der var ingen signifikant forskel på 10-års lokalrecidiv, overlevelse eller kosmetisk resultat mellem de to behandlingsarme. En subgruppeanalyse viste dog en 3 gange øget risiko for lokalrecidiv blandt de hypofraktionerede i forhold til normofraktionerede kvinder ved en grad 3 tumor (HR 3,08; 95% CI 1,22-7,76).
De britiske START trials inkluderede 4.451 lumpektomerede kvinder med tidlig brystkræft (T1-3N0-1). I START A (N= 2.236, median FU 5,1 år) blev randomiseret mellem 50Gy/25F og 39Gy/13F eller 41.6 Gy/13F - alle over 5 uger. I START B (N=2.215, median FU 9,9 år) blev randomiseret mellem 50Gy/25F og 40Gy/15F. I begge studier fandt man ingen forskel på frekvensen for lokalrecidiv eller risiko for senfølger (fibrose, telangektasier og brystødem) i de forskellige behandlingsarme. Man fandt ikke øget risiko for lokalrecidiv blandt patienter med grad 3 tumorer. Der er ikke rapporteret problemer med hjerte- eller lungetoksicitet (34, 35, 37) [1b].
I DBCG HYPO studiet (N= 1.854, T1-2N0/1 (mic), boost til tumorlejet tilladt, median FU 7,3 år) blev kvinder > 40 år randomiseret mellem 50Gy/25Fog 40Gy/15F. Der var ingen forskel i risiko for lokalrecidiv, og 3-års raten af fasthed i brystet var 11,8% i 50Gy-armen vs. 9,0% i 40Gy-armen, hverken systemisk behandling eller boost til tumorlejet øgede risikoen for fasthed i brystet. Anden toxicitet (teleangiektasier, dyspigmentering, udseende af operationsar, lymfødem, smerter) samt patienttilfredshed med brystets udseende var enten den samme eller i favør af 40Gy sammenlignet med 50Gy. Der var ingen forskel på frekvensen i lokalrecidiv eller overlevelse (33) [1b]. Derfor anbefales kvinder med lymfeknudenegativ sygdom 40Gy/15F efter brystbevarende operation.

På baggrund af ovennævnte studier valgte man i England og Holland, ud fra kapacitetsmæssige hensyn, at ekstrapolere resultaterne fra patienter, der udelukkende blev strålebehandlet på brystet, til patienter, som skulle have bestråling af både bryst/brystvæg og lymfeknuderegioner. Dog repræsenterer patienter, der fik lokoregional strålebehandling kun 7% af de i alt >7.000 patienter (i ovenfor nævnte studier).
DBCGs Skagen 1 studie randomiserede mellem 50 Gy/25 F og 40 Gy/15 F til patienter med lymfeknudepositiv sygdom, uagtet lumpektomi (+/- simultant integreret boost til tumorlejet) eller mastektomi, ligesom alle typer systemisk behandling blev accepteret. Primære endepunkt var ipsilateral armlymfødem, mens alle andre strålerelaterede morbiditeter samt recidivmønster var sekundære endepunkter. I forbindelse med ESTRO 2022 blev data fra studiet præsenteret efter i alt 1.012 patienter havde været fulgt i 3 år mht. det primære endepunkt. Baseret på første analyse af ikke-oprensede data fandtes en lavere risiko for armlymfødem end forventet i hele kohorten, og hypofraktionering øgede ikke risikoen. Der er ikke noget som tyder på at 40 Gy/15 F øger risikoen for recidiv lokalt, regionalt eller for fjernmetastaser (38) [1b]. Derfor anbefales kvinder med indikation for lokoregional strålebehandling 40Gy/15F.

Baseret på data fra START studierne har man efterfølgende retrospektivt estimeret brystkræftcellers følsomheden for fraktionering, og med et α/β estimat på 3,5 Gy er den maximale øvre grænse for hypofraktionering muligvis endnu ikke fundet. Dette er undersøgt yderligere i de britiske FAST og FAST-Forward studier. I FAST (N=915, T1-2N0, median FU 10 år) blev kvinder > 40 år randomiseret til 50 Gy/25 F versus 30 Gy/5 F eller 28,5 Gy/5 F. Normalvævstoxicitet var højere med 30 Gy/5 F, men sammenlignelig for 50 Gy/25 F og 28,5Gy/5 F (39) [1b]. I FAST-Forward (N=4.096, T1-3N0-1, median FU 71,5 mdr) blev patienterne randomiseret mellem 40 Gy/15 F, 27Gy/5 F og 26 Gy/5 F. Det primære endepunkt var IBTR og den kumulative estimerede incidens efter 5 år var 2,1% (95% CI 1,4 - 3,1) for 40 Gy, 1,7% (1,2 - 2,6) for 27 Gy og 1,4% (0,9 - 2,2) for 26 Gy. Ved klinisk vurdering var normalvævstoxicitet højere ved 27 Gy/5 F sammenholdt med 40 Gy/ 15 F (OR 1,55 95% CI 1,32-1,83, p<0,0001) mens den var sammenlignelig for 26 Gy/ 5 F vs. 40 Gy/ 15 F var (OR 1,12 95% CI 0,94-1,34, p=0,20). Det samme billede så man ved fotografisk vurdering af bryst/brystvæg (40) [1b].

Baseret på internationale data sammenholdt med resultater fra DBCGs egne studier anbefales det, at alle patienter med tidlig brystkræft modtager postoperativ strålebehandling med 40 Gy/15 F over 3 uger med ekstern strålebehandling [1b].

I FAST-Forward studiet så man, at det terapeutiske interval ved yderligere hypofraktionering er meget smalt, idet regimer på 5 fraktioner (givet over 1 uge) med en forskel på blot 0,2 Gy/F medfører en øget normalvævstoxicitet, hvilket der også historisk er klinisk erfaring for (41). Yderligere hypofraktionering anbefales derfor ikke udenfor protokolleret behandling.

Patientværdier og – præferencer

Patienter med indikation for strålebehandling får 3 ugers behandling, hvilket afkorter behandlingslængden med 2 uger i forhold til tidligere. Det vurderes, at de fleste patienter ønsker dette.

Rationale

I ovenstående studier opnås samme lokalkontrol ved 40 Gy/15 F sammenlignet med 50 Gy/ 25 F samtidig med, at der ses færre senfølger med den korte behandling.

10. Den anbefalede dosis for sekventielt boost til tumorlejet er som følger (A):

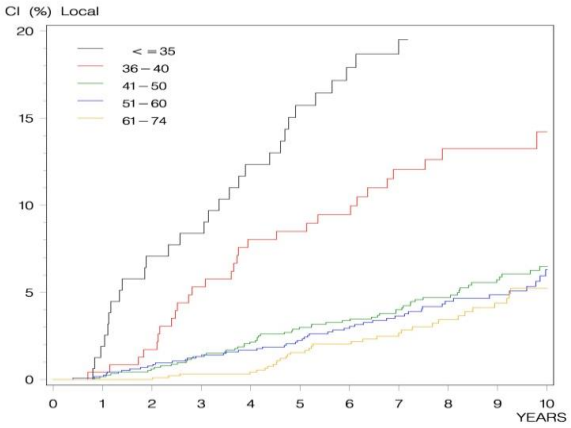
- **40 år eller yngre: 16 Gy/8 fraktioner**
- **41- 49 år: 10 Gy/5 fraktioner**
- **Ikke tilstrækkelige resektionsrande: 16 Gy/8 fraktioner uanset alder**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen baseres på et stort EORCT-studie samt data fra DBCGs 82b&c og 89 studier [1b].

I DBCG 82 og 89 studierne (15, 16) blev givet boost til tumorlejet på 10 Gy/5 F efter radikal operation til alle kvinder. I EORTC-studiet, nævnt i anbefaling 5, var boostdosis dog 16 Gy/8 F. (25) [1b].

I en opgørelse over hyppigheden af lokalrecidiver i DBCG 89-studiet (N=3.758) var der særligt blandt de unge <40 år en høj frekvens af lokalrecidiv (se figur 1), hvorimod de 41-50-årige havde en sammenlignelig frekvens med de > 50-årige ved et boost på 10 Gy/5 F. Det blev derfor besluttet at anbefale et boost til tumorlejet på 16 Gy/8 F til kvinder ≤ 40 år, og på 10 Gy/5 F for kvinder 41-49 år, på dato for diagnose [4].



Figur 1: Lokalkontrol for aldersgrupper over tid i DBCG 89B (upublicerede data)

Derudover anbefales boost, 16 Gy/ 8 F, til patienter, hvor der ikke er tilstrækkelige resektionsrande (< 2 mm) fra invasiv cancer og/eller DCIS og/eller pleomorft LCIS. Ved snæver resektionsrande superficielt eller til bundfascie er der ikke indikation for boost, hvis fascierne er medudtaget ved operationen. Er der derimod gennemvækst af fascien bør der suppleres med et boost til tumorlejet [1b].

Patientværdier og – præferencer

Der lægges vægt på at mindske risikoen for lokalrecidiv for de yngste patienter, hvor risikoen er højest.

Rationale

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på at mindske risikoen for lokalrecidiv for de yngste patienter og samtidig opnå færrest mulige senfølger.

Bemærkninger og overvejelser

I dag accepteres "not on ink" af brystkirurgerne som tilstrækkelige resektionsrande, hvorimod DBCGs radioterapiudvalg har opretholdt definition af tilstrækkelige rande som ≥ 2 mm. Efter operation, hvor margin alene er defineret som 'not on ink', vil dette udløse et boost til tumorlejet på 16 Gy ved strålebehandling.

11. Den anbefalede dosis ved simultant integreret boost til tumorlejet afhænger af den øvrige strålebehandling og patientens alder på dato for diagnosen jvf. anbefaling 9 og 10 og er som følger (D):

- **45,75 Gy / 40 Gy / 15 fraktioner svt 40 Gy/ 15 fraktioner + 10 Gy/ 5 fraktioner**
- **52,2 Gy / 42,3 Gy / 18 fraktioner svt 40 Gy/ 15 fraktioner + 16 Gy/ 8 fraktioner**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling baseres på 2 RCT [1b].

Traditionelt har man givet boost til tumorlejet sekventielt, det vil sige enten før eller – oftest – efter strålebehandling af hele brystet med en øget behandlingslængde til følge. Ved simultant integreret boost (SIB) gives boostdosis samtidig med den øvrige strålebehandling, hvorved dosis pr fraktion i høj-risikoområdet øges.

Der findes data fra 2 RCT vedrørende effektivitet og morbiditet af SIB vs. sekventielt boost:

Det største studie er det engelske IMPORT HIGH (N= 2.617, pT1-3 pN0-3a) hvor der blev randomiseret 1:1:1 mellem 40 Gy/15 F til helbryst med 16 Gy/8 F som sekventielt boost til tumorlejet (kontrol gruppe) versus 36 Gy/15 F til hele brystet med 40 Gy til delbrystvolumen og 48 Gy som SIB på 15 F (testgruppe 1) eller 36 Gy/15 F til hele brystet med 40 Gy til delbrystvolumen og 53 Gy som SIB til tumorlejet på 15 F (testgruppe 2). Det primære endepunkt var 5-års IBTR. Den estimerede 5 års kumulative incidens for IBTR var 1,9% (95% CI 1,2-3,1) for kontrolgruppen, 2,0% (1,2-3,2) for testgruppe 1 og 3,2% (2,2-4,7) for testgruppe 2. Den estimerede absolutte forskel på IBTR sammenholdt med kontrolgruppen var 0,1% (–0,8-1,7) for testgruppe 1 og 1,4% (0,03-3,8) for testgruppe 2. Non-inferioritet var prædefineret til 3%, hvilket blev opfyldt for testgruppe 1. Morbiditeten var generelt lav og vurderet sammenlignelig (42) [1b].

Det andet mindre IMRT-C2 studie er fra Tyskland (N=502), hvor der blev randomiseret mellem 3D Conformal Radio Therapy (3D-CRT) med sekventielt boost med 50,4 Gy/28 F + 16 Gy/8 F vs. Intensity Modulated Radio Therapy med SIB (IMRT-SIB) med 50,4/64,4 Gy/28 F. De primære endepunkter var lokalkontrol efter 2 og 5 år samt kosmese efter 6 uger og 2 år. Efter mediant 5,1 år blev demonstreret non-inferioritet med IMRT-SIB for både lokalkontrol (HR=0,602; 95% CI 0,123-2,452) og kosmese efter 6 uger og 2 år (forskel i medianscore hhv. 9,1% vs. 9,1% og 10,4% vs. 9,8%; 95% CI -0,317-0,107 %). Der var diskret bedre livskvalitetsscore efter SIB (43) [1b].

Forud for disse RCTs har der været prospektive og retrospektive studier til undersøgelse af gennemførlighed og sikkerhed af SIB ved moderat hypofraktionering (41–43) [1b, 2b].

Der er international konsensus (St. Gallen 2023) om, at SIB er en sikker behandling, der reducerer antallet af fremmøder for den enkelte patient (44). IB blev introduceret i Danmark som led i Skagen 1 studiet i 2015.

De angivne dosisniveauer for simultant integreret boost til tumorlejet er baseret på LQ-modellen og er beregnet således, at den biologisk effektive dosis for hver af de to mulige simultane boost-behandlinger svarer til den biologisk effektive dosis med sekventiel teknik.

Efter indførelsen af moderat hypofraktionering til alle patienter med tidlig brystkræft er den anbefalede boostdosis dermed [5]:

- 45,75 Gy / 40 Gy / 15 fraktioner svt 40 Gy/ 15 fraktioner + 10 Gy/ 5 fraktioner
- 52,2 Gy / 42,3 Gy / 18 fraktioner svt 40 Gy/ 15 fraktioner + 16 Gy/ 8 fraktioner

Patientværdier og – præferencer

Der lægges vægt på at afkorte den samlede behandlingslængde.

Rationale

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at boost til tumorlejet kan gives såvel sekventielt som simultant, blot skal man sikre, at dette indberettes til DBCG´s database for den enkelte patient.

12. Ved lymfeknudeboost anbefales 16 Gy/8 fraktioner, under hensyntagen til normalvævet (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Denne anbefaling bygger på konsensus beslutning.

Der er sparsom evidens på området, der foreligger enkelte mindre retrospektive studier der undersøger effekter af lymfeknudeboost til parasternale lymfeknuder. Et Sydkoreansk studie har vist, at 5 års sygdomsfri overlevelse blev øget fra 33.3% til 69,3% for en subgruppe af patienter med dobbelt negativ brystkræft ved anvendelse af lavdosis boost (50 – 63,5 Gy) versus højdosis boost (63,6-70,4 Gy) (45).

Der er konsensus i DBCG's radioterapiudvalg om, at der bør tilstræbes 16 Gy/8 F, under hensyntagen til normalvævet.

Patientværdier og – præferencer

Der lægges vægt på at mindske risikoen for recidiv under hensyntagen til normalvævet.

Rationale

Denne anbefaling har til hensigt at ensrette dosis til lymfeknudeboost hos patienter med suspekte lymfeknuder, der ikke er tilgængelige for kirurgi.

Definition af targets og normalvæv

13. Target og risikoorganer indtegnes i henhold til konsensus fra European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Denne anbefaling bygger på konsensusbeslutning [5].

Target ved postoperativ strålebehandling er residuale bryst eller thoraxvæg svarende til det fjernede brysts udbredning samt regionale lymfeknuder parasternalt, interpektoralt, periklavikulært og i aksillen ved lokoregional sygdom.

DBCGs radioterapiudvalg har valgt at definere targets for lokoregional strålebehandling som beskrevet i ESTRO´s konsensus for target indtegning (46-48) [5]. Denne konsensus er meget inspireret af et DBCG arbejde med target definition (49), og derudover er der taget udgangspunkt i lokalisationen af regionale recidiver blandt ca. 100 patienter behandlet i Aarhus (50). Overordnet er nomenklaturen for targets (gross

tumor volume (GTV), clinical target volume (CTV) og planning target volume (PTV)) og risikoorganer baseret på anbefalinger i ICRU 62 (51).

I området for lokoregional strålebehandling 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 (52-56). Efter skift til ESTRO´s konsensus for target indtegning er der for de fleste patienter tale om en reduktion i bestrålet volumen i forhold til tidligere.

Strålevoluminer skal nøje vurderes hos hver enkelt patient. Ved planlægningen af behandlingen skal man generelt tilstræbe, at de med * markerede voluminer herunder som minimum indtegnes. For detaljerede definitioner henvises til Tabel 2 og 3 samt ESTRO guidelines (46-48) [5].

GTV: GTV er 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 ikke radikal operation skal områder med efterladt tumorvæv defineres.

Targets i delbryst/det residuale bryst/thoraxvæggen:

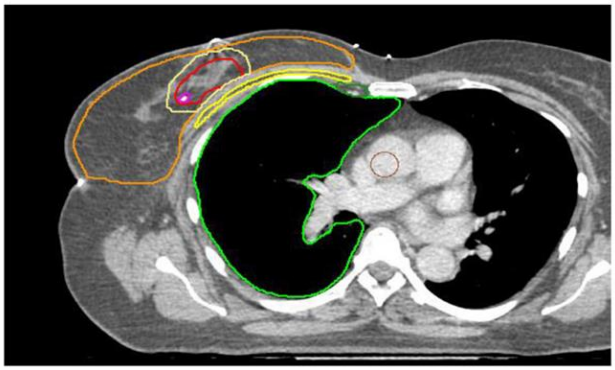
CTVp_tumorbed*: Ved postoperativ strålebehandling omfatter dette volumen selve tumorlejet defineret ud fra synlig kavitet og eventuelle klips. Cikatricen er ikke inkluderet og operationskanalen som hovedregel heller ikke. Hvis der er usikkerhed om tumorlejets afgrænsning, kan det vejledt af mammografi-, operations- og patologibeskrivelse vurderes, hvor stor en del af operationskanalen, der eventuelt skal medinddrages. Der korrigeres ved anatomisk barriere som f.eks. fascie og knogle (se Figur 2). CTVp_tumorbed ved standardbehandling består af følgende voluminer under hensyntagen til kirurgisk teknik:

- Konventionel kirurgi:
    - Ved klips (standard 4-8 stk.): Klips og synlig kavitet indtegnes, hertil lægges 5 mm som herefter croppes til at ligge inden for CTVp_breast.
    - Ved manglende klips: Området under cikatricen (operationskanalen) i en afstand af 1 cm fra denne og ned til fascien. Ventralt er grænsen 5 mm under huden + synlig kavitet + 1 cm margin.
- Onkoplastisk kirurgi:
    - Ved klips (standard 4 i bund og 4 i top af lumpektomi-kaviteten): klips og synlig kavitet + 5 mm, som herefter croppes til at ligge inden for CTVp_breast.
    - Ved manglende klips: Kirurgen medvirker til identificering af lumpektomi-kaviteten + 1 cm margin

CTVp_partial*: Delbryst-CTVp skal være indeholdt i helbrystvolumen. Først defineres tumorlejet ved klips og synlig kavitet som beskrevet ovenfor. Der tillægges en margin på 1,5 cm som modificeres til CTVp_breast.

CTVp_breast (postlumpektomi)*: Skal indeholde corpus mammae og processus axillaris. Kobbertrådsmarkering af mamma kan være en hjælp. Ventralt ligger grænsen for CTV-mamma 5 mm under hudoverfladen, profund til fascien af pectoralis major, medialt og profund dog typisk maks. til sternalkanten. Lateralt/posteriort til de små aksillærkar og herefter vinkelret ind til thoraxvæg. Kranielt maksimalt til underkanten af sterno-klavikulærleddet. Klips og tumorleje skal være inkluderet (Figur 2).

CTVp_chestwall (postmastektomi)*: Skal indeholde vævet svarende til regio mammaria fra 5 mm under hudoverfladen til ydersiden af pectoralisfascien, dvs. svarende til et CTV-mamma. Udstrækningen af dette område kan visualiseres på CT-skanning med pålagt kobbertråd, der anbringes vejledt af det kontralaterale brysts placering. Ved rekonstruktion med implantat indtegnes den ventrale/ superficielle del som CTVp_chestwall. Dette inkluderer området mellem hud og den superficielle side af pectoralis major musklen og implantatet, hvor det ikke er dækket af musklen. Den dorsale del af CTVp_chestwall indtegnes kun ved pT3, lokal avanceret brystkræft med patologisk non-komplet respons eller indvækst i pectoralis major/brystvæggen (46).



Figur 2. Targetdefinition i mamma

Targets i lymfeknudeområdet:

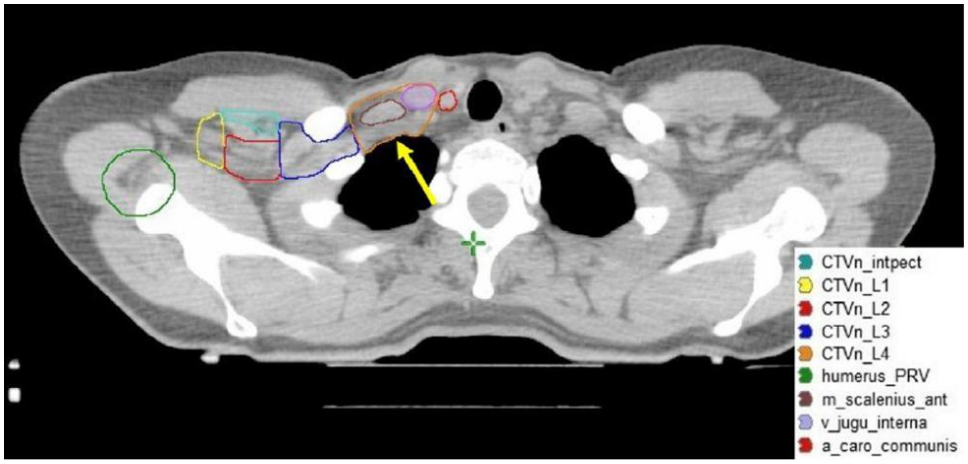
CTVn_IMN*: Skal indeholde de ipsilaterale parasternale lymfeknuderegioner i IC 1-3, IC 4 inkluderes jvf. situationer i figur 6. CTVn_IMN defineres som 5 mm medio-lateralt for a. og v. thoracica interna. Dorsalt indtegnes til pleura, og ventralt til intercostalmuskulaturen.

CTVn_L1, CTVn_L2, CTVn_L3, CTVn_L4*: De relevante lymfeknuder følger venerne i regio periklavikularis. Således skal inkluderes med 5 mm margin v. axillaris samt v. subclavia, mens v. jugularis interna inkluderes uden margin medialt, så midtlinjestrukturerne skånes for stråling. Voluminet skal indeholde de ipsilaterale periklavikulære lymfeknuder (CTVn_L4) og aksil level II-III (CTVn_L2 og CTVn_L3) samt - for type A og D - level I (CTVn_L1). Hvis operationen har efterladt tumorvæv i aksillen, inkluderes det suspekte område med relevant margin. Level I er beliggende lateralt for pectoralis minor, level II dorsalt for pectoralis minor og level III medialt for pectoralis minor (Figur 3).

CTVn_interpect*: Skal indeholde de interpectorale lymfeknuder beliggende mellem pectoralis minor og major. Ventralt-dorsalt er rummet beliggende bag pectoralis major og foran pectoralis minor, lateralt og kaudalt svarede til pectoralis minors udstrækning. Kranio-caudalt indtegnes på de snit, hvor der også er indtegnet CTVn_L2

CTVn_periclav: Som hjælp ved dosisplanlægning og til sikring af dækning kan CTVn_periclav oprettes som foreningsmængden af CTVn_L1-L4 og CTVn_interpect.

PTV: Se anbefaling 20 i denne retningslinje.



Figur 3. Eksempel på indtegning af CTVn

Tabel 2: Oversigt over guidelines for indtegning af aksillære og periklavikulære lymfeknuder

Grænser	**Regio axillaris** **Level 1, CTVn_L1**	**Regio axillaris** **Level 2, CTVn_L2**	**Regio axillaris** **Level 3¸ CTVn_L3**	**Regio periclavicularis** **Level 4, CTVn_L4**
Kranial	Medialt: 5 mm kranielt for v. axillaris Lateralt: 1 cm under caput humeri 5 mm omkring vasa axillares	Øverste afgrænsning af a. subclavia, dvs 5 mm kranielt for v. axillaris	Øverste afgrænsning af a. subclavia og 5 mm kranielt for v. axillaris	Øverste afgrænsning af a. subclavia og 5 mm kranielt for v. axillaris
Kaudal	Costa 5 (IC 4 - costa 4/5)	Tilhæftningen af m. pectoralis minor, dvs. samme kaudale grænse som CTVn_interpectoralis	5 mm under v. subclavia	5 mm under v. subclavia til den øverste afgrænsning af CTVn_IMN
Ventral	mm. pectorales	m. pectoralis minor	m. pectoralis major	m. sternoicleido-mastoideus og claviculas bagside
Dorsal	Kranielt: vasa thoracodorsalis Kaudalt: virtuel linje mellem forkanten af m. latissimus dorsi og til	5 mm bag v. subclavia eller til costae / mm. interpectorales	5 mm bag v. subclavia eller til costae / mm. interpectorales	Pleura

	mm. intercostales			
Medial	Level 2 og thoraxvæggen	Mediale rand af m. pectoralis minor	Omfattende v. subclavia / vv. jugulares int. og hen til CTVn_L4	Inkluderende v. jugularis (uden margin), ekskluderende gl. thyreoideae og a. carotis int.
Lateral	Kranielt: virtuel linje mellem m. pectoralis major og m. deltoideus Kaudalt: virtuel linje mellem m pectoralis major og m. latissimus dorsi	Laterale rand af m. pectoralis minor	Mediale rand af m. pectoralis minor	Inkluderende m. scalenus ant. og hen til den mediale grænse af CTVn_L3

Tabel 3: Oversigt over guidelines for indtegning af parasternale lymfeknuder, interpektorale lymfeknuder, residuale mamma, og regio mammaria

Grænser	**Mammaria interna IMN** **CTVn_IMN**	**Spatium interpectoralis** **CTVn_interpectoralis**	**Residuale mamma** **CTVp_breast**	**Thoraxvæggen** **regio mammaria** **CTVp_chestwall**
Kranial	Underkanten af CTVn_L4: fra 5 mm under v. subclavia	Øverste afgrænsning af a. subclavia og 5 mm kranielt for v. axillaris	Max op til nedre afgrænsning af articulatio sternoclaviculare	Max op til nedre afgrænsning af art. sternoclaviculare / guidet af kontralaterale mamma
Kaudal	Overkanten af costa 4 (= IC 1-3)	Tilhæftningen af m. pectoralis minor, dvs. samme kaudale grænse som CTVn_L2	Sidste CT-snit med mammavæv	Guidet af kontralaterale mamma

	(nedre/medialt lokaliserede tumorer: overkanten af costa 5 = IC 1-4)			
Ventral	Vasa mammarias forreste udstrækning	m. pectoralis major	5 mm under hudoverfladen	5 mm under hudoverfladen
Dorsal	Pleura	m. pectoralis minor	Overfladen af m. pectoralis major / mm. intercostales	Overfladen af m. pectoralis major / mm. Intercostales
Medial	5 mm fra v. mammaria interna (kranielt inkluderende IC 1 og langs a. mam int.)	Mediale kant af m. pectoralis minor	Svarende til mediale grænse for CTVn_IMN / ipsilaterale sternal rand	Guidet af kontralaterale mamma og svarende til mediale grænse for CTVn_IMN / ipsilaterale sternalrand
Lateral	5 mm fra a. mammaria interna (kranielt inkluderende IC 1 og langs a. mam int.)	Laterale kant af m. pectoralis minor	Til 'brystfolden' / a. thoracodorsalis	Guidet af kontralaterale mamma og sædvanligvis foran MCL

Risikoorganer:

Risikoorganer (OARs) indtegnes i dosisplanlægningssystemet, så feltteknik og dosisoptimering kan afpasses herefter. Navngivning sker i overensstemmelse med Santanam et al. (57). Som udgangspunkt indtegnes alle risikoorganer, der er omfattet af strålefeltet, og hvortil der stilles krav til dosis (se anbefaling 23):

Heart: Hjerteindtegningen er defineret med henblik på at opnå en klinisk relevant og konsistent struktur og er baseret på publikationer af Feng og Lorenzen (58, 59). Hjerte inklusiv perikardie indtegnes i hele sin cirkumferens fra apex til lige caudalt for afgangen af venstre a. pulmonalis. Kaudalt inkluderes perikardiet - også selvom ingen hjertemuskulatur er synlig (hermed sikres, at koronararterierne er inkluderet).

Lung_ipsilat, Lung_contralat: Kan visualiseres direkte på en CT-skanning (Figur 4).

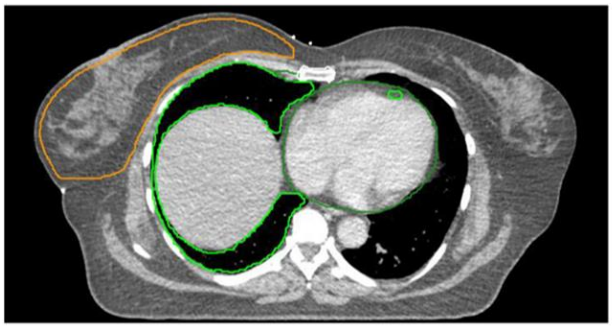
Breast_contralat: Skal indeholde corpus mammae og processus axillaris og indtegnes på samme vis som CTVp_breast. Middeldosis skal holdes så lavt som muligt.

BrachialPlexus: På CT-skanningssnit fra vertebra C7 til TH1 er plexus brachialis beliggende mellem m. scalenius anterior og m. scalenius medius. Ud for vertebra TH2 danner plexus brachialis en veldefineret

struktur posteriort/lateralt for karrene. Sv.t. TH3-4 kan der ses en mindre struktur lige bag de store halskar (60). Ved lymfeknudeboost i periklavområdet skal plexus brachialis indtegnes.

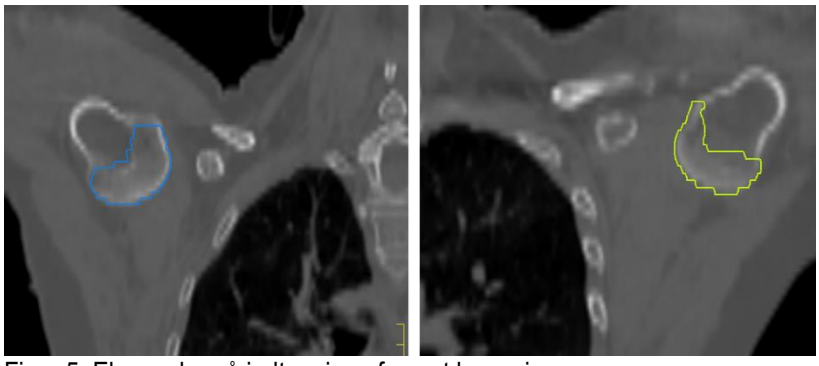
SpinalCord: Medulla beliggende i canalis spinalis. Ved indtegning kan man benytte den indvendige benede afgrænsning af canalis spinalis, hvorved medulla sikres en vis margin. Ved type F bestråling er risikoen for medbestråling af medulla spinalis begrænset, hvorfor indtegningen kan udelades. Ved supraklavikulær-bestråling kan der være behov for at rykke den mediale feltafgrænsning for at få inddækning af CTV. I så fald bør medulla indtegnes. Ved anvendelse af invers teknikker skal medulla ligeledes indtegnes (60).

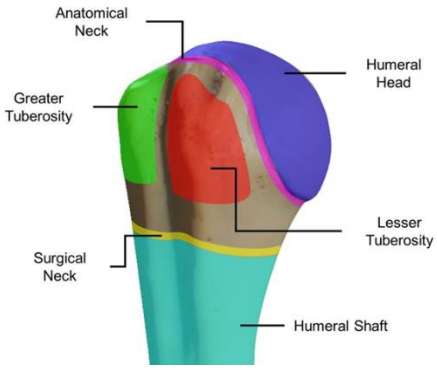
HumeralHead: Indtegnes på knoglevindue og afgrænses efter 'anatomical head' (Figur 5).



Lung_ipsilat:	lysegrøn
Heart:	mørkegrøn
LADCA:	lysegrøn

Figur 4. Indtegning af risikoorganer





Figur 5. Eksempler på indtegning af caput humeri

Patientværdier og – præferencer

Det vurderes at patienter ønsker ensartet behandling på tværs af landet.

Rationale

Ved at opstille retningslinjer for indtegning af targets og risikoorganerne sikres ensartet indtegning og optimal behandling på alle centre i Danmark.

14. Ved lokoregional sygdom tilpasses udstrækningen af lymfeknudestationer tumorkarakteristika, N-stadiet og omfanget af det kirurgiske indgreb (+/- aksildissektion) (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på 3 RCTs, DBCG IMN studiet [2b] og en metaanalyse [1a].

Indtil 2015 var der ikke international konsensus om, hvorvidt de parasternale lymfeknuder var target efter operation for brystkræft, fordi ingen studier havde kunnet dokumentere en overlevelsesgevinst af regional bestråling (61-63). Et randomiseret EORTC studie (N= 4.004, median FU 9,4 år) med patienter med mediale/centralt beliggende tumorer (N0/N1) samt alle andre med N+ sygdom kunne påvise en forskel til fordel for lymfeknudebestråling på 1,9% for brystkræftdød (HR 0,82; 95% CI 0,70-0,97) og på 1,6% på total overlevelse (HR 0,87; 95% CI 0,76-1,0) (64). En langtidsopfølgning efter mediant 15,7 år bekræftede resultaterne med en reduceret risiko på 2,6% for tilbagefald af brystkræft (HR=0,87; 95% CI 0,77-0,98) og på 3,8% for brystkræftdød (HR=0,81; 95% CI 0,7-0,94), men der var ingen signifikant effekt på total overlevelse (65) [1b].
Et canadisk studie (N=1.832, median FU 10,9 år) randomiserede N0 højrisiko patienter (tumor >5 cm, grad III, ER negativ, karinvasion og tumor >2 cm, hvor der var fjernet <10 lymfeknuder) samt N+ patienter til +/- lymfeknudebestråling inklusiv ipsilaterale parasternale lymfeknuder (IMN) efter brystbevarende operation og fandt en forskel til fordel for lymfeknudebestråling på 5% med hensyn til sygdomsspecifik overlevelse (HR 0,76, p=0,01). Der var ingen forskel i total overlevelsen mellem grupperne (66) [1b].
DBCG IMN-studiet (N=3.089, alle pN+, median FU 14,8 år), hvor kvinder med venstresidige tumorer ikke modtog IMN RT, mens kvinder med højresidige tumorer fik IMN RT, demonstrerede en fordel med IMN RT på 2,2% med hensyn til brystkræftdød (HR 0,88, p=0,05) og på 4,7% med hensyn til total overlevelse (HR = 0,86, p=0,007). Risikoen for isoleret regionalt recidiv blandt pN+ patienter efter lokoregional strålebehandling var under 1% med 9 års median opfølgning. Gevinsten af IMN RT var større ved stor tumorstørrelse, stigende antal makrometastaser, høj malignitetsgrad samt medial/central lokaliseret tumor. Der kunne ikke identificeres undergrupper af patienter, som ikke havde effekt af IMN RT (67, 68) [2b]. Patienterne inkluderet i disse opgørelser blev behandlet i perioden 2003-2007. Til ESTRO kongres 2024 blev de første resultater af IMN2 studiet (N=4.541, median FU 13,7 år) offentliggjort. Patienter inkluderet i dette studie blev behandlet i perioden 2007-2014 og repræsenterer således en moderne behandlet kohorte. Man fandt her tilsvarende resultater med en gevinst på total overlevelse på 4.2% (HR 0,85, p=0,002) (45) [2b]
En meta-analyse (N=14.324, 16 studier) fra EBCTCG fra 2023 inkluderede alle studier hvor brystkræftpatienter blev randomiseret til regional strålebehandling versus ingen regional strålebehandling. I de nyeste studier (N=12.167, studiestart 1989-2008) så man en signifikant nedsat risiko for tilbagefald efter regional strålebehandling. Desuden fandt man nedsat risiko for brystkræft relateret død (RR 0,87 (95% CI 0,80-0,94)) og samlet set en signifikant reduceret risiko for død af en hver årsag (0,97 (0,84-1,11)) som man ikke kunne finde i de ældre studier (N=2.157, studiestart 1961-1978), hvilket kan være resultatet af en forbedring af strålebehandlingen siden 80'erne (69) [1a].

Ved fuld aksildissektion (ALND) forstås en egentlig rømning af level I og II svarende til fjernelse af mindst 10 lymfeknuder. Det er veldokumenteret, at frekvensen og sværhedsgraden af arm-morbiditet (lymfødem, nedsat skulderbevægelighed) øges ved en kombination af omfattende kirurgi og strålebehandling (53, 54, 56). Flere studier har de seneste år undersøgt om man kan reducere aksilindgreb uden signifikant påvirkning af risikoen for tilbagefald.

I AMAROS studiet (N=4.806, heraf 1.425 cN0 med en/flere positiv SN, median FU 6,1 år) randomiseredes mellem ALND og aksil RT. 5-års aksil recidivraten var 0,43% (95% CI 0-0,92%) efter ALND og 1,19% (95% CI 0,31-2,08%) efter aksilbestråling. Non-inferioritetstesten var under-powered pga. det lave antal events (4 vs. 7 aksilrecidiver). Der var signifikant mindre lymfødem blandt patienter, som ikke blev aksilrømmet (70) [1b].
I SOUND studiet (N=1405, median FU 5,7år) blev patienterne (T1-2, N0 på UL) randomiseret mellem ingen aksilindgreb versus SN-procedure. Median tumor størrelse var 1,1cm og 88% af patienterne var ER+, HER2 normale. Man fandt ingen forskel i risikoen for fjernmetastaser i de to grupper efter 5 år (71).
I SENOMAC studiet (N=2540, median FU 46,8 mdr) blev patienterne (T1-3, cN0) randomiseret mellem SN procedurer og ALND hvis der blev fundet 1-2 SN med makrometastaser. Over 85% af patienterne i begge arme modtog regional strålebehandling. Estimeret 5 års tilbagefaldsfrie overlevelse var 89.7% (95% CI 86,3-91,9) in SN gruppen og 88,7% (95% CI 86,3-91,1) i ALND gruppen (72). Der er redegjort for kvalitetssikring af strålebehandlingen i SENOMAC studiet, hvor langt hovedparten af patienterne har fået medbestrålet level I, når der ikke var foretaget ALND (73).

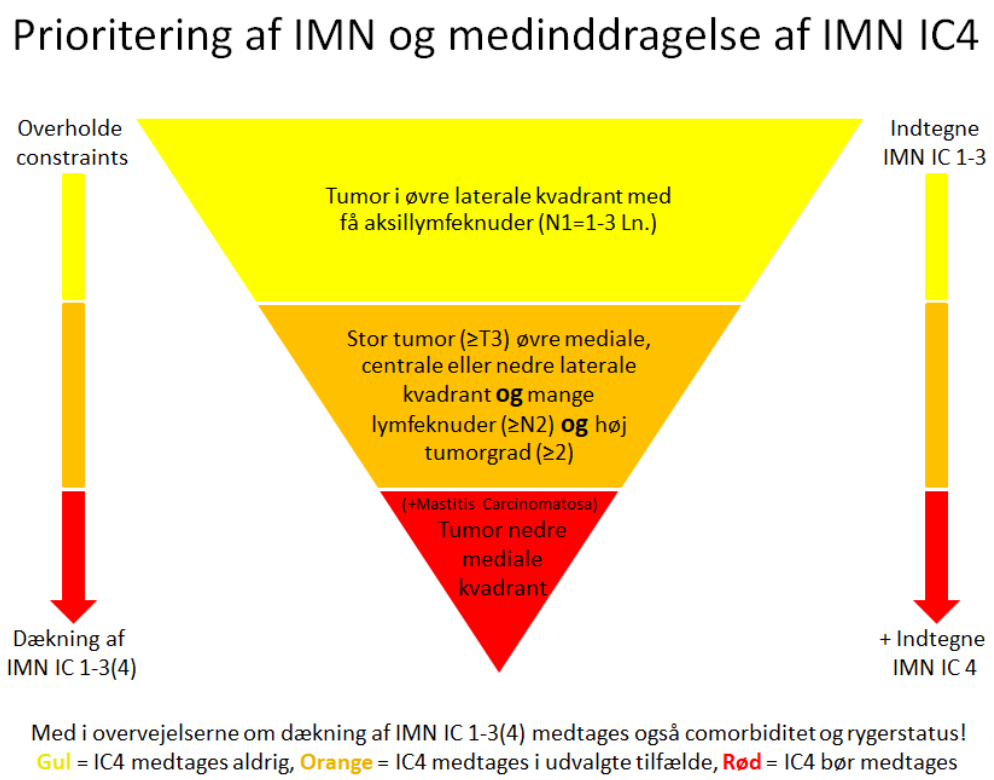
Baseret på ovennævnte anbefales følgende:
Aksillens level I inkluderes ikke i target, hvis der er udført en mikroskopisk radikal aksildissektion af level I og II.

Aksillens level I inkluderes i target når:
- der ikke er udført ALND, og der er påvist makrometastase ved SN diagnostik
- der er udført ALND og påvist makrometastase og fjernet <10 aksillære lymfeknuder
- der er udført ALND og påvist massiv tumorinfiltration, defineret som ≥6 makrometastaser eller ≥50% involverede lymfeknuder

IMN inkluderes som udgangspunkt i target ned til og med IC3
IMN skal udvides til og med IC4 når:
- tumor er beliggende i nedre mediale kvadrant
- der er inflammatorisk brystkræft
- når der er påvist IMN metastaser

IMN kan udvides til IC4 ved udvalgte høj-risiko patienter, hvor høj-risiko er defineret som:
- stor tumor (≥T3) i øvre mediale, centrale eller nedre laterale kvadrant **og**
- mange lymfeknuder (≥ N2) **og**
- høj tumorgrad (≥ 2)

Prioritering illustreres i Figur 6 ud fra risiko for lymfedrænage til IMN (74) [2b].



Figur 6. Prioritering af IMN og medinddragelse af IMN til IC4

Patientværdier og – præferencer

Der lægges vægt på at mindske risikoen for lokoregionalt recidiv ved lymfeknudepositiv sygdom samt øge den totale overlevelse hos patienter med høj risiko for recidiv. Der kan være tilfælde, hvor dosis til risikoorganer ikke kan overholdes, hvis target skal dækkes. Her kan et kompromis være nødvendigt og den enkelte case må vurderes ud fra sygdomsbyrde og patients komorbiditet. Patienten kan inddrages i beslutningsprocessen.

Rationale

Der er i anbefalingen lagt vægt på, at target tilpasses sygdomsstadiet. Inklusion af IMN giver højere hjertedosis, særligt ved venstresidig brystkræft, men da gevinsten overstiger risiko for hjertetoxicitet hos patienter med høj risiko for tilbagefald, er der lagt vægt på, at IMN så vidt muligt skal inkluderes i strålefeltet.

Bemærkninger og overvejelser

Der bør være særligt fokus på patienter med tidligere hjertesygdom. I tilfælde af, at hjerte- eller lungedosis ikke kan overholdes, bør patienten vurderes med henblik på deltagelse i DBCGs Proton studie (Skagen 2) jvf anbefaling 22.

15. Det anbefales, at den postoperative strålebehandling klassificeres i syv standardtyper, A-G, på baggrund af lokalisation og det kliniske targetvolumen (CTV) (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger alene på konsensusbeslutning i DBCG [5].

Der skelnes mellem nedenstående behandlingstyper afhængigt af CTV:

Mastektomerede patienter:
- Type A: Regio mammaria, samsidige lymfeknuder i level I, II, III, IV, interpectoralt og parasternalt (IMN).
- Type B: Regio mammaria, samsidige lymfeknuder i level II, III, IV, interpectoralt og parasternalt (IMN).
- Type C: Regio mammaria.

For udvalgte mastektomerede patienter inkluderer target også cicatricen (se anbefaling 17).

Lumpektomerede patienter:
- Type D: Residuale mamma, samsidige lymfeknuder i level I, II, III, IV, interpectoralt og parasternalt (IMN).
- Type E: Residuale mamma, samsidige lymfeknuder i level II, III, IV, interpectoralt og parasternalt (IMN).
- Type F: Residuale mamma.
- Type G: Partielle mamma.

Patientværdier og – præferencer

Klassifikationen skal sikre en ensartet behandling af brystkræftpatienter i Danmark.

Rationale

Opdelingen er baseret på lokalisation og definition af CTV.

Planlægning og levering af strålebehandling

16. Det anbefales, at den postoperative strålebehandling baseres på CT-skanning med maksimal snittykkelse på 3 mm uden IV-kontrast, med patient i rygleje og ipsilaterale arm/begge arme over hovedet (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Denne anbefaling bygger på årelang klinisk erfaring samt danske og internationale dosisplanlægningsstudier og guidelines til indtegning [5].

Ved CT-skanningen fikseres patienten i rygleje så vidt muligt med enten begge arme symmetrisk over hovedet eller kontralaterale arm ned langs siden. Patienten lejres med hovedet lige ud og hagen løftet lidt eller med hovedet drejet ca. 15° mod den raske side. Det tilstræbes at undgå boluseffekt af hudfolder i samsidige supraklavikulære region.

Ved skanningen tilstræbes, at hele den raske side så vidt muligt inkluderes i billedet af hensyn til komplet indtegning og dosisberegning. Skanning foretages fra midtcervikalt til mindst 4 cm kaudalt for regio mammaria/mamma og inklusive hele samsidige lunge. Der skal skannes med maksimalt 3 mm snittykkelse.

Patientværdier og – præferencer

Det prioriteres, at lejringen er relativt enkel og kan tilpasses den enkelte patient og dennes eventuelle begrænsninger i mobilitet.

Rationale

Reproducerbar lejring ved skanning er vigtigt for hele strålebehandlingsforløbet. Lejring skal sikre, at guidelines for indtegning kan anvendes. Indtegning af små strukturer som lymfeknudeområdet skal foretages på tilstrækkelig højtopløst billedmateriale.

17. Der anbefales opmærkning af residualbrystet eller det tidligere brysts placering og af cikatrice ved anvendelse af bolus (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen baseres på konsensusbeslutning [5]

Forud for CT-skanningen anbefales, at der foretages opmærkning af residualbrystets placering (brystbevarende operation) eller af det tidligere brysts placering (mastektomi) og cikatricen som vejledning til indtegning af target [5]. For sidstnævnte patientgruppe foretages opmærkningen med begge arme i samme position. Opmærkningen foretages med kobbertråd eller lignende, der kan ses på CT-skanningen, og fokus skal være på at følge brystkonturen og ikke benede afgrænsninger (f.eks. sternalkanten). Ved felt-planlægningen skal der være fokus på, at kobbermarkeringerne ikke resulterer i uhensigtsmæssigt store felter.

Patientværdier og – præferencer

Ikke relevant.

Rationale

Indtegning forbedres når denne er guidet af markering af brystets (tidligere) placering.

18. Der anbefales daglig bolus ved indvækst i huden samt ved inflammatorisk brystkræft (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Denne anbefaling baseres på konsensusbeslutning [5].

Da lokalrecidivraten efter mastektomi er lav (<3%), og bolus medfører øget hudtoxicitet, er det i DBCG's radioterapiudvalg besluttet, at der ikke skal anvendes bolus til mastektomerede patienter, der modtager postoperativ strålebehandling efter T1-3 sygdom. Ved T4b-d sygdom skal der pålægges bolus. Dette er i tråd med et større review om gavn af bolus versus hudtoksitet ved mastektomibestråling (75) [5].

Ved indikation for bolus ved postmastektomibestråling, skal bolus så vidt muligt skannes med. Bolus skal have en tykkelse på 3-5 mm og skal tilpasses tumors lokalisation og det kirurgiske indgreb. Ved hudinvolvering (indvækst i epidermis) i et begrænset område pålægges bolus efter klinisk skøn. Ved inflammatorisk brystkræft pålægges bolus sv.t. hele regio mammaria.

Patientværdier og – præferencer

Brug af bolus giver øget toxicitet i huden, men da huden netop er target ved T4 tumores, er det vurderet nødvendigt.

Rationale

Anbefalingen er en afvejning mellem at sikre tilstrækkelig dosis i huden og undgå senfølger.

19. Respirationstilpasset strålebehandling (gating) anbefales ved lokoregional strålebehandling samt venstresidig helbrystbestråling (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på studier, der rapporterer stråledoser til hjerte og lunge med forskellige strålebehandlingsteknikker med og uden anvendelse af gating [1b-4].

Begrebet respirationstilpasset strålebehandling dækker over alle strålebehandlingsteknikker, hvor åndedrættet udnyttes til at styre patientens strålebehandling. Formålet med teknikken er at opnå en bedre dækning af target samt at minimere dosis til risikoorganer (hjerte og lunge).

Moderne CT-planlægning med tangentiel feltteknik og høj fotonenergi giver mulighed for at modificere eksponering af hjertet (76, 77). Især dybe tangentielle felter kan dog stadig afsætte høje stråledoser i den mest anteriore del af hjertet, som blandt andet omfatter venstre anteriore interventrikulære koronararterie. For at minimere denne dosis kan hjerteskånende teknik anvendes i form af respirationstilpasset behandling (gating), idet hjertets afstand til strålefelterne forøges under inspiration ligesom en relativ mindre del af lungevolumen bestråles (78). Teknikken varierer fra simple metoder med frivillig, non-monitoreret, holdt dyb inspiration til avancerede metoder med kontrolleret respiration via kompleks hardware (79-83). Teknikken kræver ekstra personale- og apparaturressourcer, hvilket nødvendiggør en relevant patientselektion, men teknikken har høj patient-compliance og reproducerbarhed (84) [1b]. Respirationstilpasset behandling kan forbedre targetdækning, inklusive dækning af IMN, samtidig med at dosis til hjerte og lunge holdes lav (85-88) [2b-4].

Siden indførelsen af delbrystbestråling i Danmark i 2016, har der været tradition for, at patienter med venstresidig brystkræft med indikation for delbrystbestråling, har modtaget denne respirationsvejledt iht lokal instruks. En opgørelse af 230 patienter behandlet med venstresidig delbrystbestråling i DBCG PBI studiet har vist, at middel dosis til hjerte og lunger generelt var meget lav, uanset om patienterne blev behandlet med eller uden gating. Hjertedosis var højest hos patienter med tumorer lokaliseret i nedre mediale kvadrant af brystet og hjertedosis var generelt lavere hos gatede patienter (median MHD ved gating: 0,33 Gy, IQR: 0,23-0,49 Gy, median MHD uden gating: 0,49 Gy, IQR: 0,31-0,70 Gy). Den kliniske betydning heraf vurderes dog tvivlsom og DBCG's radioterapiudvalg har derfor besluttet, at respirationsvejledt strålebehandling kan undlades hos patienter, der skal modtage venstresidig delbrystbestråling. Respirationsvejledt strålebehandling skal overvejes til patienter med medialt beliggende tumorers eller udfordrende anatomi som pectus excavatum (89)[5]. Alle centre i Danmark tilbyder respirationsvejledt strålebehandling.

Den typisk anvendte gatingteknik ved strålebehandling af brystkræft i Danmark er Inspiration Breath Hold, herunder Deep Inspiration Breath Hold (DIBH), hvor patienten trækker vejret ind og holder det, imens behandlingen gives. Ved DIBH opfordres patienten til at trække vejret meget dybt ind og holde det. Inspirationsniveauet skal svare til ca. 70-80% af maksimalt opnåeligt holdt åndedræt.

Der findes forskellige systemer, som bruges til respirationstilpasset strålebehandling. Systemer til DIBH kan deles op i to grupper:

- Systemer, som bruger et eksternt surrogatsignal til at måle respirationen. Det kan f.eks. være en optisk markør sat på patientens thorax eller optisk måling af thoraxoverfladen. Sidstnævnte princip anvendes i Surface Guided Radiation Therapy (SGRT).
- Systemer, som måler respirationsflow, mens patienten trækker vejret igennem et mundstykke.

Patientværdier og – præferencer

Gating er en veletableret teknik i Danmark med høj patient-compliance. Teknikken hjælper til at sikre god targetdækning samtidig med, at dosis til normalvæv som lunge og hjerte minimeres.

Rationale

For at minimere dosis til lunge og hjerte anbefales gating til patienter, som skal have venstresidig helbrystbestråling, lokoregional eller bilateral strålebehandling.

20. Der anbefales som standard 3D-konform planlægning med tangentiel fotonbestråling af bryst/brystvæg. Et evt. periklav-/aksilområde behandles med anteriore/evt. posteriore felter (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på studier, der rapporterer opsætnings- og indtegningsusikkerhed [4].

Det anbefales, at standardbehandling er fotonbehandling med tangentiel bestråling af bryst/brystvæg med tangentielle felter med divergensfri bagkant (90, 91). Der anvendes skinflash for at tage hensyn til en eventuel hævelse af brystet/brystvæggen under behandlingen samt til daglig opsætningsusikkerhed. Der bør tages hensyn til lejeabsorption.

Skal periklav-/aksilområder medbestråles, anbefales halfbeam-teknik med ét isocenter, og området dækkes med et anteriort felt, der typisk er vinklet 10-15 grader mod rask side. Efter behov suppleres med posteriort felt. Den longitudinelle placering af sammenstykningen mellem periklavfeltet og de tangentielle felter vælges under hensyntagen til, at dosis til lunge og kontralaterale side minimeres.

Opsætnings- og indtegningsusikkerhed inddrages i form af et Planning Target Volume (PTV). Dette genereres ved at lægge en margin til CTV, der skal tage højde for Intern Margin (IM) og Set-up Margin (SM), som kan variere med feltlokalisation og patientfiksation. For CTV i mamma-/ thoraxvæg-/IMN-området udgør IM ved thorakalt fikserede og ryglejrede patienter med roligt åndedræt 1-4 mm anteroposteriort (76) og 1-3 mm i beam's eye view (92). IM for CTV i periklav/aksil-området er ubetydelig. Derimod udgør IM for hjertet og lungebasis 10-25 mm kranio-kaudalt (93) [4]. En typisk CTV til PTV-margin er 5 mm men vil afhænge af både

fiksations- og billedvejledningsstrategi. Alle PTVer begrænses til 5 mm ift. huden, for at den kliniske evaluering af PTV-dækning ikke påvirkes af upræcise build-up-effekter i dosisberegningen. Dækning i dette område sikres af førnævnte skinflash.

Alle specificerede doser relaterer til CTV, og homogen dosis tilstræbes. Hvis planen inkluderer separat boost, skal dosisfordelingen vurderes på baggrund af sumplanen.

Ved planlægning med konventionelle felter udgør sammenstykningsgrænsen til tidligere bestrålede områder en udfordring. Dette kan gøre sig gældende ved f.eks. tidligere kontralateral bestråling eller ved sammenstykning af nyt periklavt target til tidligere ipsilateral helbrystbestråling (DBCG type F). Baseret på national erfaring skal udvises forsigtighed med fuldt overlap svt sternum. DBCG's radioterapiudvalg har besluttet følgende [5]:

- I forhold til sammenstykning anbefales det, at felterne sammenstykkes uden ekstra margin, da feltranden typisk udgør 50% isodosen.

- For sammenstykninger med tidligere behandlede dynamiske planer kan der efter en konkret klinisk vurdering laves overlap med tidligere bestrålede områder.

Vinkelrummet for strålefelterne udvides ofte ved invers strålebehandling. Det anbefales at indtegne og dosisevaluere eventuelle relevante risikoorganer.

Patientværdier og – præferencer

Der lægges vægt på at opnå bedst mulig forebyggende effekt for tilbagefald af brystkræft men under samtidig hensyntagen til at minimere dosis til normalvæv, herunder især hjerte og lunger, for at minimere risikoen for strålesenfølger.

Rationale

Ved at opstille retningslinjer for behandlingsteknik og dosisberegning sikres ensartet og erfaringsbaseret behandling i Danmark.

21. Ved boost til tumorlejet anbefales videst muligt brug af simultant integreret boost (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling baseres på konsensusbeslutning [5]

Boost til tumorlejet kan gives med enten fotoner eller elektroner. Førstnævnte giver mulighed for simultant integreret boost (SIB), hvorved felter ofte kan gøres lidt mindre end ved sekventielt boost, da boost gives i et 'dose bath' fra den primære behandling, samtidig med at behandlingsforløbet afkortes. Feltvinkler kan afvige fra vinkler i den primære behandling [5].

Ved SIB skal det gennem daglig IGRT (se anbefaling 26) sikres, at boostområdet er dækket som tilsigtet. I modsat fald kan sekventielt boost være en bedre løsning.

Patientværdier og – præferencer

Under forudsætning af at præcist match, også for boost-området, sikres ved de daglige behandlinger, er patienterne bedst tjent med så få fremmøder som muligt.

Rationale

Ved at opstille retningslinjer for behandlingsteknik og dosisberegning sikres ensartet og erfaringsbaseret behandling i Danmark.

22. Ved lymfeknudeboost anbefales sekventielt boost periklavt, parasternalt kan anvendes simultan integreret boost hvis teknisk muligt (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er en konsensusbeslutning [5]

Lymfeknuder kan være svære at identificere på terapi CT-skanninger, da der ofte er tale om små områder og terapi CT-skanningen vanligvis udføres uden kontrast.

I forbindelse med planlægningen og levering af lymfeknudeboost anbefales:

- Terapi CT-skanningen foretages med maximum 2,5mm snit.
- IV kontrast bør overvejes og bør administreres i armen modsat operationssiden. Dette for at sikre bedst mulig kontrastoptagelse sv.t. lokoregionale lymfeknuder på den opererede side.
- Involverede lymfeknuder indtegnes som GTV og navngives som GTVn1…..x (såfremt der er flere boost targets).
- CTV margin på 5mm tillægges og korrigeres for normalvævsbarrierer og navngives CTVn_boost1…..x.
- CTVn_boost skal være indeholdt i CTVn.
- Det tilstræbes, at 98% af CTVn_boost dækkes med 95% dosis.
- Relevant PTV tillægges.
- Lymfeknudeboost periklavt bør gives sekventielt af hensyn til dosis til plexus.
- Lymfeknudeboost parasternalt kan gives simultant, hvis teknisk muligt.
- Cone-beam CT anbefales til billedvejledning i forbindelse med afvikling af boostplanen.

Patientværdier og – præferencer

Der lægges vægt på at mindske risikoen for recidiv under hensyntagen til normalvævet.

Rationale

Denne anbefaling har til hensigt at ensrette lymfeknudeboost hos patienter med suspekte lymfeknuder der ikke er tilgængelige for kirurgi.

23. Det anbefales, at stråleplaner overholder de i Tabel 4 og 5 angivne dosiskrav og prioriteringer (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er baseret på erfaringer med sygdomskontrol og bivirkninger, observeret i DBCG's protokoller [2b].

Udgangspunktet for nedenstående dosiskrav er ordineret dosis for de tilhørende CTVer. For n-target antages dosisniveaet at være som for det primære CTVp_breast eller CTVp_chestwall. Ved anvendelse af SIB- eller sekventielt boostregime vælges dosiskrav svarende til basisfraktioneringen. Ved sekventielt boost vurderes dosiskrav via sumplanen. For risikoorganer (organs at risk, OAR) er dosis angivet absolut (undtagen for plexus brachialis, hvor dosis angives ift. ordination (se nedenfor)). Dosis til ikke-indtegnede OARs bør altid vurderes via isodoseniveauer på CT.

For hjertet har flere studier vist, at der er en øget risiko for hjertesygdom efter strålebehandling (55, 94-97) [2a-3b]. Denne er muligvis større for yngre (<45 år) patienter (95) [3b]. Dosiskrav for hjertet i form af V17Gy og V35Gy har primært en historisk berettigelse, der dog underbygges af, at kravene indgår i de nye, store DBCG studier (21, 33, 38, 98).

For lungen medfører strålebehandling øget risiko for stråleinduceret lungecancer (99, 100) og pneumonitis (99, 101). En maksimal middeldosis på 18 Gy ved medbestråling af regionale lymfeknuder er vist at svare til en risiko for pneumonitis på <5% (94). I DBCG HYPO-studiet var det muligt at overholde en middeldosis til ipsilaterale lunge på 10 Gy ved bestråling af residuale mamma alene for 98% af patienterne. Lungens V17Gy-krav (svarende til V20Gy ved normofraktionering) er beskrevet i et svensk studie (101).

Særligt for unge patienter (<40 år) er der påvist en øget risiko for stråleinduceret brystkræft i det kontralaterale bryst (102).

Plexus brachialis er ifølge litteraturen fraktioneringsfølsom og bør ikke få over 2 Gy pr fraktion (103, 104), især ikke, hvis patienten samtidig får kemoterapi. En total dosis på 60 Gy giver 5% risiko på 5 år for læsion. I litteraturen angives α/β for plexus brachialis til ≈2 Gy. Ved omregning af 40Gy/15F + sekventielt boost 16Gy/8F og α/β på 2 Gy bliver EQD2 estimeret 62.7Gy. Grundet fraktioneringsfølsomheden er der i DBCG RT udvalget generel enighed om, at lymfeknudeboost periklavt gives sekventielt

Dosiskravet til medulla spinalis er baseret på eksisterende guidelines samt resultater fra QUANTEC (105), hvor 45 Gy EQD2 anses for sikkert med en risiko for grad 2 eller højere myelitis på 0,03% for den cervikale del af medulla og anslået lavere for den thorakale del. 45 Gy på 25 fraktioner svarer til 38 Gy på 15 fraktioner med en α/β på 0,87 Gy. For enkelthedens skyld vælges 38 Gy som grænse for både hypo- og normo-fraktionering med en tilstræbt maksimal dosis på 10 Gy, da dette erfaringsmæssigt er opnåeligt, hvis ikke CTVn_L4 ligger nær spinalkanalen.

De anbefalede dosiskriterier bygger på dosisniveauer for middeldoser baseret på 80%- og 95%-percentiler fra hypofraktioneret planlægning i HYPO- og Skagen 1 studierne for ipsilaterale- og kontralaterale lunge, kontralaterale bryst og hjerte (upublicerede data). Dosisniveauerne angivet med percentiler skal således ikke ses som hårde constraints, men som en rettesnor til, hvad der vanligvist er opnåeligt.

Tabel 4. Dosiskriterier for CTV'er og risikoorganer ved dosisplanlægning af type C, F og G ved 40 Gy/15 F

Prioritet	Struktur	Type C/F/G	80%-percentil*	95%-percentil*
1	**SpinalCord**	D_{max} ≤ 38 Gy D_{max} ≤ 10 Gy tilstræbes	-	-
2	**CTVp_tumourbed** Er området ikke indtegnet, skal der visuelt være god inddækning omkring klips/tumorleje.	$V_{95\%boost}$ ≥ 98% $V_{107\%boost}$ ≤ 1 cm^3	-	
3	**Heart**	V_{35Gy} ≤ 1% V_{17Gy} ≤ 5%	Venstresidig behandling: D_{mean} ≤ 1,5 Gy Højresidig behandling: D_{mean} ≤ 1 Gy	Venstresidig behandling: D_{mean} ≤ 2,5 Gy Højresidig behandling: D_{mean} ≤ 1 Gy
4	**Lung_ipsilat**	V_{17Gy} ≤ 25%	D_{mean} ≤ 8 Gy	D_{mean} ≤ 9,5 Gy
5	**CTVp_partial/breast/chestwall** For lobulære karcinomer bør hele CTVp_breast/chestwall prioriteres højt	$V_{95\%}$ ≥ 98% 98% ≤ D_{median} ≤ 102%	-	-
6	**Breast_contralat**	Strålefeltet bør gå maks. 5 cm over midtlinje (ved kvinder <40 år skal dosis overvejes særligt	D_{mean} ≤ 1 Gy	D_{mean} ≤ 2,5 Gy
7	**Lung_contralat**		D_{mean} ≤ 0,5 Gy*	D_{mean} ≤ 1 Gy*
8	**CTVp fraregnet CTVp_tumourbed**	SIB dosisniveauer bør kun forefindes på niveau med PTVp_tumourbed, og ikke kranielt eller kaudalt herfor.		
9	**CTVp_partial/breast/chestwall**	$V_{107\%}$ ≤ 2% $V_{110\%}$ ≤ 1 cm^3	-	-

10	**PTV**	Dækning af PTV for hver targetstruktur er en forudsætning for, at dækning af CTV kan anses for opnået.		
11	**External fraregnet CTV**	$V_{107\%} \leq 5$ cm^3 $V_{110\%} \leq 1$ cm^3	-	-
12	**Esophagus, Thyroid, HumeralHead**	Lavest mulig	-	-

** Data stammer fra DBCGs HYPO-studie (ikke-publicerede data), hvor disse OAR ikke er tegnet systematisk ind.*

Tabel 5. Dosiskriterier for CTV'er og risikoorganer ved dosisplanlægning af type A, B, D og E ved 40 Gy/15 F

Prioritet	Struktur	Type A/B/D/E	80%-percentil*	95%-percentil*
1	**SpinalCord**	$D_{max} \leq 38$ Gy $D_{max} \leq 10$ Gy tilstræbes	-	-
1	**BrachialPlexus**	$D_{max} < 107\%$	-	-
2	**CTVp_tumourbed** Er området ikke indtegnet, skal der visuelt være god inddækning omkring klips/tumorleje.	$V_{95\%boost} \geq 98\%$ $V_{107\%boost} \leq 1$ cm^3	-	-
3	**CTVn_IMN** Ved små, lateralt beliggende tumorer kan IMN nedprioriteres ift. hjerte og lunger.	$V_{90\%} \geq 98\%$ $V_{95\%} \geq 98\%$**	-	-
4	**Heart**	$V_{35Gy} \leq 5\%$ $V_{17Gy} \leq 10\%$	Venstresidig behandling: $D_{mean} \leq 3{,}5$ Gy Højresidig behandling: $D_{mean} \leq 1$ Gy	Venstresidig behandling: $D_{mean} \leq 5$ Gy Højresidig behandling: $D_{mean} \leq 1{,}5$ Gy
5	**Lung_ipsilat**	$V_{17/20Gy} \leq 35\%$	$D_{mean} \leq 13{,}5$ Gy	$D_{mean} \leq 14$ Gy
6	**CTVp_breast/chestwall**	$V_{95\%} \geq 98\%$	-	-

	For lobulære karcinomer bør hele CTVp_breast/chestwall prioriteres højt	98% ≤ D_{median} ≤ 102%		
7	**CTVn_periclav** Foreningsmængden af CTVn_L1-L4 og CTVn_interpect	$V_{90\%}$ ≥ 98% $V_{95\%}$ ≥ 98%**	-	-
8	**Breast_contralat**	Strålefeltet bør gå maks. 5 cm over midtlinje (ved kvinder <40 år skal dosis overvejes særligt)	D_{mean} ≤ 1,5 Gy	D_{mean} ≤ 2,5 Gy
9	**Lung_contralat**	-	D_{mean} ≤ 0,5 Gy	D_{mean} ≤ 1 Gy
10	**CTVp fraregnet CTVp_tumourbed**	SIB dosisniveauer bør kun forefindes på niveau med PTVp_tumourbed, og ikke kranielt eller kaudalt herfor.	-	-
11	**CTVp_breast/chestwall** **CTVn_periclav og CTVn_IMN**	$V_{107\%}$ ≤ 2% $V_{110\%}$ ≤ 1 cm^3	-	-
12	**PTV**	Dækning af PTV for hver targetstruktur er en forudsætning for, at dækning af CTV kan anses for opnået.	-	-
13	**External fraregnet CTV**	$V_{107\%}$ ≤ 5 cm^3 $V_{110\%}$ ≤ 1 cm^3	-	-
14	**Esophagus, Thyroid, HumeralHead**	Lavest mulig	-	-

**Data kommer fra opgørelse af DBCGs HYPO- og Skagen 1 studier.*
*** Gælder i den del af CTVn, hvor der er indikation for boost.*

Tabellens prioritering anvendes vejledende, når ikke alle dosiskrav kan overholdes, og den anførte rækkefølge er meget afhængig af en lang række faktorer, som der ikke er taget hensyn til (tumorkarakteristika, tumorposition i brystregionen, comorbiditet (f.eks. tidligere hjertesygdom, lungesygdom), anatomiske forhold (pectus excavatum eller meget boksformet thorax)). Ingen af de ovennævnte doser er sikkerhedsværdier, og

der skal altid stræbes mod lavest mulige dosis til risikoorganer. Samlet set vil det således være en individuel afvejning, hvordan man vælger at lave kompromis i hver enkelt stråleplan, hvis der er behov for det. Det anbefales, at onkologer med erfaring indenfor strålebehandling af brystkræft godkender dosisplaner.

Patientværdier og – præferencer

Anvendelse af DBCGs krav til planlægning sikrer en ensartet kvalitet af strålebehandling i Danmark, hvor der tages højde for både gevinsten ved bestråling af tilbageværende tumorceller og kendte risici ved bestråling af risiko organer.

Rationale

Ved at opstille retningslinjer for dækningskrav, dosisgrænser og prioritering sikres et ensartet niveau i Danmark.

24. Det anbefales, at invers planlægning anvendes med forsigtighed, og at middeldoser til kontralaterale organer som lunge og bryst minimeres svarende til, hvad der må forventes for en tangentiel behandling (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Denne anbefaling baseres på konsensusbeslutning [5]

Ved at anvende invers optimering IMRT (Iintensity Modulated Radiation Therapy)/VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) er det muligt at opnå dosisfordelinger, der ligger tæt på 3D-konforme stråleplaner. Invers planlægning kan være en god løsning for patienter, hvor det ikke er muligt at overholde guidelines for targetinddækning og dosis til risikoorganer. Det anbefales, at invers-teknikker anvendes med forsigtighed, og det tilstræbes, at middeldoser til kontralaterale organer som lunge og bryst minimeres svarende til, hvad der er opnåeligt i en tilsvarende tangentiel behandling [5].

Patientværdier og – præferencer

Med IMRT/VMAT kan tiden for afvikling af en fraktion nedsættes.

Rationale

Ved at opstille retningslinjer for behandlingsteknik og dosisberegning sikres ensartet og erfaringsbaseret behandling i Danmark. Den mulige bedre targetinddækning og nedsatte dosis til kritiske risikoorganer kan retfærdiggøre brug af IMRT/VMAT-teknik hos udvalgte patienter.

25. Protonbehandling anses som eksperimentel behandling og bør som udgangspunkt udføres indenfor rammerne af DBCGs proton studie, Skagen 2 eller andre prospektive kliniske studier (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Denne anbefaling baseres på konsensusbeslutning [5]

I 2020 åbnede Dansk Center for Partikelterapi (DCPT) for behandling af danske patienter. Partikelterapi (PT) til patienter opereret for brystkræft anses for at være eksperimentel behandling, og derfor har DBCG's radioterapiudvalg initieret DBCG Proton trial (NCT04291378), Skagen 2, hvor selekterede patienter randomiseres mellem standard strålebehandling og PT. Selektionen af patienter til PT er baseret på høj stråledosis til hjerte og/eller lunge. Alle patienter, som opfylder kriterierne for at indgå i studiet, bør informeres om muligheden for at deltage i studiet.

Patientværdier og – præferencer

Det antages, at patienterne har interesse i evidensbaseret behandling og dermed i at indgå i protokoller mhp. at opbygge et evidensgrundlag for PT af brystkræft.

Rationale

Med PT kan sikres dosis til targetområder, samtidig med lav dosis til risikoorganer. Der mangler imidlertid evidens på området, hvorfor flest mulige patienter bør inkluderes i DBCG Proton trial fremfor at blive henvist udenfor protokol.

26. Billedtagning i form af kV/kV-, kV/MV-billeder eller CBCT anbefales til daglig verifikation af patientopsætning (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på konsensusbeslutning [5].

Det anbefales, at IGRT (Image Guided RadiationTherapy) anvendes til dagligt at sikre, at det tilsigtede behandlingsvolumen bestråles, og at risikoorganer skånes. IGRT kan foregå som en kombination af kV- og MV-billeder eller som CBCT. Fælles for nævnte teknikker er, at den ekstra dosis til patienten skal stå mål med den kliniske gevinst for patienten.

Det anbefales derfor endvidere, at der, afhængigt af teknikken for daglig billedvejledning, etableres deciderede protokoller for tiltag ved overskridelser af prædefinerede tolerancer.

Surface Guided RadiationTherapy (SGRT) i form af optisk overfladeskanning af mammakonturen og thoraxvæggen/arme/hoved kan supplere ovenstående teknikker men næppe stå alene. En lignende fordel opnås ved behandling på MR-linac, hvor man desuden vil kunne drage nytte af høj bløddelskontrast og mulighed for billeddannelse under selve behandlingen.

Følgende matchstrukturer kan med fordel anvendes som surrogatstrukturer for targets: Klaviklen, sternum, indersiden af thoraxvæggen og lungetoppen, samt evt. mammas kaudale kontur/sulcus inframammaria. Ved delbryst- og tumorlejeboostbehandling bør klips inddrages i match.

Patientværdier og – præferencer

Daglig billedtagning øger opsætningsnøjagtigheden og giver mulighed for at tage hensyn til ændringer i lejring, anatomi og vejrtræningsmønster, som opstår undervejs i behandlingsforløbet, eksempelvis gennem adaptive strategier som re-skanning og re-planlægning.

Rationale

Ved at opstille retningslinjer for billedvejledt strålebehandling sikres præcis opsætning og behandling af høj standard i hele Danmark.

Timing af strålebehandling og systemisk behandling

27. Ved primær operation, hvor der ikke er indikation for kemoterapi, anbefales at stråleterapi påbegyndes så hurtigt som muligt, det maksimale tidsinterval fra operation til strålebehandling bør ikke overskride 12 uger (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på 2 reviews over retrospektive studier [2a].

Strålebehandling kan påbegyndes, såfremt såret er lægt og der ikke er øvrige postoperative komplikationer.

Der foreligger ikke randomiserede forsøg, der belyser det minimale eller maksimale acceptable tidsinterval mellem operation og start på strålebehandling. Der er publiceret to reviews over retrospektive studier om emnet (106, 107) [2a]. Hos patienter, der skal have stråleterapi som eneste modalitet efter brystbevarende operation, konkluderes det, at en forsinkelse på mere end 8-20 uger kan øge lokalrecidivfrekvensen (107). For hele gruppen af brystkræftpatienter fandtes derimod ingen signifikant påvirkning af overlevelsen med stigende ventetid til strålebehandling (106). Overraskende finder en hollandsk analyse af 1107 patienter med N0 sygdom, at sygdomsspecifik og metastase-specifik overlevelse var ringere hos patienter, der startede RT inden for 45 dage efter operation (108) [2b].

Hos patienter, der modtog antihormonel behandling (tamoxifen, LH-RH agonist) udover strålebehandling, viste et retrospektivt IBCSG studie omfattende 964 patienter, at en forsinkelse af RT på op til 20 uger ikke har signifikant betydning for lokalrecidivfrekvensen, sygdomsspecifik overlevelse eller den samlede overlevelse (109).

Der findes ikke data vedrørende timing af strålebehandling for patienter, der udelukkende skal have PMRT.

Patientværdier og – præferencer

Der lægges vægt på at undgå unødig ventetid fra operation til patienten påbegynder strålebehandlingen. Der kan være tilfælde, hvor patienten ønsker at udskyde start af stråleterapi, ulemper må diskuteres med patienten, inden endelig beslutning tages.

Rationale

Der er i anbefalingen lagt vægt på, at tidsintervallet fra operation til strålebehandling er så kort som muligt, dette har især betydning for patienter, hvor strålebehandling er eneste behandlingsmodalitet.

Bemærkninger og overvejelser

I tilfælde af manglende sårheling eller infektion efter operation må start på strålebehandling udskydes.

28. Ved primær operation, hvor der er indikation for kemoterapi, anbefales at give kemoterapi først og derefter postoperativ strålebehandling, der bør starte 2-3 uger efter sidste kemobehandling (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger primært på et Cochrane review [1a] samt international konsensus [5]

Der foreligger kun få undersøgelser, som belyser betydningen af rækkefølgen af strålebehandling og adjuverende kemoterapi efter operation. Et Cochrane review (N=1166, 3 studier, FU 10 år), hvori der dog kun indgik studier med 1. generationskemoterapeutika (dvs. hverken antracyclin eller taxan), fandt ingen betydning af sekvensen på lokalkontrol, total overlevelse, tilbagefaldsfri overlevelse eller metastasefri overlevelse såfremt strålebehandling blev givet indenfor 7 mdr. efter operation. Konkomitant kemo/strålebehandling gav en øget risiko for anæmi, telangiectasier, og pigmentering (110).
Der er international konsensus (NIH, St. Gallen) om at give postoperativ strålebehandling efter adjuverende kemoterapi (ved primær operation), selvom der reelt ikke findes tilstrækkelig dokumentation ved nuværende kemoterapiregimer [5].

Patientværdier og – præferencer

Det skal gøres klart for patienterne, at strålebehandling anbefales effektueret umiddelbart efter operation eller efter endt kemoterapi for at optimere effekten. Der kan være tilfælde, hvor patienten ønsker at udskyde start af stråleterapi, og ulemper må diskuteres med patienten, inden endelig beslutning tages.

Rationale

Der er bedre effekt af strålebehandling desto hurtigere strålebehandling effektueres. Derfor skal det være en undtagelse, at strålebehandling udskydes.

Bemærkninger og overvejelser

I tilfælde af manglende sårheling eller infektion efter operation må start på strålebehandling udskydes.

29. For patienter, som får primær systemisk behandling forud for operation, planlægges strålebehandling ud fra deres højeste T- og N-sygdom jvf. ovenstående retningslinjer (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling bygger på konsensusbeslutning i DBCGs radioterapiudvalg [5].
For patienter, som modtager primær systemisk behandling forud for operation (neoadjuverende kemoterapi (NACT) eller endokrin terapi (NET)) planlægges strålebehandling på samme vis, som for patienter, der primært opereres. Target for strålebehandling defineres ud fra patientens højeste T- og N-sygdom, dvs stadium forud for systemisk behandling, medmindre patienten progredierer under neoadjuverende behandling. Der skal være en særlig opmærksomhed på patienter med FDG-optagende lymfeknuder parasternalt, infra-og supraklavikulært,jf. anbefaling 6 og 7. Ligeledes opmærksomhed på at der nogle gange afstås fra aksilrømning, såfremt der er opnået pCR.

Patientværdier og – præferencer

Det antages, at patienten ønsker højest mulig chance for helbredelse.

Rationale

Da der findes lille til ingen evidens på området, berettiger manglende evidens ikke til at indskrænke strålefelt, uagtet respons på neoadjuverende behandling.

30. Teknisk inoperable patienter, der progredierer under primær systemisk behandling kan, i særlige tilfælde, tilbydes præoperativ lokoregional strålebehandling, såfremt der ikke er tegn på fjernmetastaser (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på et retrospektivt studie og konsensusbeslutning.

Der foreligger begrænset evidens på området. Et retrospektivt studie fra Portugal (N=78, inoperabel lokal avanceret brystkræft) har undersøgt effekter af lokoregional strålebehandling, 43 % af patienterne modtog kemoterapi (95% fik antracyclin og taxanholdig regime). Syv patienter blev ikke kandidater til operation grundet alder/komorbiditet, og af de opererede patienter opnåede 18% pCR. I studiet fandt man en 5 års totaloverlevelse på 54% og en progressionsfri overlevelse på 61% (111) [2b].

DBCG's radioterapiudvalg har besluttet, at patienter med lokal avanceret brystkræft, der progredierer under den primære systemiske behandling og på MDT vurderes teknisk inoperable, kan behandles med præoperativ lokoregional strålebehandling [5].

Grundet manglende evidens er stråledosis individuel og må bero på en klinisk vurdering. Konkomitant cyclofosfamid kan overvejes som strålesensitizer (112). Lymfeknudeboost mod sikkert maligne lymfeknuder anbefales jvf anbefalingen 6 og 7.

Patienterne skal følges tæt mhp. planlægning af operation efter endt strålebehandling.

Patientværdier og – præferencer

Det antages, at patienten ønsker størst mulig chance for helbredelse.

Rationale

Der er få af disse patienter årligt på landsplan. Ved anbefalingen sikres, at disse håndteres ens over hele landet.

31. Det anbefales, at patienter starter/fortsætter med adjuverende antihormon behandling, trastuzumab, immunterapi eller TDM-1 under strålebehandlingen (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling bygger på retrospektive data [2b], et RCT [1b] og ESTRO consensus [5].

Samtidig strålebehandling og antihormonbehandling i form af tamoxifen anses for sikkert ud fra retrospektive studier (113-115) og mangeårig klinisk erfaring. Fra et randomiseret fase II studie (N=150) er vist, at brug af letrozol og konkomitant strålebehandling er sikkert (116), hvilket også er i overensstemmelse med mangeårig klinisk praksis.

Her2-rettet behandling (trastuzumab og TDM-1) øger radiosensitiviteten og kan potentielt medføre øget toksicitet (hud, hjerte). På den anden side kan den HER2-rettede behandling også øge effektiviteten. Der er i få studier ikke set alvorlige bivirkninger, hvilket også er i overensstemmelse med efterhånden mange års klinisk erfaring, og på den baggrund kan samtidig behandling med HER2-rettet behandling og strålebehandling gives (117, 118). Der er ESTRO koncensus om, at både trastuzumab og TDM-1 kan gives konkomitant med strålebehandling (119) [2b,5]

I det dobbeltblindede Keynote-522 studiet blev 1174 patienter med triple negativ brystkræft randomiseret til neoadjuverende kemoterapi (taxol + carboplatin efterfulgt af doxorubicin+cyclophosphamid/epirubicin + cyclophosphamid) og pembrolizumab eller placebo samt adjuverende pembrolizumab/placebo (120). I studiet blev konkomitant pembrolizumab og strålebehandling accepteret, da et mindre studie på 20 patienter med hoved- og halskræft havde vist, at konkomitant pembrolizumab + cisplatin og strålebehandling ikke gav øget toksicitet sammenholdt med konkomitant cisplatin og strålebehandling alene (121). Der er ESTRO konsensus om, at adjuverende pembrolizumab kan gives konkomitant med strålebehandling, da risikoen for pneumonit vurderes minimal ud fra studier på lungekræft og pembrolizumab [5].

Patientværdier og – præferencer

Det tilstræbes, at adjuverende behandling opstartes så hurtigt som muligt.

Rationale

Der er ingen evidens for øget toxicitet af strålebehandling under de anførte systemiske behandlinger.

32. Ved indikation for adjuverende capecitabine anbefales, at dette påbegyndes tidligst 2 uger efter afsluttet strålebehandling (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på et RCT [1b] og konsensus i DBCG's radioterapiudvalg [5].

I CREATE-X studiet blev kvinder med non-patologisk respons efter NACT for HER2 negativ sygdom randomiseret mellem strålebehandling og capecitabine eller strålebehandling alene. I studiet blev capecitabine givet sekventielt og har desuden også anvendelse som strålesensitezer, hvorfor radioterapiudvalget har besluttet, at capecitabine bør gives sekventielt.

Patientværdier og – præferencer

Det tilstræbes, at adjuverende behandling opstartes så hurtigt som muligt dog under hensynstagen til bivirkningsprofilen.

Rationale

Der ønskes at give den bedst mulig behandling under hensyntagen til bivirkningsprofilen.

4. Referencer

1. DBCG årsrapport 2021.
2. Morris AD, Morris RD, Wilson JF, White J, Steinberg S, Okunieff P, et al. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. The cancer journal from Scientific American. 1997;3(1):6-12.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiother apy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. The Lancet. 2000;355(9217):1757-70.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery fo r early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an ove rview of the randomised trials. The Lancet. 2005;366(9503):2087-106.
5. McGale P, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, Gray R, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-yea r recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of ind ividual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. The Lancet. 2014;383(9935):2127-35.
6. Christiansen P, Carstensen SL, Ejlertsen B, Kroman N, Offersen B, Bodilsen A, et al. Breast conserving surgery versus mastectomy: overall and relative surv ival—a population based study by the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Acta Oncologica. 2018;57(1):19-25.
7. Maaren MC, Munck L, Bock GH, Jobsen JJ, Dalen T, Linn SC, et al. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy com pared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a pop ulation-based study. The Lancet Oncology. 2016;17(8):1158-70.
8. Early Breast Cancer Trialists C, others. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recu rrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual pa tient data for 10 801 women in 17 randomised trials. The Lancet. 2011;378(9804):1707-16.
9. Dodwell D, Taylor C, McGale P, Coles C, Duane F, Gray R, et al. Abstract GS4-02: Regional lymph node irradiation in early stage breast cancer: An EBCTCG meta-analysis of 13,000 women in 14 trials. Cancer Research. 2019;79(4_Supplement):GS4-02.
10. Overgaard M, Nielsen HM, Tramm T, Højris I, Grantzau TL, Alsner J, et al. Postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer patients given adjuvant systemic therapy. A 30-year long-term report from the Danish breast cancer cooperative group DBCG 82bc trial. Radiotherapy and Oncology. 2022;170:4-13.
11. Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sen tinel-node micrometastases (IBCSG 23–01): a phase 3 randomised control led trial. The lancet oncology. 2013;14(4):297-305.
12. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive b reast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. Jama. 2011;305(6):569-75.
13. Nieweg OE, Bartelink H. Implications of lymphatic mapping for staging and adjuvant treatment o f patients with breast cancer. European Journal of Cancer. 2004;40(2):179-81.
14. Goulart J, Truong P, Woods R, Speers CH, Kennecke H, Nichol A. Outcomes of node-negative breast cancer 5 centimeters and larger treat ed with and without postmastectomy radiotherapy. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2011;80(3):758-64.
15. Overgaard M, Jensen M-B, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer p atients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Gro up DBCG 82c randomised trial. The Lancet. 1999;353(9165):1641-8.

16. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breas t cancer who receive adjuvant chemotherapy. New England Journal of Medicine. 1997;337(14):949-55.
17. Krauss DJ, Kestin LL, Mitchell C, Martinez AA, Vicini FA. Changes in temporal patterns of local failure after breast-conserving therapy and their prognostic implications. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2004;60(3):731-40.
18. Smith TE, Lee D, Turner BC, Carter D, Haffty BG. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: an a nalysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2000;48(5):1281-9.
19. Hickey BE, Lehman M. Partial breast irradiation versus whole breast radiotherapy for early breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021(8).
20. Haussmann J, Budach W, Strnad V, Corradini S, Krug D, Schmidt L, et al. Comparing local and systemic control between partial-and whole-breast radiotherapy in low-risk breast cancer—A meta-analysis of randomized t rials. Cancers. 2021;13(12):2967.
21. Offersen BV, Alsner J, Nielsen HM, Jakobsen EH, Nielsen MH, Stenbygaard L, et al. Partial Breast Irradiation Versus Whole Breast Irradiation for Early B reast Cancer Patients in a Randomized Phase III Trial: The Danish Brea st Cancer Group Partial Breast Irradiation Trial. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(36):4189-97.
22. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, Titley J, Agrawal RK, Alhasso A, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for pati ents with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results fr om a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority tri al. The Lancet. 2017;390(10099):1048-60.
23. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet J-M, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast ca ncer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. Journal of clinical oncology. 1997;15(3):963-8.
24. Bartelink H, Horiot J-C, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in bre ast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. Journal of Clinical Oncology. 2007;25(22):3259-65.
25. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow -up of a randomised phase 3 trial. The lancet oncology. 2015;16(1):47-56.
26. Poortmans PM, Collette L, Horiot J-C, Van den Bogaert WF, Fourquet A, Kuten A, et al. Impact of the boost dose of 10 Gy versus 26 Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10- year results of the randomised EORTC boost trial. Radiotherapy and Oncology. 2009;90(1):80-5.
27. Kindts I, Laenen A, Depuydt T, Weltens C. Tumour bed boost radiotherapy for women after breast-conserving surger y. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017(11).
28. Chua BH, Link EK, Kunkler IH, Whelan TJ, Westenberg AH, Gruber G, et al. Radiation doses and fractionation schedules in non-low-risk ductal carcinoma in situ in the breast (BIG 3-07/TROG 07.01): a randomised, factorial, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet. 2022;400(10350):431-40.
29. Raphael DB, Russell NS, Winkens B, Immink JM, Westhoff PG, Stenfert Kroese MC, et al. A patient decision aid for breast cancer patients deciding on their radiation treatment, no change in decisional conflict but better informed choices. Tech Innov Patient Support Radiat Oncol. 2021;20:1-9.
30. Søndergaard SR, Bechmann T, Maae E, Nielsen AWM, Nielsen MH, Møller M, et al. Shared decision making with breast cancer patients - does it work? Results of the cluster-randomized, multicenter DBCG RT SDM trial. Radiother Oncol. 2024;193:110115.

31. Overgaard M, Bentzen SM, Christensen JJ, Madsen EH. The value of the NSD formula in equation of acute and late radiation c omplications in normal tissue following 2 and 5 fractions per week in breast cancer patients treated with postmastectomy irradiation. Radiotherapy and Oncology. 1987;9(1):1-11.
32. Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, Schulze K, Holowaty E. Mortality from myocardial infarction following postlumpectomy radiothe rapy for breast cancer: a population-based study in Ontario, Canada. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 1999;43(4):755-62.
33. Offersen BV, Alsner J, Nielsen HM, Jakobsen EH, Nielsen MH, Krause M, et al. Hypofractionated versus standard fractionated radiotherapy in patients with early breast cancer or ductal carcinoma in situ in a randomized phase III trial: the DBCG HYPO trial. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(31):3615-25.
34. Trialists' Group TS. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radio therapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a rand omised trial. The lancet oncology. 2008;9(4):331-41.
35. Trialists' Group TS. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radio therapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a rand omised trial. The Lancet. 2008;371(9618):1098-107.
36. Whelan TJ, Pignol J-P, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast can cer. New England Journal of Medicine. 2010;362(6):513-20.
37. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiot herapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. The lancet oncology. 2013;14(11):1086-94.
38. Offersen B, Alsner J, Nielsen HM, Bechmann T, Nielsen MH, Mjaaland I, et al. OC-0102 DBCG phase III randomized trial of hypo-vs standard fractionat ed RT in 2879 pN+ breast cancer pts. Radiotherapy and Oncology. 2022;170:S76-S7.
39. Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, Agrawal RK, Algurafi H, Alhasso A, et al. Ten-year results of FAST: a randomized controlled trial of 5-fraction whole-breast radiotherapy for early breast cancer. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(28):3261.
40. Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-F orward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. The Lancet. 2020;395(10237):1613-26.
41. Overgaard M, Juul Christensen J. Postoperative radiotherapy in DBCG during 30 years. Techniques, indica tions and clinical radiobiological experience. Acta Oncologica. 2008;47(4):639-53.
42. Coles CE, Haviland JS, Kirby AM, Griffin CL, Sydenham MA, Titley JC, et al. Dose-escalated simultaneous integrated boost radiotherapy in early breast cancer (IMPORT HIGH): a multicentre, phase 3, non-inferiority, open-label, randomised controlled trial. The Lancet. 2023;401(10394):2124-37.
43. Forster T, Hommertgen A, Häfner MF, Arians N, König L, Harrabi SB, et al. Quality of life after simultaneously integrated boost with intensity-m odulated versus conventional radiotherapy with sequential boost for ad juvant treatment of breast cancer: 2-year results of the multicenter r andomized IMRT-MC2 trial. Radiotherapy and Oncology. 2021;163:165-76.
44. Curigliano G, Burstein HJ, Gnant M, Loibl S, Cameron D, Regan MM, et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. Ann Oncol. 2023;34(11):970-86.
45. Yang K, Kim H, Choi DH, Park W, Noh JM, Cho WK. Optimal radiotherapy for patients with internal mammary lymph node metastasis from breast cancer. Radiat Oncol. 2020;15(1):16.

46. Kaidar-Person O, Offersen BV, Hol S, Arenas M, Aristei C, Bourgier C, et al. ESTRO ACROP consensus guideline for target volume delineation in the s etting of postmastectomy radiation therapy after implant-based immedia te reconstruction for early stage breast cancer. Radiotherapy and Oncology. 2019;137:159-66.
47. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Sola AB, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective ra diation therapy of early stage breast cancer. Radiotherapy and oncology. 2015;114(1):3-10.
48. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Sola AB, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective ra diation therapy of early stage breast cancer, version 1.1. Radiotherapy and oncology. 2016;118(1):205-8.
49. Nielsen MH, Berg M, Pedersen AN, Andersen K, Glavicic V, Jakobsen EH, et al. Delineation of target volumes and organs at risk in adjuvant radiother apy of early breast cancer: national guidelines and contouring atlas b y the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Acta oncologica. 2013;52(4):703-10.
50. Nielsen HM, Offersen BV. Regional recurrence after adjuvant breast cancer radiotherapy is not d ue to insufficient target coverage. Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therape utic Radiology and Oncology. 2015;114(1):1-2.
51. International Commission On Radiation U, Measurements BUSA. ICRU Report 62: Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Ther apy (Supplement to ICRU Report 50: International Commission on Radiati on Units and Measurements). 1999.
52. Grantzau T, Overgaard J. Risk of second non-breast cancer after radiotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 762,468 patients. Radiotherapy and Oncology. 2015;114(1):56-65.
53. Højris I, Andersen J, Overgaard M, Overgaard J. Late treatment-related morbidity in breast cancer patients randomized to postmastectomy radiotherapy and systemic treatment versus systemic treatment alone. Acta oncologica. 2000;39(3):355-72.
54. Johansen J, Overgaard J, Rose C, Engelholm SA, Gadeberg CC, Kjær M, et al. Cosmetic outcome and breast morbidity in breast-conserving treatment. Acta Oncologica. 2002;41(4):369-80.
55. McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson N-O, Bennet AM, et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy f or breast cancer in Denmark and Sweden. Radiotherapy and Oncology. 2011;100(2):167-75.
56. Johansen J, Overgaard J, Blichert-Toft M, Overgaard M. Treatment morbidity associated with the management of the axilla in br east-conserving therapy. Acta Oncologica. 2000;39(3):349-54.
57. Santanam L, Hurkmans C, Mutic S, Vliet-Vroegindeweij C, Brame S, Straube W, et al. Standardizing naming conventions in radiation oncology. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2012;83(4):1344-9.
58. Feng M, Moran JM, Koelling T, Chughtai A, Chan JL, Freedman L, et al. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2011;79(1):10-8.
59. Lorenzen EL, Taylor CW, Maraldo M, Nielsen MH, Offersen BV, Andersen MR, et al. Inter-observer variation in delineation of the heart and left anterior descending coronary artery in radiotherapy for breast cancer: a multi -centre study from Denmark and the UK. Radiotherapy and Oncology. 2013;108(2):254-8.
60. Ritter T, Quint DJ, Senan S, Gaspar LE, Komaki RU, Hurkmans CW, et al. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiothera py: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, r ibs, and brachial plexus. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2011;81(5):1442-57.
61. Chang JS, Park W, Kim YB, Lee IJ, Keum KC, Lee CG, et al. Long-term survival outcomes following internal mammary node irradiatio n in stage II-III breast cancer: results of a large retrospective stud y

with 12-year follow-up. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2013;86(5):867-72.
62. Kurtz J. The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. European Journal of Cancer. 2002;38(15):1961-74.
63. Verma V, Vicini F, Tendulkar RD, Khan AJ, Wobb J, Edwards-Bennett S, et al. Role of internal mammary node radiation as a part of modern breast can cer radiation therapy: a systematic review. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2016;95(2):617-31.
64. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast canc er. New England Journal of Medicine. 2015;373(4):317-27.
65. Poortmans PM, Weltens C, Fortpied C, Kirkove C, Peignaux-Casasnovas K, Budach V, et al. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiati on in stage I–III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results o f a randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2020;21(12):1602-10.
66. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. New England Journal of Medicine. 2015;373(4):307-16.
67. Thorsen LB, Offersen BV, Danø H, Berg M, Jensen I, Pedersen AN, et al. DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer. J Clin Oncol. 2016;34(4):314-20.
68. Thorsen LBJ, Overgaard J, Matthiessen LW, Berg M, Stenbygaard L, Pedersen AN, et al. Internal Mammary Node Irradiation in Patients With Node-Positive Early Breast Cancer: Fifteen-Year Results From the Danish Breast Cancer Gro up Internal Mammary Node Study. Journal of Clinical Oncology. 2022:JCO-22.
69. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Radiotherapy to regional nodes in early breast cancer: an individual patient data meta-analysis of 14 324 women in 16 trials. Lancet. 2023;402(10416):1991-2003.
70. Donker M, Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, Velde CJH, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node i n breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. The lancet oncology. 2014;15(12):1303-10.
71. Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C, Galimberti V, Porpiglia M, Agresti R, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy vs No Axillary Surgery in Patients With Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of Axillary Lymph Nodes: The SOUND Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2023;9(11):1557-64.
72. de Boniface J, Filtenborg Tvedskov T, Rydén L, Szulkin R, Reimer T, Kühn T, et al. Omitting Axillary Dissection in Breast Cancer with Sentinel-Node Metastases. N Engl J Med. 2024;390(13):1163-75.
73. Alkner S, Wieslander E, Lundstedt D, Berg M, Kristensen I, Andersson Y, et al. Quality assessment of radiotherapy in the prospective randomized SENOMAC trial. Radiother Oncol. 2024;197:110372.
74. Estourgie SH, Nieweg OE, Olmos RAV, Emiel JT, Kroon BBR, others. Lymphatic drainage patterns from the breast. Annals of surgery. 2004;239(2):232.
75. Dahn HM, Boersma LJ, De Ruysscher D, Meattini I, Offersen BV, Pignol J-P, et al. The use of bolus in postmastectomy radiation therapy for breast cancer : A systematic review. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2021;163:103391.
76. Hurkmans CW, Cho BCJ, Damen E, Zijp L, Mijnheer BJ. Reduction of cardiac and lung complication probabilities after breast irradiation using conformal radiotherapy with or without intensity mod ulation. Radiotherapy and oncology. 2002;62(2):163-71.
77. Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Darby SC. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s–1990s. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2007;69(5):1484-95.

78. Korreman SS, Pedersen AN, Josipović M, Aarup LR, Juhler-Nøttrup T, Specht L, et al. Cardiac and pulmonary complication probabilities for breast cancer pat ients after routine end-inspiration gated radiotherapy. Radiotherapy and oncology. 2006;80(2):257-62.
79. Chen MH, Cash EP, Danias PG, Kissinger KV, Bornstein BA, Rhodes LM, et al. Respiratory maneuvers decrease irradiated cardiac volume in patients w ith left-sided breast cancer. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2002;4(2):265-71.
80. Damkjær SMS, Aznar MC, Pedersen AN, Vogelius IR, Bangsgaard JP, Josipovic M. Reduced lung dose and improved inspiration level reproducibility in vi sually guided DIBH compared to audio coached EIG radiotherapy for brea st cancer patients. Acta Oncologica. 2013;52(7):1458-63.
81. Pedersen AN, Korreman S, Nyström H, Specht L. Breathing adapted radiotherapy of breast cancer: reduction of cardiac and pulmonary doses using voluntary inspiration breath-hold. Radiotherapy and oncology. 2004;72(1):53-60.
82. Remouchamps VM, Vicini FA, Sharpe MB, Kestin LL, Martinez AA, Wong JW. Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radi ation therapy for patients treated with locoregional breast irradiatio n. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2003;55(2):392-406.
83. Sixel KE, Aznar MC, Ung YC. Deep inspiration breath hold to reduce irradiated heart volume in brea st cancer patients. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2001;49(1):199-204.
84. Bartlett FR, Colgan RM, Carr K, Donovan EM, McNair HA, Locke I, et al. The UK HeartSpare Study: randomised evaluation of voluntary deep-inspi ratory breath-hold in women undergoing breast radiotherapy. Radiotherapy and Oncology. 2013;108(2):242-7.
85. Berg M, Lorenzen EL, Jensen I, Thomsen MS, Lutz CM, Refsgaard L, et al. The potential benefits from respiratory gating for breast cancer patie nts regarding target coverage and dose to organs at risk when applying strict dose limits to the heart: results from the DBCG HYPO trial. Acta Oncologica. 2018;57(1):113-9.
86. Hjelstuen MHB, Mjaaland I, Vikström J, Dybvik KI. Radiation during deep inspiration allows loco-regional treatment of le ft breast and axillary-, supraclavicular-and internal mammary lymph no des without compromising target coverage or dose restrictions to organ s at risk. Acta Oncologica. 2012;51(3):333-44.
87. Nissen HD, Appelt AL. Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients. Radiotherapy and Oncology. 2013;106(1):28-32.
88. Qi XS, Hu A, Wang K, Newman F, Crosby M, Hu B, et al. Respiration induced heart motion and indications of gated delivery for left-sided breast irradiation. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2012;82(5):1605-11.
89. Høgsbjerg KW, Maae E, Nielsen MH, Stenbygaard L, Pedersen AN, Yates E, et al. Benefit of respiratory gating in the Danish Breast Cancer Group partial breast irradiation trial. Radiother Oncol. 2024;194:110195.
90. Pierce LJ, Butler JB, Martel MK, Normolle DP, Koelling T, Marsh RB, et al. Postmastectomy radiotherapy of the chest wall: dosimetric comparison o f common techniques. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2002;52(5):1220-30.
91. Thomsen MS, Berg M, Nielsen HM, Pedersen AN, Overgaard M, Ewertz M, et al. Post-mastectomy radiotherapy in Denmark: from 2D to 3D treatment plann ing guidelines of The Danish Breast Cancer Cooperative Group. Acta Oncologica. 2008;47(4):654-61.
92. Thomsen MS, Harrov U, Fledelius W, Poulsen PR. Inter-and intra-fraction geometric errors in daily image-guided radiot herapy of free-breathing breast cancer patients measured with continuo us portal imaging. Acta oncologica. 2014;53(6):802-8.
93. Langen KM, Jones DTL. Organ motion and its management. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2001;50(1):265-78.

94. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. New England Journal of Medicine. 2013;368(11):987-98.
95. Jacobse JN, Duane FK, Boekel NB, Schaapveld M, Hauptmann M, Hooning MJ, et al. Radiation dose-response for risk of myocardial infarction in breast ca ncer survivors. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2019;103(3):595-604.
96. Taylor CW, Brønnum D, Darby SC, Gagliardi G, Hall P, Jensen M-B, et al. Cardiac dose estimates from Danish and Swedish breast cancer radiother apy during 1977–2001. Radiotherapy and Oncology. 2011;100(2):176-83.
97. Taylor CW, Wang Z, Macaulay E, Jagsi R, Duane F, Darby SC. Exposure of the heart in breast cancer radiation therapy: a systematic review of heart doses published during 2003 to 2013. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2015;93(4):845-53.
98. Lorenzen EL, Rehammar JC, Jensen M-B, Ewertz M, Brink C. Radiation-induced risk of ischemic heart disease following breast canc er radiotherapy in Denmark, 1977–2005. Radiotherapy and Oncology. 2020;152:103-10.
99. Aznar MC, Duane FK, Darby SC, Wang Z, Taylor CW. Exposure of the lungs in breast cancer radiotherapy: a systematic revi ew of lung doses published 2010–2015. Radiotherapy and oncology. 2018;126(1):148-54.
100. Taylor C, Correa C, Duane FK, Aznar MC, Anderson SJ, Bergh J, et al. Estimating the risks of breast cancer radiotherapy: evidence from mode rn radiation doses to the lungs and heart and from previous randomized trials. Journal of Clinical Oncology. 2017;35(15):1641.
101. Goldman UB, Anderson M, Wennberg B, Lind P. Radiation pneumonitis and pulmonary function with lung dose–volume con straints in breast cancer irradiation. Journal of radiotherapy in practice. 2014;13(2):211-7.
102. Stovall M, Smith SA, Langholz BM, Boice Jr JD, Shore RE, Andersson M, et al. Dose to the contralateral breast from radiotherapy and risk of second primary breast cancer in the WECARE study. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2008;72(4):1021-30.
103. Gosk J, Rutowski R, Reichert Pl, Rabczyński J. Radiation-induced brachial plexus neuropathy–aetiopathogenesis, risk f actors, differential diagnostics, symptoms and treatment. Folia Neuropathologica. 2007;45(1):26-30.
104. Olsen NK, Pfeiffer P, Johannsen L, Schrøder H, Rose C. Radiation-induced brachial plexopathy: neurological follow-up in 161 r ecurrence-free breast cancer patients. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 1993;26(1):43-9.
105. Kirkpatrick JP, Van Der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose–volume effects in the spinal cord. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2010;76(3):S42-S9.
106. Chen Z, King W, Pearcey R, Kerba M, Mackillop WJ. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical ou tcomes: a systematic review of the literature. Radiotherapy and Oncology. 2008;87(1):3-16.
107. Tsoutsou PG, Koukourakis MI, Azria D, Belkacémi Y. Optimal timing for adjuvant radiation therapy in breast cancer: a comp rehensive review and perspectives. Critical reviews in oncology/hematology. 2009;71(2):102-16.
108. Jobsen JJ, Van der Palen J, Baum M, Brinkhuis M, Struikmans H. Timing of radiotherapy in breast-conserving therapy: a large prospecti ve cohort study of node-negative breast cancer patients without adjuva nt systemic therapy. British journal of cancer. 2013;108(4):820-5.
109. Karlsson P, Cole BF, Colleoni M, Roncadin M, Chua BH, Murray E, et al. Timing of radiotherapy and outcome in patients receiving adjuvant endo crine therapy. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2011;80(2):398-402.

110. Hickey BE, Francis DP, Lehman M. Sequencing of chemotherapy and radiotherapy for early breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013(4).
111. Sousa C, Cruz M, Neto A, Pereira K, Peixoto M, Bastos J, et al. Neoadjuvant radiotherapy in the approach of locally advanced breast cancer. ESMO Open. 2020;4(Suppl 2).
112. Bhat V, Pellizzari S, Allan AL, Wong E, Lock M, Brackstone M, et al. Radiotherapy and radiosensitization in breast cancer: Molecular targets and clinical applications. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2022;169:103566.
113. Ahn PH, Vu HT, Lannin D, Obedian E, DiGiovanna MP, Burtness B, et al. Sequence of radiotherapy with tamoxifen in conservatively managed brea st cancer does not affect local relapse rates. Journal of Clinical Oncology. 2005;23(1):17-23.
114. Harris EER, Christensen VJ, Hwang W-T, Fox K, Solin LJ. Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therap y in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment. Journal of Clinical Oncology. 2005;23(1):11-6.
115. Pierce LJ, Hutchins LF, Green SR, Lew DL, Gralow JR, Livingston RB, et al. Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surge ry in early-stage breast cancer. Journal of Clinical Oncology. 2005;23(1):24-9.
116. Azria D, Belkacemi Y, Romieu G, Gourgou S, Gutowski M, Zaman K, et al. Concurrent or sequential adjuvant letrozole and radiotherapy after con servative surgery for early-stage breast cancer (CO-HO-RT): a phase 2 randomised trial. The lancet oncology. 2010;11(3):258-65.
117. Meattini I, Cecchini S, Muntoni C, Scotti V, De Luca Cardillo C, Mangoni M, et al. Cutaneous and cardiac toxicity of concurrent trastuzumab and adjuvant breast radiotherapy: a single institution series. Med Oncol. 2014;31(4):891.
118. Belkacémi Y, Gligorov J, Ozsahin M, Marsiglia H, De Lafontan B, Laharie-Mineur H, et al. Concurrent trastuzumab with adjuvant radiotherapy in HER2-positive breast cancer patients: acute toxicity analyses from the French multicentric study. Ann Oncol. 2008;19(6):1110-6.
119. Meattini I, Becherini C, Caini S, Coles CE, Cortes J, Curigliano G, et al. International multidisciplinary consensus on the integration of radiotherapy with new systemic treatments for breast cancer: European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO)-endorsed recommendations. Lancet Oncol. 2024;25(2):e73-e83.
120. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2020;382(9):810-21.
121. Powell SF, Gold KA, Gitau MM, Sumey CJ, Lohr MM, McGraw SC, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab With Chemoradiotherapy in Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Phase IB Study. J Clin Oncol. 2020;38(21):2427-37.
122. Brink C, Lorenzen EL, Krogh SL, Westberg J, Berg M, Jensen I, et al. DBCG hypo trial validation of radiotherapy parameters from a national data bank versus manual reporting. Acta Oncologica. 2018;57(1):107-12.

5. Metode

Denne retningslinje fremstår som en opdatering af seneste version, og er udført af en arbejdsgruppe bestående af en læge og to fysiker fra radioterapiudvalget. Der er lagt væk på tydelig fremstilling af anbefalingerne.

Litteratursøgning

Litteraturen er fremsøgt ad hoc over tid, hvorfor der ikke foreligger en egentlig søgestrategi bag anbefalingerne.

Litteraturgennemgang

Denne version af retningslinjen for postoperativ strålebehandling af brystkræft bygger delvist på tidligere versioner af DBCG's anbefalinger på området. Den litteratur, der danner baggrund for anbefalingen, er gennemgået og vurderet af en eller flere medlemmer af arbejdsgruppen nedsat af DBCG's radioterapiudvalg (se nedenfor) og derefter præsenteret for den øvrige høringsgruppe.

Der har udelukkende været søgt i dansk- og engelsksproget litteratur. Evidensgraduering bygger på Oxford-skalaen (Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009)). Alle referencer er evidensgraderet af 2 forfattere

Formulering af anbefalinger

Oplæg til anbefalingerne er formuleret af arbejdsgruppen, hvorefter der er opnået konsensus på møder i DBCG's radioterapiudvalg.
Der er i høj grad anvendt 'bør' fremfor ' skal' i anbefalingerne, da individuelle hensyn vejer tungest.

Interessentinvolvering

Der har ikke været involvering af patienter, andre DMCG-er eller interessegrupper i arbejdet.

Høring

Denne retningslinje har ikke været i offentlig høring.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Retningslinjen har været til høring i DBCG's Retningslinjeudvalg og er herefter tiltrådt af DBCG's bestyrelse.

Administrativ godkendelse:
10. juni 2025.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der vurderes ikke at være anbefalinger i den aktuelle retningslinje, der udløser betydelige merudgifter.

Behov for yderligere forskning

DBCG's radioterapiudvalg har løbende gang i nye forskningsprojekter, der skal skabe evidens for justering af retningslinjerne.

Forfattere og habilitet

Aktuelle retningslinje er opdateret af en arbejdsgruppe bestående af Marie Louise Holm Milo, Esben Yates og Harald Spejlborg. Medlemmer af radioterapiudvalget, hvor alle radioterapiafdelinger er repræsenteret, har deltaget i høring af retningslinjerne:

Aalborg

- Mette Møller, Afdelingslæge, Onkologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital - ingen interessekonflikter.
- Ingelise Jensen, Fysiker, Onkologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital - ingen interessekonflikter.

Århus

- Birgitte Vrou Offersen, Overlæge, Professor, Onkologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital - ingen interessekonflikter.
- Esben Yates, Fysiker, Onkologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital - ingen interessekonflikter.

Vejle

- Else Maae, Overlæge, PhD, Onkologisk Afdeling, Vejle, Syddansk Universitetshospital - ingen interessekonflikter.
- Martin Berg, Fysiker, Onkologisk Afdeling, Vejle, Syddansk Universitetshospital - ingen interessekonflikter.

Odense

- Mette Holck Nielsen, Overlæge, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital - ingen interessekonflikter.
- Ebbe Lorenzen, Fysiker, PhD, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital. - ingen interessekonflikter.

Næstved

- Sami Al Rawi, Overlæge, Onkologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital - ingen interessekonflikter.
- Kirsten Legaard Jakobsen, Fysiker, Onkologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital - ingen interessekonflikter.

Herlev

- Louise Wichmann Matthiesen, Overlæge, PhD, Onkologisk Afdeling, Herlev Universitetshospital - ingen interessekonflikter.
- Karen Andersen, Fysiker, Onkologisk Afdeling, Herlev Universitetshospital - ingen interessekonflikter.

Rigshospitalet

- Maja Maraldo, Afdelingslæge, PhD, Onkologisk Afdeling, Rigshospitalet - ingen interessekonflikter.
- Kristian Boye, Fysiker, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet - ingen interessekonflikter.

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Derudover har andre deltagere i DBCGs radioterapiudvalgs møder haft høringsret og medvirket til ovenstående revision af retningslinjerne, dette gælder særligt for fysikerne Harald Spejlborg (Aarhus) og Henrik Nissen (Vejle) samt overlæge Saskia Eßer-Naumann (Næstved).

Plan for opdatering

Ej anført.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

6. Monitorering og kvalitetssikring

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DBCG databasen i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.
Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

Standarder og indikatorer

Som monitorering af denne retningslinje skal jævnligt undersøges, hvorvidt de af DBCG's radioterapiudvalg ønskede data mht. indberetning for strålebehandling reelt bliver registreret i DBCG databasen. Der skal være højt fokus på komplet indberetning. Sekundært skal der være høj komplethed af indberetning af øvrige patient- og tumor-karakteristika.

Plan for audit og feedback

DBCG's radioterapiudvalg forventer, at RKKP kontinuert sikrer komplette data i databasen.
Radioterapiudvalget fortsætter med at iværksætte studier, som skal undersøge forskellige aspekter af moderne stråleterapi, således at der hele tiden er studier i gang.
Den foreliggende retningslinje erstatter retningslinjen 'Postoperativ strålebehandling af brystkræft, Version 3.0' med faglig godkendelse 13. december 2022 (DBCG). Retningslinjerne er løbende til drøftelse i DBCG's radioterapiudvalg. Næste revision forventes gennemført i 2026.

Kvalitetssikring af strålebehandling

Det anbefales, at ordinationsdosis til CTVp_ partial/_breast/_chestwall og CTNn_med angivelse af de relevante targetvoluminer indberettes til DBCGs sekretariat for alle patienter, der behandles i DBCG-regi

Anvendelsen af Den Nationale Dosisplanbank til indsamling af data om planlagt strålebehandling i form af dicom-filer fra de respektive planlægningssystemer har vist sig at være manuel indsamling af data overlegen, både med hensyn til datakvalitet og i forhold til arbejdsbyrde, hvorfor manuel indtastning bør minimeres (122) [4].

Rationale

Indberetning af ordinerede dosis til DBCG's sekretariat sikrer kontinuitet i DBCG's database, der er central i kvalitetssikringen af brystkræftbestråling i Danmark. Anvendelse af Den Nationale Dosisplanbank til indsamling af protokoldata sikrer et bredt datamateriale af høj kvalitet i DBCG's strålebehandlingsstudier.

7. Bilag

Bilag 1 – Ændringslog fra tidligere versioner

Nyt siden version 2.0

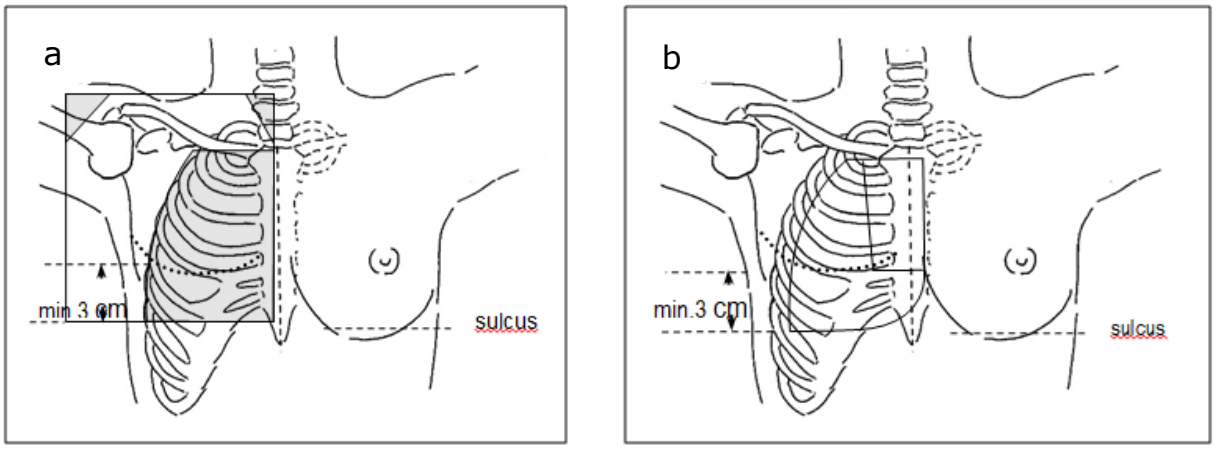
Retningslinjeafsnit	**Beskrivelse af ændring** *Beskriv kort de udførte ændringer ud for det relevante afsnit, så det er tydeligt, hvilke ændringer der er foretaget og hvorfor)*
Anbefaling 1-26	Sproglig revision og opdatering af referencer svarende til hele dokument
Anbefaling 4	Aldersgrænse for delbryststrålebehandling sænkes fra 60 år til 50 år, mens øvrige kriterier fastholdes
Anbefaling 6	På baggrund af DBCG SKAGEN-1 studiet er moderat hypofraktionering med 40 Gy/15F standard ved lokoregional strålebehandling
Anbefaling 9	Anbefaling for indtegning af tumorleje er ændret således at CT snit over/under clips ikke længere inkluderes
Anbefaling 13	På baggrund af konsensusbeslutning anbefales ikke længere markering af cikatrice ved lumpektomi
Anbefaling 14	På baggrund af konsensusbeslutning anbefales bolus alene ved hudinvækst eller inflammatorisk brystkræft
Anbefaling 17	På baggrund af konsensusbeslutning anbefales i videst muligt omfang brug af simultant integreret boost
Anbefaling 18	Efter gennemgang af data fra DBCG HYPO og SKAGEN-1 er tilføjet vejledende percentiler for dosisbegrænsning til ipsilaterale- og kontralaterale lunge, kontralaterale bryst samt hjertet
Anbefaling 18	40% dosiskrav for CTVp-CTVp_tumorbed er fjernet
Anbefaling 20	Tilføjet omtale of protonterapi der som udgangspunkt gives protokolleret
Anbefaling 24	Tilføjet anbefaling om at planlægning af strålebehandling ved primær systemisk behandling forud for operation baseres på oprindelige T- og N-sygdom

Anbefaling 26	Dosisindberetning til DBCG er ændret fra mediandosis til ordineret dosis
Bilag 1	Oversigt over historiske stråleterapiteknikker i DBCG

Bilag 2 - Oversigt over historiske stråleterapiteknikker i DBCG til anvendelse ved bestråling, hvor tidligere givet behandling ikke er tilgængelig baseret på CT-skanning

I de tidligste danske retningslinjer for strålebehandling af brystkræft fra 1977 blev feltteknikken baseret på feltgrænser ud fra benede strukturer og ikke CT-baseret targetdefinition. Den teknik, som DBCG anbefalede til postmastektomibestråling, var baseret på et forfra fotonfelt (typisk vinklet 10-15° mod kontralaterale side) mod lateral thoraxvæg og aksil/periklavikulær-regionen (se Figur 7a) sammenstykket med elektronfelter (med gantry i 0°) mod mediale thoraxvæg og parasternale lymfeknuder (se Figur 7b).

Figur 7. Traditionel feltkonfiguration ved simulering og anvendelse af kombination af fotonfelter (a) elektronfelter (b) ved strålebehandling efter mastektomi



Den første version af DBCGs retningslinjer for CT-baseret strålebehandling af brystkræft i Danmark trådte i kraft 1. januar 2003. Disse retningslinjer indeholdt beskrivelse af indtegning af de kliniske targets på CT-billeder samt anbefalede dosis-volumen-begrænsninger primært til brug for postlumpektomibehandling.

I 2004 udkom et hollandsk studie, som mere detaljeret beskrev de tredimensionelle forhold vedrørende de regionale lymfeknuders placering på CT(109) [4]. Dette arbejde bekræftede DBCGs principper for bestråling af IMN og supplerede retningslinjerne om aksil/periklavikulærregionen, som ikke var udførligt beskrevet i retningslinjerne fra 2003. Samme år begyndte arbejdet med at revidere og udvide retningslinjerne til også at omfatte postmastektomibehandling.

I 2002 kom et dosisplanlægningsstudie fra Ann Arbor (83) [4], som sammenlignede DBCG's postmastektomi-teknik med en række andre teknikker. Studiet konkluderede, at den såkaldte Partial Wide Tangent (PWT) teknik bestående af to tangentielle fotonfelter mod thoraxvæggen og IMN sammenstykket med et fotonfelt mod aksil/periklavikulær-regionen var det mest fordelagtige kompromis mellem targetdækning og risiko for komplikationer.

Ved ny kontralateral mammacancer, hvor der er ønske om at genskabe tidligere strålefelter fra før CT-baseret indtegning/planlægning, kan følgende derfor anvendes som udgangspunkt for tidligere feltgrænser:

- Sammenstykning mellem tangentielle felter mod residuale mamma/elektronfelter mod thoraxvæg og periclavfelt lå i underkanten af claviculas tilhæftning på sternum.
- Elektronfelter og periclavfelt gik 1 cm over på kontralaterale side må på huden.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.