

## Statusartikel

## Strålebehandling af cancer mammae

Maja Vestmø Maraldo<sup>1\*</sup> & Birgitte Vrou Offersen<sup>2, 3\*</sup>

1) Afdeling for Kræftbehandling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital, 3) Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet

Ugeskr Læger 2024;186:V02230106. doi: 10.61409/V02230106

## HOVEDBUDSKABER

- Adjuverende strålebehandling anbefales efter brystbevarende operation eller lymfeknudepositiv sygdom, i form af delbryst-, helbryst- eller lokoregional strålebehandling.
- Moderat hypofraktionerede regimer a tre ugers varighed betragtes nu som standardbehandling og medfører ikke en øget risiko for senfølger.
- Moderne dosisplanlægning og vejtrækningstilpasset strålebehandling har medført en mere skånsom og præcis behandling.

Strålebehandling efter operation for tidlig brystkræft anses at nedsætte risikoen for lokalrecidiv og anses for en essentiel del af den multidisciplinære behandling. Over de sidste ti år har strålebehandling af brystkræft udviklet sig markant inden for alle stadier af sygdommen. I tidlig brystkræft er de tidligere standardregimer med strålebehandling over 5-7 uger til hele brystet afløst af moderat hypofraktionerede regimer på tre uger til hele brystet (whole breast irradiation (WBI)) såvel som til dele af brystet (partial breast irradiation (PBI)), og det undersøges, om strålebehandling kan undlades for visse lavrisikopatienter. For lokoregional sygdom er den samlede behandlingsvarighed ligeledes reduceret til tre uger, der er mere sikker indikation for lymfeknudebestråling, ligesom moderne teknikker er med til at sikre en mere præcis og skånsom strålebehandling. Inden for metastatisk brystkræft er der tiltagende fokus på stereotaktisk strålebehandling til patienter med få metastaser, og pallierende strålebehandling har fortsat en vigtig plads i behandlingen. I denne statusartikel vil de nyeste regimer og teknikker i strålebehandling af brystkræft blive gennemgået.

## ADJUVERENDE STRÅLEBEHANDLING

## Helbryststrålebehandling

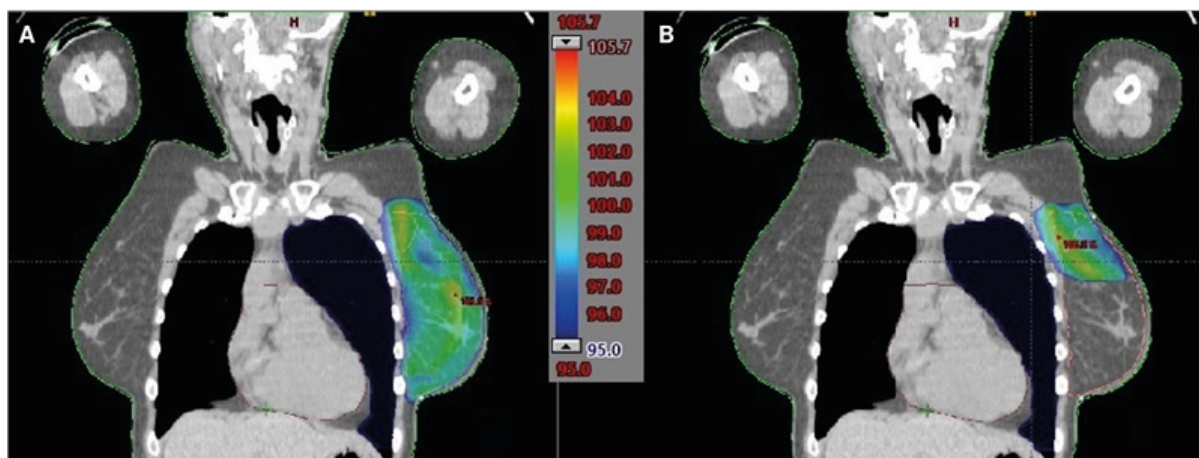
WBI tilbydes efter brystbevarende operation, og i en metaanalyse fra 2011 har WBI vist sig at kunne halvere risikoen for tilbagefald og nedsætte brystkræftmortaliteten med en sjettedel [1]. I de studier, som indgår i metaanalysen, blev strålebehandling givet som WBI med daglige doser (fraktioner (F)) på to Gray (Gy) over 5-7 uger, da klinisk erfaring og retrospektive studier havde vist en betydeligt forøget risiko for senfølger (fibrose i bløddede og lunger, hjertedød, lymfødeme, nedsat skulderbevægelighed) ved doser på  $\geq 3$  Gy/F [2]. Der foreligger nu fire randomiserede studier, hvor konventionel strålebehandling (50 Gy givet med 25 F (50 Gy/25 F)) sammenlignes med moderat hypofraktioneret (doser > 2 Gy/F) strålebehandling, oftest 40 Gy/15 F [3-6]. Ingen af studierne har påvist en signifikant forskel i frekvensen af lokalrecidiv eller i overlevelse mellem konventionel og moderat hypofraktioneret, moderne strålebehandling, og i Danish Breast Cancer Groups (DBCG) HYPO-studie

var treårsraten af brystfibrose, anden toksicitet samt patienttilfredshed i favør af den samme for 40 Gy/15 F som for 50 Gy/25 F [6]. Standardregime for WBI betragtes derfor i dag som værende 40 Gy givet over tre uger.

## Delbryststrålebehandling

PBI tilbydes patienter med lavrisikobrustkræft, idet lokalt tilbagefald oftest findes inden for den samme kvadrant af brystet, som den oprindelige tumor var lokaliseret i. Ved PBI bestråles kun et begrænset volumen af brystet svarende til området omkring det oprindelige tumorleje (se **Figur 1**). Dette giver mindre fibrose samt en lavere risiko for senfølger på grund af en reduktion i hjerte- og lungedosis. PBI blev indført i Danmark i 2016 på baggrund af resultaterne fra DBCG's PBI-studie [7] og det engelske IMPORT LOW [8]. I de to studier blev PBI ikke fundet dårligere end WBI og med en generelt meget lav forekomst af lokalrecidiv. Da der ikke er fundet signifikant højere risiko for tilbagefald ved PBI, taler hensynet til et bedre kosmetisk resultat og lavere risiko for senfølger for anbefaling af PBI hos lavrisikopatienter.

**FIGUR 1** Eksempel på dosisfordeling ved hhv. helbryst- (A) og delbryst- (B) strålebehandling. Dosis er vist i dose-colour-wash med 95-107% af den ordinerede dosis på 40 Gy/15 F. Det ses tydeligt, at en mindre del af brystet bestråles ved delbryststrålebehandling til lavrisikobrustkræft.



I DBCG's pågående NATURAL-studie undersøges muligheden for yderligere deeskalering i strålebehandling af lavrisikobrustkræft, idet der randomiseres mellem PBI vs. ingen strålebehandling for kvinder > 60 år, der er kandidater til PBI.

## Boost

Historisk blev der givet et sekventielt boost til tumorlejet ved WBI ud fra rationale om, at en øget stråledosis til området med størst tumorbyrde må formodes at reducere risikoen for lokalrecidiv. I Danmark blev der tidligere givet et boost på 10 Gy/5 F til alle kvinder [9, 10]. Et europæisk studie randomiserede efter WBI mellem intet vs. boost til tumorlejet på 16 Gy/8 F med en risikoreduktion efter 20 år til fordel for boost. Risikoreduktionen var statistisk signifikant for patienter under 51 år, men ikke for de ældre aldersgrupper, og den var mest udtalt for kvinder  $\leq$  40 år (20-årsrisikoreduktion på 11,6%). Som bivirkning til den højere stråledosis sås en kumulativ incidens af svær fibrose på 5,2% (95% konfidens-interval (KI): 3,6-6,4%) efter 20 år med boost vs. 1,8% (95% KI: 1,1-2,5%) uden boost [11, 12]. I samme studie blev også patienter, hvis tumorleje ikke havde frie rande, randomiseret mellem et boost på 10 vs. 26 Gy. Der var ingen signifikant forskel på lokalkontrol eller overlevelse med en høj vs. en lav boostdosis (hazard ratio (HR) = 0,97; 95% KI: 0,59-1,5), men til gengæld var svær fibrose hyppigere hos patienter behandlet med den høje dosis [11]. I DBCG 89-studiet var der særligt blandt de unge  $\leq$  40

år en høj frekvens af lokalrecidiv, hvorimod frekvensen for de 41-50-årige var sammenlignelig med den for de > 50-årige, når de modtog et boost på 10 Gy/5 F (upublicerede data). I Danmark anbefales derfor et »alders«-boost til kvinder  $\leq 40$  år på 16 Gy/8 F og til kvinder på 41-49 år på 10 Gy/5 F. Derudover anbefales boost til patienter, hvor tumor er fjernet med en snæver margin ( $< 2$  mm).

Ved et simultant integreret boost (SIB) gives boostdosis samtidig med den daglige strålebehandling, hvorved dosis/F i højrisikoområdet øges. SIB blev introduceret i Danmark i 2015 med DBCG's SKAGEN I-studie [13] og vil alene for patienter  $\leq 40$  år medføre en øget behandlingsvarighed på tre dage.

## Lokoregional strålebehandling

Ved lokoregional strålebehandling bestråles brystet eller thoraxvæggen svarende til det fjernede brysts areal samt regionale lymfeknuder parasternalt, interpektoralt, periklavikulært og i aksillen.

I en metaanalyse fra 2005 medførte lokoregional strålebehandling efter mastektomi ved lymfeknudepositiv sygdom en reduktion i lokalrecidivfrekvensen og død som følge af brystkræft [14]. En senere metaanalyse fra 2014 [15] undersøgte effekten hos kvinder med udelukkende 1-3 positive lymfeknuder, og her blev gevinsten af strålebehandling bekræftet, også når systemisk behandling blev givet. Der var ingen gevinst af strålebehandling efter mastektomi ved lymfeknudenegativ sygdom.

Internationalt har der været uenighed om, hvorvidt de parasternale lymfeknuder (IMN) skal medbestråles ved lokoregional sygdom. IMN-bestråling har betydning for dosis til hjertet, og fra dansk-svenske data er det set, at risikoen for iskæmisk hjertesygdom er proportional med middeldosis til hjertet [16]. I 2003 valgte DBCG på grund af ovenstående, at patienter med venstresidige tumorer ikke fik IMN-bestråling, hvorimod patienter med højresidige tumorer gjorde (IMN-studiet). Denne praksis ophørte i 2014, idet IMN-studiet demonstrerede en fordel ved IMN-bestråling med mindsket død som følge af brystkræft (HR = 0,85;  $p = 0,03$ ) efter median ni år [17]. Blandt alle undergrupper var der gavn af IMN-bestråling. Disse resultater er blevet bekræftet i et større randomiseret, europæisk studie [18, 19].

Nye, kirurgiske teknikker, herunder sentinel node (SN)-proceduren, har nødvendiggjort stillingtagen til aksilbestråling. I AMAROS-studiet blev randomiseret mellem rømning af aksillen vs. aksilbestråling. Der var ingen forskel på femårsaksilrecidivraten, og der var signifikant mindre lymfødeme blandt patienter, som ikke blev aksilrømmet [20]. Med langtidsopfølgning var tiårsaksilrecidivraten fortsat lav (syv vs. 11 recidiver), og der var ingen signifikant forskel mellem kirurgi og aksilbestråling (HR = 1,71; 95% KI: 0,67-4,39) [21]. Lignende resultater er set i andre studier [22, 23].

I området for lokoregional strålebehandling findes kar og nerver til armen, som kan beskadiges ved strålebehandling, hvorfor man i DBCG har været forbeholden over for at ekstrapolere resultaterne om hypofraktionering ved WBI til lokoregional strålebehandling. DBCG's SKAGEN I-studie blev randomiseret mellem 50 Gy/25 F og 40 Gy/15 F til patienter med lokoregional strålebehandling. Data fra studiet blev præsenteret i 2022 med en lavere end forventet treårsrisiko for armlymfødeme, og især var der ikke nogen øget forekomst efter hypofraktionering. Der var ingen indikation af, at 40 Gy/15 F øgede risikoen for recidiv lokalt, regionalt eller for fjernmetastaser [13].

Indikation for lokoregional strålebehandling er således brystbevarende operation eller mastektomi ved lymfeknudepositiv sygdom i form af makrometastaser. For alle patienter inkluderes IMN. For klinisk lymfeknudenegative patienter med positiv SN kan tilbydes udvidet aksilbestråling frem for aksilrømning. Strålebehandlingen gives med 40 Gy over tre uger.

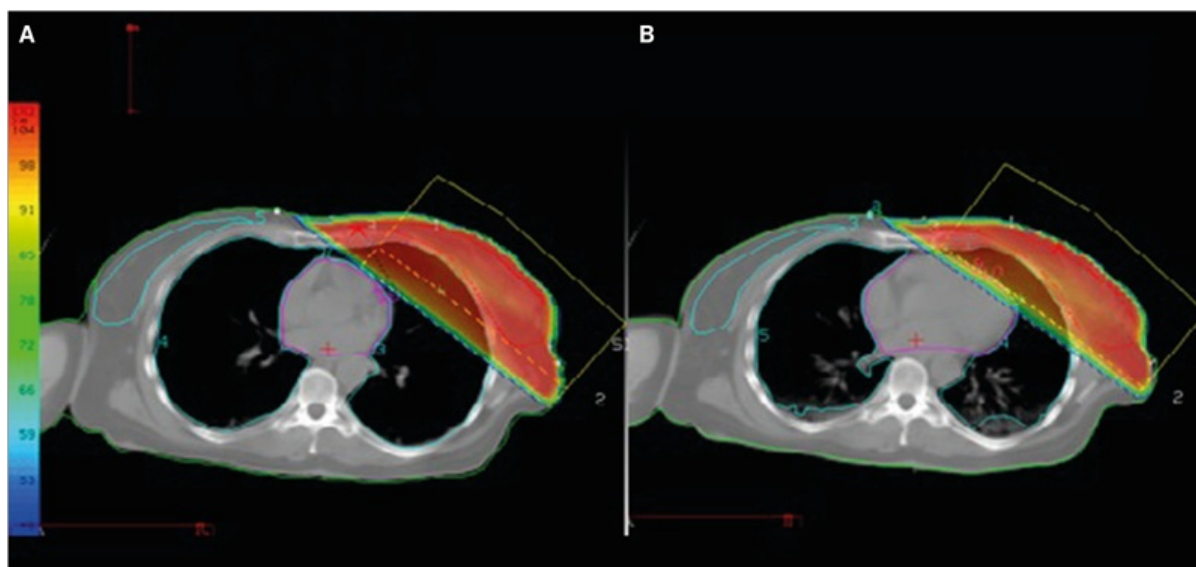
## Moderne stråleteknikker

Moderne strålebehandling planlægges ud fra CT-diagnostik. I forbindelse med planlægningskanningen fikseres

patienten i behandlingsposition, hvilket vil sige i rygleje med den samsidige eller begge arm(e) over hovedet. Som standard gives strålebehandlingen mod bryst/thoraxvæg med tangentielle felter, hvilket baseret på årtiers kliniske praksis giver en erfaringsmæssig lav og kendt bivirkningsprofil. Ved planlægning anbefales, at alle stråleplaner overholder DBCG's dosiskrav og prioriteringer, hvorved der i hele landet sikres en ensartet kvalitet af strålebehandling for brystkræft. Som noget nyt baseres de anbefalede dosisniveauer på hypofraktioneret behandling som givet i DBCG's HYPO- og SKAGEN I-studier (upublicerede data). Derudover bruges daglig billedtagning forud for hver fraktion for at minimere den daglige usikkerhed i forbindelse med opstilling og lejring af patienten og dermed sikres, at det tilsigtede behandlingsområde bestråles præcist og skånsomt.

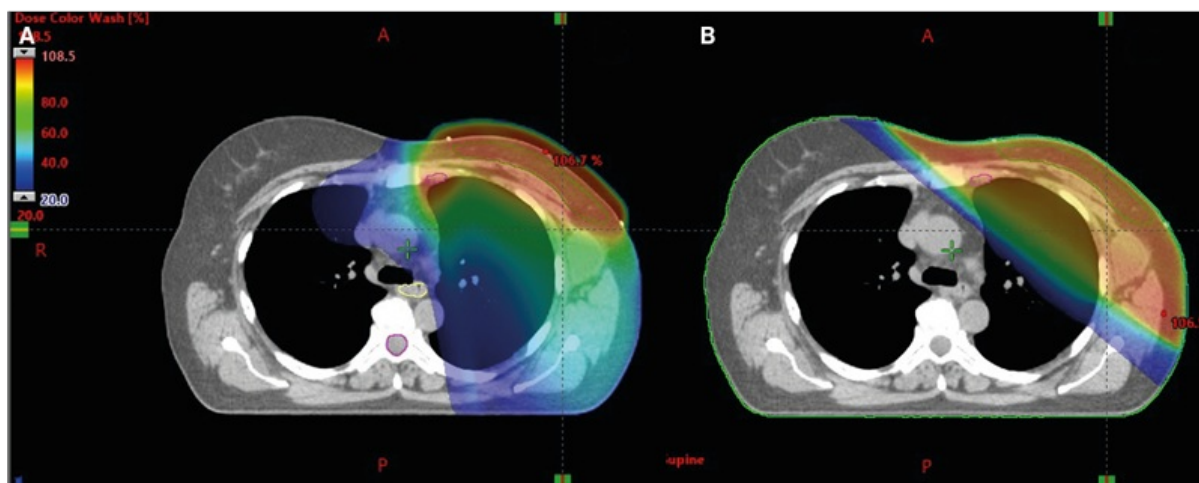
Til patienter med venstresidige tumorer og/eller ved lokoregional strålebehandling anbefales brug af respirationstilpasset strålebehandling (gating), idet dette kan reducere stråledosis i hjertets venstre ventrikelvæg og venstre koronararteries ramus interventricularis (se **Figur 2**). Ved gating gives kun behandling i inspiration. Herved forøges hjertets afstand til thoraxvæggen og dermed strålefeltet, ligesom en relativt mindre del af lungevolumen medbestråles [24]. Teknikken varierer fra simple metoder med frivillig, nonmonitored, dybt holdt inspiration til avancerede metoder med kontrolleret respiration med komplekst udstyr [25, 26]. Gating kræver ekstra apparaturressourcer, men har en høj patientkomplians og reproducerbarhed [27].

**FIGUR 2** Eksempel på bestråling af hjertet ved åndedrætstilpasset strålebehandling (gating) (**A**) og ved fri vejtrækning (**B**). Ved gating udvides lungevolumen, og strålefeltet inkluderer netop ikke hjertet eller koronarkar, hvilket det ses at gøre i fri vejtrækning.



For de få patienter, hvor den planlagte dosis til hjerte og lunger overskrider de anbefalede dosisgrænser, kan brug af moderne planlægning med rotationsteknik være en mulighed. Her omfordeles stråledosis, således at der sikres en mere konform dosisfordeling i højdosisområdet, men til gengæld eksponeres et større volumen af modsatte bryst og lunge, som ellers ikke ville være medbestrålet, for lav dosis (se **Figur 3**). En anden mulighed er protonbehandling, hvor de anderledes fysiske egenskaber ved protoner potentielt kan forbedre dosisfordelingen. Protonbehandling anses for eksperimentel ved strålebehandling af brystkræft, hvorfor DBCG's SKAGEN II-studie tilbyder randomisering mellem standardfotonbehandling og protonbehandling til patienter, hvor stråledosis til hjerte og/eller lunger overskrider de anbefalede dosisniveauer.

**FIGUR 3** Eksempel på lavdosiseksponering, men en mulig mere konform dosisfordeling med volumetrisk terapi-teknik (A) sammenlignet med en tangentielt feltpoststilling (B) ved lokoregional sygdom. Dosis er vist i dose-colour-wash med 20-107% af den ordinerede dosis på 40 Gy/15 F.



## PALLIERENDE STRÅLEBEHANDLING

Inden for metastatisk brystkræft har pallierende strålebehandling en vigtig rolle i behandlingen af knogle- og bløddelsmetastaser samt ved medullært tværsnitssyndrom. Behandlingen kan gives over flere fraktioner, oftest hos patienter med en relativt lang, forventet restlevetid for at skåne det raske væv, eller som et »single-shot« med 8 Gy/F hos patienter med knoglemetastaser, hvor hurtig palliation og minimal ulempe er at foretrække.

Hjernemetastaser behandles ofte med strålebehandling. Hos patienter med én til få, mindre hjernemetastaser tilbydes stereotaktisk strålebehandling, som er højpræcis strålebehandling leveret til et lille område med meget høje doser på ganske få fraktioner. Ved flere metastaser eller leptomeningeal sygdom tilbydes helhjernebestråling, som gives over flere fraktioner for at skåne blandt andet korttidshukommelse og kognition.

## KONKLUSION

I tidlig brystkræft er de tidligere standardregimer med strålebehandling givet over 5-7 uger erstattet af moderat hypofraktionerede regimer på tre uger, hvormed behandlingstiden er forkortet betragteligt for de fleste patienter. Ligeledes er moderne teknikker med til at sikre en mere præcis og skånsom strålebehandling. Ved metastatisk sygdom er strålebehandling vigtig som palliation, og stereotaktisk strålebehandling er et område under udvikling.

Korrespondance *Maja Vestmø Maraldo*. E-mail: [maja.vestmoe.maraldo@regionh.dk](mailto:maja.vestmoe.maraldo@regionh.dk)

\*) På vegne af Danish Breast Cancer Groups Radioterapi Udvalg

Antaget 28. september 2023

Publiceret på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk) 18. marts 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med

artiklen på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

Referencer findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V02230106

doi [10.61409/V02230106](https://doi.org/10.61409/V02230106)

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

## SUMMARY

### Radiotherapy for breast cancer

In early breast cancer, adjuvant moderately hypofractionated regimens are recommended for both whole breast, partial breast and locoregional irradiation which abbreviates the overall treatment time, as argued in this review. Gating is recommended as well as the use of a simultaneous integrated boost when indicated. A tangential field set-up is standard, however, for challenging cases *volumetric modulated arc therapy* techniques, or referral for proton therapy, may be considered. In the metastatic setting, stereotactic radiotherapy is a promising treatment option for oligometastatic disease.

## REFERENCER

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group others, Darby S, McGale P et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9804):1707-16. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61629-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61629-2)
2. Overgaard M, Bentzen SM, Christensen JJ, Madsen EH. The value of the NSD formula in equation of acute and late radiation complications in normal tissue following 2 and 5 fractions per week in breast cancer patients treated with postmastectomy irradiation. *Radiother Oncol*. 1987;9(1):1-11. doi: [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(87\)80213-X](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(87)80213-X)
3. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9618):1098-107. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60348-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60348-7)
4. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2008;9(4):331-41. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70077-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70077-9)
5. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(6):513-20. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906260>
6. Offersen BV, Alsner J, Nielsen HM 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. *J Clin Oncol*. 2020;38(31):3615-3625. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01363>
7. Offersen BV, Alsner J, Nielsen HM et al. Partial breast irradiation versus whole breast irradiation for early breast cancer patients in a randomized phase III trial: The Danish Breast Cancer Group Partial Breast Irradiation Trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(36):4189-4197. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00451>
8. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390(10099):1048-1060. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31145-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31145-5)
9. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9165):1641-8. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)09201-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)09201-0)
10. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*. 1997;337(14):949-55. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199710023371401>

11. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(22):3259-65. Doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.4991>
12. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P 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. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):47-56. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71156-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71156-8)
13. Offersen B, Alsner J, Nielsen H et al. OC-0102 DBCG phase III randomized trial of hypo- vs standard fractionated RT in 2879 pN+ breast cancer pts. *Radiother Oncol.* 2022;170(suppl 1):S76-S77. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(22\)02478-1](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(22)02478-1)
14. Clarke M, Collins R, Darby C et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;366(9503):2087-106. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67887-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67887-7)
15. McGale P, Correa C, Cutter D et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9935):2127-35. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60488-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60488-8)
16. Darby SC, Ewertz M, McGale P et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(11):987-98. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209825>
17. Thorsen LBJ, Offersen BV, Danø H 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. Doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.6456>
18. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(4):317-27. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415369>
19. Poortmans PM, Weltens C, Fortpied C et al. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(12):1602-10. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30472-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30472-1)
20. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1303-10. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70460-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70460-7)
21. Bartels SAL, Donker M, Poncet C et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer: 10-year results of the randomized controlled EORTC 10981-22023 AMAROS trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(12):2159-2165. Doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01565>
22. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(10):918-926. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11470>
23. Sávolt Á, Péley G, Polgár C et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: the optimal treatment of the axilla-surgery or radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: a randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(4):672-679. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.12.011>
24. Korreman SS, Pedersen AN, Josipovič M et al. Cardiac and pulmonary complication probabilities for breast cancer patients after routine end-inspiration gated radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2006;80(2):257-62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2006.07.020>
25. Remouchamps VM, Vicini FA, Sharpe MB et al. Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(2):392-406. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)04143-3](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)04143-3)
26. Damkjær SMS, Aznar MC, Pedersen AN et al. Reduced lung dose and improved inspiration level reproducibility in visually guided DIBH compared to audio coached EIG radiotherapy for breast cancer patients. *Acta Oncol.* 2013;52(7):1458-63. Doi: <https://doi.org/10.3109/0284186X.2013.813073>
27. Bartlett FR, Colgan RM, Carr K et al. The UK HeartSpare Study: randomised evaluation of voluntary deep-inspiratory breath-hold in women undergoing breast radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2013;108(2):242-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.04.021>