

Guideline zur postoperativen Radiotherapie des invasiven Mammakarzinoms bei kurativem Behandlungsziel

J. Kurtz¹, S. Bodis¹, S. Gruber¹, P. Huguenin¹

Arbeitsgruppe «Guideline Mammakarzinom, Radiotherapie» *

Kurzfassung

Ziel der vorliegenden Therapierichtlinien und -empfehlungen

Die Behandlungsrichtlinien sollen Ärztinnen/Ärzten und Patientinnen ermöglichen, die RT im Rahmen der Behandlung des Mammakarzinoms optimal ins Gesamtbehandlungskonzept zu integrieren sowie deren Qualität zu sichern.

Beurteilungskriterien und Endpunkte

Loko-regionäre Tumorkontrolle; krankheitsfreies und Gesamtüberleben; Spätkomplikationen; kosmetisches Resultat.

Hauptziel der adjuvanten RT ist primär die Verbesserung der loko-regionären Tumorkontrolle sowie auch des krankheitsfreien und des Gesamtüberlebens bei operativ behandelten Patientinnen.

Adjuvante RT der Brust nach brusterhaltender Operation

Die Bestrahlung der Brust ist nach brusterhaltender Operation als Standardprozedere etabliert, indem sie das Rezidivrisiko markant (etwa 75 %) senkt, das Risiko eines lokal unbeherrschbaren Tumorwachstums minimiert und damit die Wahrscheinlichkeit der Erhaltung der Brust langfristig verbessert.

1. Nach brusterhaltender Operation soll die ganze Brust perkutan bestrahlt werden.
2. a) Die «Standard»-Dosierung einer adjuvanten Bestrahlung der Brust, die Applikation von rund 50 Gy in 5 Wochen mit 2 Gy Einzeldosen (oder Fraktionierungsschemata mit biologisch äquivalenter Dosis), reduziert die Rezidivrate im bestrahlten Volumen um etwa 75 %, im Vergleich zur alleinigen Operation ohne Bestrahlung;
 - b) Eine lokale Aufsättigung («Boost») des Tumorbetts nach brusterhaltender Operation mit zusätzlich 10–16 Gy verbessert die lokale Tumorkontrolle signifikant im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung der ganzen Brust; bei Patientinnen mit sehr geringem Lokalrezidivrisiko kann auf die «Boost-Bestrahlung» verzichtet werden;
 - c) Die auf die Brust beschränkte adjuvante RT in Standarddosierung und zeitgemässer, optimierter Technik mit Vermeidung einer Belastung von Herz und Lunge wird im allgemeinen gut toleriert und führt nur sehr selten zu schwerwiegenden Langzeitkomplikationen.

Adjuvante RT nach Mastektomie

3. Patientinnen mit erhöhtem loko-regionären Rezidivrisiko sollen nach einer Mastektomie zusätzlich zur adjuvanten Systemtherapie eine postoperative Bestrahlung erhalten.
4. Patientinnen mit mehr als drei befallenen axillären Lymphknoten wird wegen des deutlich erhöhten Rezidivrisikos eine adjuvante RT empfohlen;

1 Scientific Association of Swiss Radiation Oncology (SASRO)

* Leitung: E. Eicher (FMH)

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. J. Kurtz
Hôpitaux universitaires de Genève
Division de radio-oncologie
Rue Micheli-du Crest 24
CH-1211 Genève 14

E-Mail: John.Kurtz@hcuge.ch

5. Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Karzinom (T3 oder T4) ist, unabhängig vom axillären Lymphknotenbefall, eine postoperative Bestrahlung zu empfehlen;
6. Für T1- und T2-Tumoren und einem bis drei befallenen Lymphknoten müssen weitere Studien zeigen, bei welchen Patientinnen eine adjuvante Bestrahlung durch verbesserte loko-regionäre Tumorkontrolle respektive Verlängerung des Überlebens gerechtfertigt ist;
7.
 - a) Im Gegensatz zur Bestrahlung der Brust bzw. der Brustwand kann die Bestrahlung des gesamten Lymphabflusses (ipsilateralen Axilla, der supra- und infraklavikulären Region sowie der A.-mammaria-interna-Lymphknoten) schwerwiegende Spät komplikationen verursachen; mit sorgfältiger Bestrahlungsplanung ist die Strahlenbelastung des Herzens und der grossen Gefässe zu vermeiden;
 - b) Nach adäquater Axilladisektion (Level I und II) ist auf eine volle Bestrahlung der Axilla im allgemeinen zu verzichten;
 - c) Es kann noch keine Empfehlung für oder gegen eine Bestrahlung der A.-mammaria-interna-Lymphknoten abgegeben werden.
8.
 - a) Die postoperative adjuvante RT soll mit Hochvolt Photonen (Kobalt-60-Gammastrahlen; 4 bis 8 MV Röntgenstrahlen eines Linearbeschleunigers) durchgeführt werden; für komplexere Bestrahlungen (z.B. A.-mammaria-interna-Lymphknoten, Boostbestrahlung der Tumorregion) sind im allgemeinen Hochvolt Elektronen erforderlich.
 - b) Zur Bestrahlungsplanung ist eine Simulation sowie eine Berechnung der Dosisverteilung am Planungscomputer empfehlenswert.
 - c) Eine adjuvante RT sollte innerhalb von 6 Monaten nach Operation durchgeführt werden.

Einleitung

Die Mehrzahl der an einem Mammakarzinom erkrankten Patientinnen erhält im Rahmen der Primärbehandlung oder später im Verlauf ihrer Krankheit eine Radiotherapie (RT). Die RT wird üblicherweise in Kombination mit anderen Therapiemodalitäten appliziert. Häufig erfolgt sie bei operablem Mammakarzinom postoperativ (adjuvant). Sie ist aber auch von grosser Bedeutung bei der Behandlung loko-regionär fortgeschrittener Tumoren und als palliative Therapie von Metastasen. Die vorliegenden Behandlungsrichtlinien beschränken sich auf die postoperative RT als Teil der mit kurativem Ziel durchgeführten Behandlung invasiver Karzinome. Seitens der Radio-Onkologie werden für diese Indikation die meisten Ressourcen verwendet. Die RT beim *In-situ*-Karzinom wird hier nicht besprochen.

Abgestützt auf «Evidenz-basierte» Erkenntnisse aus klinischen Studien werden im vorliegenden Dokument Behandlungsziele und potentielle Nachteile der adjuvanten RT dargelegt. Diese Behandlungsrichtlinien haben zum Ziel, die RT auf einer rationalen Basis sinnvoll ins Gesamtkonzept zu integrieren. Dabei werden

die Indikationsstellung, die Gesamtdosis und die Fraktionierung, die technischen Voraussetzungen zur adäquaten Durchführung der Bestrahlung und, soweit möglich, die optimale Koordination mit anderen Behandlungsmodalitäten diskutiert.

Relevanz

Wie die Chirurgie ist auch die RT eine loko-regionäre Behandlung. Die RT kann die loko-regionäre Tumorkontrolle, das krankheitsfreie Überleben (den Prozentsatz von Patientinnen, die nach einer bestimmten Beobachtungszeit tumorfrei am Leben sind) sowie das Gesamtüberleben verbessern. Die postoperative RT der Brust hat das Konzept der brusterhaltenden Therapie ermöglicht. Die Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle durch die Bestrahlung ist markant und daher schon in kleineren randomisierten Studien nachzuweisen. Bei der Mehrzahl der Patientinnen, die letztlich am Mammakarzinom versterben, sind die initial bereits vorhandenen Mikrometastasen für den Tod verantwortlich. Eine adjuvante RT kann das Gesamtüberleben durch eine Reduktion der sekundären Disseminierung (ausgehend von residuellem Tumor)

verbessern. Dies gilt aber nur, falls diese potentielle Überlebensverbesserung nicht durch eine erhöhte Mortalität infolge einer Spätkomplikation der Bestrahlung aufgehoben wird.

Literatursuche

Die postoperative RT nach Mastektomie wurde als erste adjuvante Behandlungsmethode im Rahmen randomisierter Studien untersucht; diese Studien begannen in den 50er Jahren, wurden jedoch in den letzten 10 Jahren aktualisiert oder in neue Metaanalysen integriert, so dass die computergestützte Literatursuche auf den Zeitraum von Januar 1991 bis Juni 2001 eingeschränkt werden konnte. Gesucht wurden englischsprachige Artikel mit Peer Review, aufgeführt in PUBMED, mit den Stichworten *breast neoplasms* und *adjuvant radiotherapy; mastectomy* und *local control, lumpectomy, breast cancer* und *randomized study*.

Publikationen prospektiver Studien wurden in die Analyse eingeschlossen, ferner retrospektive Studien, die auf prospektiv erhobenen Daten basieren, sowie relevante Kohortenstudien. Ferner wurden kürzlich publizierte Behandlungsrichtlinien und Konsensformulierungen sowie die darin zitierten Arbeiten studiert und mit einbezogen: Aus den Kanadischen Richtlinien

Canadian clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer «Breast radiotherapy after breast-conserving surgery» [1], die Deutschen *«Leitlinien zur Radiotherapie des Mammakarzinoms»* [2], die Deutsche Konsensformulierung *«Strahlentherapie nach Mastektomie – Interdisziplinärer Konsensus beendet Kontroverse»* [3]; die Amerikanischen Konsensusformulierungen *«Consensus statement on postmastectomy radiation therapy»* [4] sowie die Guidelines der American Society of Clinical Oncology [5].

Die Schlussfolgerungen aus dem Literaturreview sollten mit hoher Wahrscheinlichkeit für die heute angewandte RT Gültigkeit haben. Ältere radio-onkologische Studien wurden teilweise mit heute obsoletter Bestrahlungstechnik durchgeführt, was bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen ist. Ebenso erschwert die Heterogenität der RT hinsichtlich Zielvolumendefinition, Dosis und Fraktionierung die Vergleichbarkeit älterer und neuer Studien. Während die Wirksamkeit der Bestrahlung mit hohem Evidenzgrad belegt werden kann, sind technische Therapieempfehlungen weniger gut abgestützt und entsprechen im Wesentlichen der aktuellen Konsensformulierung in Westeuropa und Nordamerika.

Begründung der Richtlinien und Empfehlungen

Adjuvante RT der Brust nach brusterhaltender Operation

Lokale Tumorkontrolle

1. Nach brusterhaltender Operation soll die ganze Brust perkutan bestrahlt werden (ϵ_1).

Mit einer postoperativen Bestrahlung der Brust ist das Lokalrezidivrisiko etwa 4mal kleiner als nach alleiniger Operation, unabhängig vom Ausmass der Resektion (z. B. Lumpektomie oder Quadrantektomie; ϵ_1 ; Tab. 1).

Konsequenzen des Lokalrezidivs:

Beitrag der Brustbestrahlung

Da die Bestrahlung der konservativ-operierten Mamma zu einer erheblichen Senkung der lokalen Rezidivrate führt, bleiben die negativen Auswirkungen des Lokalrezidivs (u. a. psychisch) der grossen Mehrzahl der bestrahlten Patientinnen erspart. Obgleich nach einem Lokalrezidiv eine nochmalige brusterhaltende Operation gelegentlich zumutbar wäre, wird in dieser Situation

Grade der Evidenz

- Grad I:** Die Evidenz ist aufgrund randomisierter kontrollierter Studien (oder Metaanalysen) von genügendem Umfang derart, dass die Gefahr, dass sie falsch positive oder falsch negative Resultate beinhalten, gering ist.
- Grad II:** Die Evidenz basiert auf randomisierten kontrollierten Studien, welche jedoch zu klein sind, um ihnen Grad I zuzusprechen; sie können positive Trends, welche jedoch statistisch nicht signifikant sind, oder gar keine Trends zeigen. Sie sind mit einem hohen Risiko falsch negativer Resultate verbunden.
- Grad III:** Die Evidenz basiert auf nicht randomisierten Kontroll- oder Kohortenstudien, Fallserien, Fallkontrollstudien oder Querschnittstudien.
- Grad IV:** Die Evidenz basiert auf der Meinung angesehener Experten oder Expertengremien, wie sie in publizierten Konsensuskonferenzen oder in Guidelines angegeben werden.
- Grad V:** Die Evidenz basiert auf der Meinung derjenigen Personen, welche diese Guidelines geschrieben oder aktualisiert haben, beruhend auf ihrer Erfahrung, ihrer Kenntnis der einschlägigen Literatur und der Diskussion mit ihren Fachkollegen.

Die Evidenzgrade der einzelnen Aussagen sind mit ϵ_1 , ϵ_2 , ϵ_3 und ϵ_4 gekennzeichnet. Evidenzgrad V entspricht dem Konsens der Arbeitsgruppe und wird nicht speziell vermerkt.

Tabelle 1

Lokalrezidivrate nach brusterhaltender Operation mit oder ohne RT; Ergebnisse aus 5 randomisierten Studien.

Studien	Mediane Verlaufsbeobachtung	Operation	Lokalrezidive ohne RT	Lokalrezidive mit RT
NSABP B-06 [7]	125 Monate	Lumpektomie	35 %	9 %
Scottish Cancer Trial [8]	68 Monate	Lumpektomie	24 %	6 %
Uppsala-Örebro Breast Cancer Study Group [9]	106 Monate	Segmentresektion	22 %	7 %
Ontario Cancer Institute [10]	91 Monate	Lumpektomie	35 %	11 %
Milano III [11]	109 Monate	Quadrantektomie	22 %	5 %

mehrheitlich die Ablatio vorgezogen. Der Verzicht auf eine Brustbestrahlung bei einem nicht-ausgewählten Krankengut wird in bezug auf das Ziel der Brusterhaltung stets negative Konsequenzen haben [9–11]. Verglichen mit einer brusterhaltenden Operation gefolgt von einer Bestrahlung, haben nicht-bestrahlte Patientinnen nach identischer Operation vermehrt Brustwandrezidive [12] und weisen eine höhere Rate von unbeherrschbaren loko-regionären Tumoren auf [8].

Auswirkung der lokalen Rezidive auf das Überleben

Im Vergleich zu Patientinnen mit lokal kontrollierten Primärtumoren weisen Patientinnen mit einem Lokalrezidiv nach brusterhaltender Behandlung ein deutlich höheres Risiko (mindestens 3fach) für Fernmetastasen auf [12]. Dies weist darauf hin, dass ein Lokalrezidiv Ausdruck eines biologisch aggressiveren Verhaltens der Tumorkrankheit ist. Die Vorbeugung eines Rezidivs mittels RT hat einen eindeutigen, aber verhältnismässig bescheidenen Einfluss auf das Auftreten von Fernmetastasen [8, 10]. Die durch die Mammabestrahlung zurückzuführende vierfache Senkung der Lokalrezidivrate führt zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens von etwa 3% absolut [E₁, EBCTCG 2000, nicht publiziert].

Mögliche Nachteile der Mammabestrahlung

Obwohl die lokale Mammabestrahlung im allgemeinen recht gut ertragen wird, ist sie zeitaufwendig, unbequem, und mit gewissen potentiellen Nebenwirkungen verbunden [13]. Bei der Mehrzahl der Patientinnen klingen die während der RT aufgetretenen akuten Nebenwirkungen (Müdigkeit, lokale Entzündung, Brustödem) allmählich ab. Solange die Bestrahlung die Lymphabflussgebiete nicht umfasst, treten symptomatische strahlenbedingte Lungenreaktionen nur selten auf [13]. Nach einer brusterhaltenen Operation treten Schmerzen im Bereiche der Brust bzw. der Brustwand häufiger bei bestrahlten als bei nicht-bestrahlten Patientinnen auf; dieser

Unterschied ist nach 6 bis 18 Monaten nicht mehr nachweisbar [14]. Rippenfrakturen, oft asymptomatisch, werden bei 1–2% der Patientinnen beobachtet [13]. Die tangentielle Mammabestrahlung scheint die mit der Axilla-revision verbundenen Beschwerden in Arm- und Schulterbereich nicht wesentlich zu beeinflussen [15]. Bei der Mehrzahl der Fälle beeinträchtigt die lokale Strahlentherapie nur geringfügig die endgültigen kosmetischen Ergebnisse, welche vorwiegend von der chirurgischen Technik abhängig sind [16, 17]. Eine durch die Radiotherapie verursachte Fibrosierung oder Einziehung der Brust kann bei einer kleinen Minderheit der Patientinnen zu einem unbefriedigenden Resultat führen [13]. Auf die Dauer scheinen die seltenen Langzeitnebenwirkungen der Bestrahlung wenig Einfluss auf die Zufriedenheit der Patientinnen oder deren Lebensqualität zu haben [14].

Schwerwiegende chronische Komplikationen sind sehr selten bei einer Mammabestrahlung. Obwohl das vermehrte Auftreten von Zweitumoren in der kontralateralen Mamma oder in anderen Organen theoretisch zu erwarten wäre, ist eine Häufung von sekundären Krebsfällen nach Brustbestrahlung bisher nicht beobachtet worden [13]. Im Bestrahlungsvolumen nach RT auftretende Weichteil- oder Knochensarkome kommen bei weniger als 0,5% der behandelten Patientinnen vor, weisen jedoch eine ungünstige Prognose auf [13]. Akute Leukämien mögen nach Chemotherapie und Mammabestrahlung etwas häufiger sein als bei Patientinnen ohne adjuvante Behandlungen [13]. Eine Erhöhung der kardialen Morbidität und Mortalität ist nach alleiniger tangentialer Mammabestrahlung nicht beobachtet worden [EBCTCG 2000 Overview, nicht publiziert]. Da im Rahmen einer linksseitigen Brustbestrahlung ein Teil des linken Ventrikels bei einigen Patientinnen im Behandlungsvolumen miteinbezogen sein kann, sollten sorgfältige Planungstechniken (z. B. CT-Planung) angewandt werden. Dies betrifft vor allem die Kombination von RT mit potentiell kardiotoxischen Chemotherapien [18, 19].

Empfehlungen zur Bestrahlungsvolumen und Applikationstechnik

Eine grossvolumige Bestrahlung der gesamten Mamma ist signifikant wirksamer bezüglich lokaler Tumorkontrolle als eine RT, welche nur auf das Tumorbett beschränkt ist [20] (ϵ_2). Nach brusterhaltender Operation soll die betroffene Mamma mit Hochvolt Photonen (Kobalt-Gammastrahlen oder 4–8-MV-Röntgenstrahlen eines Linearbeschleunigers) bestrahlt werden [13]. Die Bestrahlung erfolgt über zwei opponierende tangentielle Felder, deren Dimensionen so gewählt werden, dass das gesamte Brustdrüsengewebe ins Bestrahlungsvolumen mit einbezogen ist. Die Bestrahlung erfolgt tangential zur Brustwand, um das Lungengewebe maximal zu schonen. Empfehlenswert sind moderne Planungsvorgänge: Simulation der Bestrahlungsfelder (Simulator oder CT-Scan), und computergestützte Berechnung und Optimierung der Dosisverteilung [13]. Eine Homogenität der Dosisverteilung im Zielvolumen soll angestrebt werden [21]. Das Strahlenfeld soll während der Therapie mittels Verifikationsaufnahmen kontrolliert werden.

Empfehlungen zur Bestrahlungsdosis

2. a) Die «Standard»-Dosierung einer adjuvanten Bestrahlung der Brust, die Applikation von rund 50 Gy in 5 Wochen mit 2 Gy Einzeldosen (oder Fraktionierungsschemata mit biologisch äquivalenter Dosis), reduziert die Rezidivrate im bestrahlten Volumen um etwa 75 %, im Vergleich zur alleinigen Operation ohne Bestrahlung (ϵ_1);
- b) Eine lokale Aufsättigung («Boost») des Tumorbetts nach brusterhaltender Operation mit zusätzlich 10–16 Gy verbessert die lokale Tumorkontrolle signifikant im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung der ganzen Brust (ϵ_1); bei Patientinnen mit sehr geringem Lokalrezidivrisiko kann auf die «Boost-Bestrahlung» verzichtet werden (ϵ_3);
- c) Die auf die Brust beschränkte adjuvante RT in Standarddosierung und zeitgemässer, optimierter Technik mit Vermeidung einer Belastung von Herz und Lunge wird im allgemeinen gut toleriert und führt nur sehr selten zu schwerwiegenden Langzeitkomplikationen (ϵ_3).

Die heute angewandten Dosis- und Fraktionierungskonzepte sind empirische Produkte einer langjährigen klinischen Erfahrung in der Strahlenbehandlung von Tumorpatienten. Die europäische Forschungsgruppe EORTC etablierte die Applikation von 50 Gy in 25 täglichen 2-Gy-Einzeldosen über 5 Wochen als «Standard»-Dosierung einer adjuvanten Bestrahlung des Mammakarzinoms [22]. Es bestehen jedoch keine überzeugende wissenschaftliche Daten, welche die Überlegenheit eines bestimmten Dosierungsschemas im Vergleich zu anderen Schemata klar beweisen. Da das «Standardschema» eine weit verbreitete Akzeptanz gefunden hat und mit zufriedenstellender Wirksamkeit und Verträglichkeit verbunden ist, sollten keine Schemata für die klinische Routine adoptiert werden, welche stark von der «Standarddosierung» abweichen. Weniger aufwendige Fraktionierungen kämen vor allem bei älteren Patientinnen in Frage. Weitere klinische Forschung in diesem Bereich ist angebracht.

Eine lokale Aufsättigung («Boost») des Tumorbetts mit 10–16 Gy zusätzlich zur Ganzbrustbestrahlung verbessert die lokale Tumorkontrolle um einen Faktor 2 [22, 23] und ist bei Patientinnen unter 50 Jahren (ϵ_2) sowie bei Patientinnen jeden Alters mit einem nicht minimalen Rückfallrisiko (ϵ_5) angezeigt. Nodal-negative Patientinnen älter als 50 Jahre, welche eine angemessene Systemtherapie erhalten, benötigen keine Boostbestrahlung, wenn die Schnittländer histologisch negativ sind [zusammengefasst in 24]. Die Boost-Bestrahlung kann entweder perkutan (z. B. ein direktes Elektronenfeld) oder mittels interstitieller Brachytherapie verabreicht werden.

Wann darf auf eine Brustbestrahlung verzichtet werden?

Unabhängig von Tumorstadium und Systemtherapie stellt nach brusterhaltender Operation die perkutane Mammabestrahlung die Standardbehandlung dar. Günstige Untergruppen mit mutmasslich niedrigem Lokalrezidivrisiko würden theoretisch relativ wenig von einer Brustbestrahlung profitieren. In Wirklichkeit hat es sich jedoch als problematisch erwiesen, solche Untergruppen nach zuverlässigen Kriterien in einer reproduzierbaren Weise zu definieren [25]. Ältere Patientinnen mit kleinen, komplett-exzidierten Tumoren und positiven Östrogenrezeptoren (mit Tamoxifentherapie) benötigen eventuell keine Brustbestrahlung [26]. Generell ist ausserhalb von klinischen Studien die routinemässige Mammabestrahlung zu empfehlen.

Adjuvante RT nach Mastektomie

3. Patientinnen mit erhöhtem loko-regionären Rezidivrisiko sollen nach einer Mastektomie zusätzlich zur adjuvanten Systemtherapie eine postoperative Bestrahlung erhalten (E₁).

RT und loko-regionäres Rezidivrisiko

Unabhängig von der gewählten operativen oder systemischen Therapie vermag die Radiotherapie die Rezidivrate im bestrahlten Volumen deutlich zu senken. Dies wird am besten durch eine kürzlich publizierte Metaanalyse der EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) an rund 20 000 Patientinnen veranschaulicht. Insgesamt darf man von einer dreis- bis vierfachen Reduktion des Lokalrezidivrisikos ausgehen [27] (E₁).

RT und Überleben

Die Metaanalyse der EBCTCG [27] beweist, dass die RT nicht nur eine Senkung der loko-regionären Rezidivrate, sondern auch eine signifikante Verminderung der Mammakarzinomtodesfälle bewirkt. Die Vermeidung krankheitsbedingter Todesfälle steht mit der Verminderung loko-regionärer Rezidive in direktem Zusammenhang. Bei den von der EBCTCG analysierten Patientinnen führte die durch die RT bedingte absolute Reduktion der loko-regionären Rezidivrate um 20% zu einer absoluten Verbesserung des krankheitsspezifischen Überlebens um 5%. Daraus schlussfolgernd kann die Vermeidung von 4 Lokalrezidiven durch die RT einen Todesfall durch das Mammakarzinom verhindern. Wenn also beispielsweise als Folge der adjuvanten Bestrahlung bei 100 Patientinnen 20 Lokalrezidive verhindert werden, kann eine Erhöhung der tumorspezifischen Überlebensrate um absolut etwa 5% erwartet werden.

Dem gegenüber steht eine potentielle Erhöhung nicht-tumorbedingter Todesfälle durch die RT, besonders kardialer und vaskulärer Natur [27–29] (E₁). In älteren Studien ist die Rate an interkurrenten Todesfällen sogar grösser als die Verhinderung von krankheitsspezifischen Todesfällen durch die RT. Dieser negative Effekt der RT ist in Studien, welche nach 1975 gestartet wurden, nicht mehr signifikant nachzuweisen; dieser Umstand ist wahrscheinlich auf verbesserte Bestrahlungstechniken zurückzuführen. Berücksichtigt man nur neuere Serien mit Bestrahlung und zusätzlicher Systemtherapie, so reduziert die RT nach Mastektomie die Gesamtmortalitätsrate nach 10 Jahren relativ gesehen um 17–18% [30, 31]. Die viel zitierten Ergebnisse

von zwei grossen randomisierten Studien der DBCG (Danish Breast Cancer Cooperative Group) mit mehr als 3000 prä- und postmenopausalen Patientinnen brachten absolut eine Verbesserung um rund 9% [32, 33]. In diesen Studien war keine Erhöhung der interkurrenten Mortalität nachzuweisen. Es darf deshalb gefolgert werden, dass die RT auch das Gesamtüberleben zu verbessern vermag (E₁), sofern eine gravierende Langzeittoxizität vermieden werden kann [34].

RT und kardio-vaskuläre Toxizität

Neuere Bestrahlungstechniken scheinen in der Lage zu sein, mindestens mittelfristig eine exzessive kardiale Mortalität zu vermeiden [35], auch unter Einschluss der A.-mammaria-interna-Lymphknoten ins Zielvolumen. Wichtig ist die zumindest partielle Verwendung einer Elektronenbestrahlung, welche Herz und Lunge maximal schonen kann. Daten aus z.T. noch laufenden randomisierten Studien, welche die Wertigkeit der A.-mammaria-interna-Bestrahlung überprüfen, sind bezüglich kardialer Toxizität von besonderem Interesse. Langzeitergebnisse sind aber frühestens in 10 bis 15 Jahren zu erwarten.

Trotz moderner Bestrahlungsplanung und Applikationstechnik könnte man immer noch ein etwas erhöhtes Risiko für Spätkomplikationen erwarten (insbesondere bei loko-regionärer Bestrahlung und zusätzlicher anthrazyklinhaltiger Chemotherapie). Kürzlich publizierte Studien aus Kanada und Dänemark konnten keine erhöhte kardiale Toxizität bei einem Einsatz von CMF ± loko-regionärer RT dokumentieren [34, 35]. Spätkomplikationen in randomisierten Studien mit loko-regionärer RT und begleitender Systemtherapie wurden kürzlich zusammengefasst [31]: Bei anthrazyklinhaltiger Chemotherapie ist die Inzidenz kardialer Toxizität nach RT etwas höher (median 3,2%) als die bei alleiniger Chemotherapie (median 2,6%), und ist sowohl von der Strahlenbelastung am Herzen als auch von der kumulativen Doxorubicindosis abhängig [18].

Empfehlungen bezüglich Indikationen zur postoperativen loko-regionären RT

Die Frage, bei welchen Subgruppen von Patientinnen eine RT nach Mastektomie indiziert ist, kann aufgrund vorliegender Daten nicht schlüssig beantwortet werden. Die Indikation richtet sich primär nach dem Risikoprofil für ein LRR. Geht man davon aus, dass eine erhöhte loko-regionäre Rezidivrate auch die Wahrscheinlichkeit einer sekundären Dissemination erhöhen kann, sollte eine Verbesserung der loko-regionären Kontrolle insbesondere bei Patientinnen mit er-

Tabelle 2

Loko-regionäre Rezidivhäufigkeit – LRR (mit oder ohne gleichzeitiger Fernmetastasierung) nach Mastektomie und Systemtherapie in Abhängigkeit zur Anzahl befallener Lymphknoten*.

Studien Studiendauer [Referenz]	menopausal	medianer Follow-up (Monate)	Systemtherapie	LRR 1–3 positive LK (n#)	LRR 4+ positive LK (n#)
¹ DBCG 82b 1982–1989 [32]	Prä-	114	CMF	30% (516)	42% (262)
² BCCA Vancouver 1979–1986 [36]	Prä-	150	CMF	33% (92)	46% (54)
³ SEG BRE303 1976–1983 [37]	Prä-, Post-	120	CMF	11% (302)	23% (176)
⁴ ECOG 5177, 6177, 4181, 5181 1978–1986 [38]	Prä-, Post-	145	CMF-haltige Schemata ± Tam	13% (1018)	29% (998)
⁵ MD Anderson 1975–1994 [39]	Prä-, Post-	116	Anthracyclinhaltige Schemata ± Tam	10% (466)	21–22% (409)
⁶ NCCTG/Mayo 1978–1986 [40]	Prä-	112	CFP ± Tam	17% (342)	20% ⁷ (125); 29% ⁸ (96)

* Daten aus randomisierten Studien OHNE Radiotherapie mit >100 Monaten Follow-up (F-up), publiziert nach 1990.

#n = Anzahl Patientinnen.

¹ totale LRR (kumulativ); ² isolierte LRR nach 15J; ³ totale LRR (kumulativ); ⁴ totale LRR nach 10J; ⁵ isolierte LRR nach 10J; ⁶ isolierte LRR nach 8J;

⁷ Patientinnen mit 4–7 pos. LK; ⁸ Patientinnen mit >7 pos. LK.

höhem Rezidivrisiko proportional das Gesamtüberleben anheben. Es gibt keine allgemein gültige Grenze, ab welchem Prozentsatz die Indikation für die RT gestellt werden sollte. LRR-Raten von 10–15% nach 10 Jahren scheinen akzeptabel, denn sie liegen im Rahmen der Rezidivraten bei brusterhaltender Therapie. Ein Risiko von 20% oder mehr hingegen ist als nicht akzeptabel zu betrachten. Eine loko-regionäre RT wird deshalb dringend empfohlen, wenn die voraussichtliche LRR-Wahrscheinlichkeit nach Mastektomie mehr als 20% beträgt (E₃).

Risikofaktoren für LRR nach Mastektomie

Es stehen nur wenige zuverlässige Daten zur Verfügung, welche ein LRR-Risikoprofil für einzelne Subgruppen definieren lassen, insbesondere bei begleitender Systemtherapie.

a) 4 oder mehr positive LK

4. Patientinnen mit mehr als drei befallenen axillären Lymphknoten wird wegen des deutlich erhöhten Rezidivrisikos eine adjuvante RT empfohlen (E₃);

Generell weisen Patientinnen mit 4 oder mehr positiven LK ein höheres Rezidivrisiko auf als Patientinnen mit 1–3 positiven LK (Tab. 2). Trotz begleitender Systemtherapie beträgt das LRR-Risiko 20% und mehr (Tab. 2). Für dieses Patientinnenkollektiv ist daher eine adjuvante Bestrahlung

empfehlenswert (E₃). Ein erhöhtes Risiko einer Fernmetastasierung ist kein Argument gegen eine RT. Selbst bei 618 Hochrisikopatientinnen mit 10 oder mehr positiven LK war ein eindeutiger Vorteil einer loko-regionären Bestrahlung ersichtlich [41] (E₃).

b) lokal fortgeschrittene Karzinome

5. Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Karzinom (T3 oder T4) ist, unabhängig vom axillären Lymphknotenbefall, eine postoperative Bestrahlung zu empfehlen (E₃);

Die RT wird auch bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen empfohlen. Zwei kürzlich publizierte Arbeiten mit gepoolten Daten aus randomisierten Studien an Patientinnen mit anthracyclinhaltiger [38] und mit CMF-haltiger Chemo-/Hormontherapie [37] berichteten über eine LRR-Rate von 20% und mehr für T3 Tumore nach 10 Jahren (E₃). Hinzu kommt, dass fast alle Studien, welche prognostische Faktoren für die loko-regionäre Tumorkontrolle untersucht haben, das T-Stadium als unabhängigen Parameter dokumentieren konnten (Tab. 3). Die Subgruppenanalysen der dänischen Studien konnten zeigen [32, 33], dass ein Überlebensgewinn durch die Radiatio auch für nodal negative Patientinnen mit T3 Tumoren und/oder Infiltration von Haut und/oder Infiltration der Pektro-

Tabelle 3:

Loko-regionäre Rezidivhäufigkeit – LRR (mit oder ohne gleichzeitiger Fernmetastasierung) nach Mastektomie – prognostische Parameter*.

Studien Studiendauer [Referenz]	menopausal (Anzahl Patientinnen)	Medianer Follow-up (Monate)	Systemtherapie	Univariat signifikant	Multivariat signifikant
¹ Nottingham 1976–1989 [42]	Prä-, Post- (966)	84	nein	ja: LK+, G, LVI; nein: Alter, Tu-Grösse, Histo, ER, Menop.	ja: LK+, G, LVI; nein: Histo, Tu-Grösse
DBCG 82b 1982–1989 [32]	Prä- (856)	114	CMF	siehe Anmerkung 1	–
DBCG 82c 1982–1990 [33]	Post- (689)	123	Tam	siehe Anmerkung 2	–
² BCCA Vancouver 1979–1986 [36]	Prä- (146)	150	CMF	siehe Anmerkung 3	–
SEG BRE303 1976–1983 [37]	Prä-, Post- (478)	120	CMF	siehe Anmerkung 4	–
² ECOG 5177, 6177, 4181, 5181 1978–1986 [38]	Prä-, Post- (2016)	145	CMF-haltige Schemata ± Tam	ja: T, ER, Anzahl LK+; nein: Alter, Menop., Anzahl exz. LK	ja: T, ER, Anzahl LK+, Anzahl exz. LK; nein: Alter, Menop.
³ MD Anderson 1975–1994 [39]	Prä-, Post- (1031)	116	Anthracyclinhaltige Schemata ± Tam	ja: T, ECS, Anzahl LK+; Multizentrität, Tu-Grösse; nein: Alter, Menop., ER, G, Histo, Anzahl exz. LK	ja: T, ECS, Anzahl LK+; nein: Alter, Menop., Tu-Grösse, G, ER, Histo, Lokalisation, Anzahl exz. LK
⁴ NCCTG/Mayo 1978–1986 [40]	Prä- (564)	112	CFP ± Tam	ja: T, ER, Anzahl LK+; nein: Alter, Menop., Histo, DNS-Gehalt, Gewicht/Grösse-Index, S-Phase-Fraktion,	ja: T, ER, Anzahl LK+; nein: Alter, Menop., Histo, DNS-Gehalt, S-Phase Fraktion, Gewicht/Grösse-Index

* retrospektive Daten aus randomisierten Studien oder nicht-randomisierten Arbeiten (>900 Patientinnen) OHNE Radiotherapie, publiziert nach 1990.

Anmerkung 1: p-Werte nicht angegeben: erhöhte totale LRR (kumulativ 40% und mehr) für <40J, T3, 0–3 exzidierte LK, >3 pos. LK, >67% pos. LK, G3

Anmerkung 2: p-Werte nicht angegeben: erhöhte totale LRR (kumulativ 40% und mehr) für <60J, >3 pos. LK, medulläre Karzinome, G3, Pectoralisfaszieninvasion

Anmerkung 3: p-Werte nicht angegeben: erhöhte isolierte LRR für >3 pos. LK

Anmerkung 4: p-Werte nicht angegeben: erhöhte kumulative totale LRR für >3 pos. LK

¹retrospektiv; LK Sampling axillär u. mamma interna; ²totale LRR nach 10J; ³isolierte LRR nach 10J; ⁴Endpunkt: isoliertes LRR innerhalb von 3J

ralisfaszie bestand (E₃). Weitere Daten aus kleineren Serien sind in den Guidelines for the American Society of Clinical Oncology zusammengefasst [5].

c) T1-/T2-Karzinome mit 1–3 positiven LK mit Risikofaktoren?

6. Für T1- und T2-Tumoren und einem bis drei befallenen Lymphknoten müssen weitere Studien zeigen, bei welchen Patientinnen eine adjuvante Bestrahlung durch verbesserte loko-regionäre Tumorkontrolle respektive Verlängerung des Überlebens gerechtfertigt ist (E₄);

Es besteht ein Konsens [5], dass die Datenlage für die Indikationsstellung zur RT nach Mastektomie derzeit nicht ausreicht, um eine Be-

strahlung bei T1/T2 Tumoren mit 1–3 positiven axillären LK generell zu empfehlen. Weitere Ergebnisse aus randomisierten Studien sind nötig. Mögliche prognostische Faktoren sind in Tabelle 3 zusammengefasst: offensichtliches Vorhandensein von Gefässeinbrüchen (LVI+), extranodal wachsende LK-Metastasen (pN1biii oder N2, ECS), Tumorentdifferenzierung (G3), Östrogenrezeptornegativität (ER–), eine geringe Anzahl exzidiertes axillärer LK, Tumordinfiltration in die Pectoralisfaszie und Multizentrität [43]. Histologisch positive Schnittländer nach Mastektomie sollten als wahrscheinlich hoher Risikofaktor betrachtet werden, obwohl wenig relevante Daten vorliegen [43]. Grosse Hoffnung auf eine weitere Individualisierung der adjuvanten Therapie wird auf tumor- und mikromilieuassoziierte Faktoren gesetzt. Selbst die bis jetzt am besten untersuchten Parameter p53, bcl-2 und

HER-2 liefern unterschiedliche Ergebnisse und können zumindest derzeit nicht als prädiktive Marker verwendet werden (Übersicht in [44]).

Radiotherapie und Volumenwahl

7. a) Im Gegensatz zur Bestrahlung der Brust bzw. der Brustwand kann die Bestrahlung des gesamten Lymphabflusses (ipsilateralen Axilla, der supra- und infraklavikulären Region sowie der A.-mammaria-interna-Lymphknoten) schwerwiegende Spät komplikationen verursachen (ϵ_1); mit sorgfältiger Bestrahlungsplanung ist die Strahlenbelastung des Herzens und der grossen Gefässe zu vermeiden (ϵ_3);
- b) Nach adäquater Axilladisektion (Level I und II) ist auf eine volle Bestrahlung der Axilla im allgemeinen zu verzichten (ϵ_4);
- c) Es kann noch keine Empfehlung für oder gegen eine Bestrahlung der A.-mammaria-interna-Lymphknoten abgegeben werden (ϵ_4).

Es konnten keine Studien eruiert werden, in denen verschiedene Bestrahlungsvolumina randomisiert überprüft wurden. Erwähnenswert ist, dass die Studien, welche einen signifikanten Überlebensvorteil zugunsten der RT dokumentieren konnten, neben der Brustwand auch die drainierenden regionären Lymphknotenstationen (Axilla, Subklavia, Mammaria interna) mitbestrahlt haben [27, 31].

Die häufigsten Rezidive nach Mastektomie treten an der Brustwand auf, gefolgt von der Subklaviaregion (ϵ_3 , Übersicht in [45]). Die Bestrahlung der Brustwand wird deshalb generell empfohlen (ϵ_4). Offen bleibt, ob durch eine RT der regionären Lymphknotenstationen ein zusätzlicher Benefit erzielt werden kann. Die Bestrahlung der Subklaviaregion +/- Axilla ist mit dem Risiko einer Armplexusläsion verbunden, die sich bei begleitender Chemotherapie in bis zu 7% aller Patientinnen als beeinträchtigend auswirken kann [46]. Dabei spielen Einzeldosis, Gesamtdosis, Alter der Patientin und das Ausmass der axillären Dissektion eine Rolle. Ausserdem wäre eine Zunahme zerebraler Ischämien als Folge einer Schädigung der Karotiden denkbar, wie dies vor kurzem bei Bestrahlung im Halsbereich gezeigt werden konnte [47].

In Anbetracht des steigenden Risikos für ein Armlymphödem erachten wir eine separate Bestrahlung der Axilla nach axillärer Ausräumung

von Level I und II als nicht indiziert, da die Rezidivraten gering sind [45]. Obwohl vor allem beim zentralen oder medialen Tumorsitz der mikroskopische Befall der A.-mammaria-interna-LK in axillär nodal-positiven Fällen relativ häufig ist, werden parasternale Rezidive klinisch nur selten beobachtet. Die Wertigkeit der Bestrahlung der Mammaria-interna- und Supraklavikulärregion wird momentan in randomisierten Studien überprüft.

Koordination von Systemtherapie und RT

8. a) Die postoperative adjuvante RT soll mit Hochvolt Photonen (Kobalt-60-Gammastrahlen; 4 bis 8 MV Röntgenstrahlen eines Linearbeschleunigers) durchgeführt werden; für komplexere Bestrahlungen (z. B. A.-mammaria-interna-Lymphknoten, Boostbestrahlung der Tumorregion) sind im allgemeinen Hochvolt Elektronen erforderlich (ϵ_4).
- b) Zur Bestrahlungsplanung ist eine Simulation sowie eine Berechnung der Dosisverteilung am Planungscomputer empfehlenswert (ϵ_4).
- c) Eine adjuvante RT sollte innerhalb von 6 Monaten nach Operation durchgeführt werden (ϵ_2).

Grundsätzlich sollte jede adjuvante Therapie zum frühest möglichen Zeitpunkt beginnen. Die optimale Zeitabfolge von RT und Chemotherapie (CT) ist unklar. Ohne Berücksichtigung der neo-adjuvanten Therapie stehen für die adjuvante Radio-Chemotherapie verschiedene Möglichkeiten der sequentiellen Abfolge oder eine simultane Applikation zur Diskussion. Die einzige randomisierte Studie, welche einen sequentiellen Ansatz untersucht hat (brusterhaltende OP RT CT vs brusterhaltende OP CT RT), konnte keine statistisch signifikante Unterschiede bezüglich Lokalkontrolle und Überlebensraten zwischen den 2 Behandlungsarmen nachweisen [48]. Obwohl es vielerorts Standard ist, die RT der CT nachzuschalten, bestehen keine überzeugende Daten, die beweisen, dass diese Sequenz bezüglich Überleben von Vorteil ist. Die Konsequenzen des durch protrahierte CT-Schemata verzögerten Einsatzes der adjuvanten RT sind nicht bekannt. Gemäss einer Metaanalyse [31] sollte nach Mastektomie die RT innerhalb von 6 Monaten begonnen werden, um einen Überlebensvorteil von der adjuvanten Bestrahlung zu erzielen (ϵ_2).

Um den Einsatz beider adjuvanten Modalitäten zu begünstigen, scheint ein «Sandwich»-Verfahren eine wertvolle Alternative darzustellen, was sowohl in der DBCG 82b Studie ($1 \times \text{CMF} \rightarrow \text{RT} \rightarrow 7 \times \text{CMF}$ vs $9 \times \text{CMF}$) [32] als auch in der kanadischen Studie ($4 \times \text{CMF} \rightarrow \text{RT} \rightarrow 2 \times / 8 \times \text{CMF}$ vs $6 \times / 12 \times \text{CMF}$) [35] als praktikabel und effektiv validiert wurde. Eine simultane Verabreichung hätte einerseits den Vorteil, die Gesamtdauer der adjuvanten Therapien zu kürzen und andererseits die Wirksamkeit der RT zu erhöhen. Sie ist aber auch mit dem Risiko

erhöhter Nebenwirkungen und kosmetischer Einbußen behaftet. Die simultane Applikation der RT mit einer anthrazyklinhaltigen CT wird nicht befürwortet. Bei reiner Tangentenbestrahlung hingegen scheint eine simultane Radiochemotherapie mit CMF durchführbar [49].

Es liegen keine randomisierten Daten vor, welche zur Frage der Sequenzierung RT-Hormontherapie Stellung nehmen. Aus onkologischer Sicht spricht nichts gegen einen simultanen Einsatz [33].

Literatur

- Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care of Treatment of Breast Cancer. Breast radiotherapy after breast-conserving surgery. *Can Med Assoc J* 1998;158 (3 Suppl): S35-S42.
- Leitlinien zur Radiotherapie des Mammakarzinoms. AWMF-Leitlinien-Register Nr 052/006.
- Sauer R, Schulz K-D, Hellriegel K-P. Strahlentherapie nach Mastektomie – interdisziplinärer Konsens beendet Kontroverse. *Strahlenther Onkol* 2001;177:1-9.
- Harris JR, Halpin-Murphy P, McNeese M, et al. Consensus statement on postmastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:989-90.
- Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: Guidelines for the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19: 1539-69.
- Anonymous. Guideline für Guidelines. *Schweiz Ärztezeitung* 1999;80:581-3.
- Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456-61.
- Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, et al. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. *Lancet* 1996;348:708-13.
- Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, et al. 10-year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2326-33.
- Clark RM, Whelan T, Levine M, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1659-64.
- Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: Long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001;12:997-1003.
- Fisher B, Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP Trials. *World J Surg* 1994;18:63-9.
- Harris JR, Morrow M. Local management of invasive breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S (Eds.). Philadelphia, New York: Lippincott-Raven; 1996. pp 487-547.
- Whelan TJ, Levine M, Julian J, Kirkbride P, Skingley P. The effects of radiation therapy on quality of life of women with breast carcinoma: results of a randomized trial. *Cancer* 2000;88; 2260-6.
- Liljegren G, Holmberg L. Arm morbidity after sector resection and axillary dissection with or without postoperative radiotherapy in breast cancer stage I. Results from a randomised trial. *Eur J Cancer* 1997;33:193-9.
- Liljegren G, Holmberg L, Westman G. The cosmetic outcome in early breast cancer treated with sector resection with and without radiotherapy. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. *Eur J Cancer* 1993;29:2083-9.
- Sacchini V, Luini A, Agresti R, et al. The influence of radiotherapy on cosmetic outcome after breast conservative surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:59-61.
- Shapiro CL, Hardenbergh PH, Gelman R, et al. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1998;16:3493-501.
- Zambetti M, Moliterni A, Materazzo C, et al. Long-term cardiac sequelae in operable breast cancer patients given adjuvant chemotherapy with or without doxorubicin and breast irradiation. *J Clin Oncol* 2001;19:37-43.
- Magee B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. Prognostic factors for breast recurrence after conservative breast surgery and radiotherapy: Results from a randomised trial. *Radiother Oncol* 1996;39:223-7.
- Moody AM, Mayles WPM, Bliss JM, et al. The influence of breast size on late radiation effects and association with radiotherapy dose inhomogeneity. *Radiother Oncol* 1994;33:106-12.

- 22 Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345:1378-87.
- 23 Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10 Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997;15:963-8.
- 24 Kurtz JM. Which patients don't need a tumour-bed boost after whole-breast radiotherapy? *Strahlenther Onkol* 2001;177:33-6.
- 25 Schnitt SJ, Hayman J, Gelman R, et al. A prospective study of conservative surgery alone in the treatment of selected patients with stage I breast cancer. *Cancer* 1996;77:1094-100.
- 26 Hughes KS, Schnaper L, Berry D, Cirincione C, et al. Comparison of lumpectomy plus tamoxifen with and without radiotherapy (RT) in women 70 years of age or older who have clinical stage I, estrogen receptor positive (ER+) breast carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001, abstract.
- 27 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355:1757-70.
- 28 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: An overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 1995;333:1444-55.
- 29 Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, et al. Cause specific mortality in long term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994;16:2632-40.
- 30 Overgaard M. Overview of randomized trials in high risk breast cancer patients treated with adjuvant systemic therapy with or without postmastectomy irradiation. *Sem Radiat Oncol* 1999;9:292-9.
- 31 Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:1220-9.
- 32 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;337:949-55.
- 33 Overgaard M, Jensen M-B, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353:1641-8.
- 34 Kurtz JM. Radiotherapy for early breast cancer. Was a comprehensive overview of trials needed? *Lancet* 2000;355:1739-40.
- 35 Hojris I, Overgaard M, Christensen JJ, et al. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. *Lancet* 1999;35:1425-30.
- 36 Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337:956-62.
- 37 Velez-Garcia E, Carpenter JT, Moore M, et al. Postsurgical adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy in women with breast cancer and positive axillary nodes: A South Eastern Cancer Study Group (SEG) Trial. *Eur J Cancer* 1992;28A:1833-7.
- 38 Recht A, Gray R, Davidson NE, et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: Experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1689-700.
- 39 Katz A, Strom EA, Buchholz TA, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 2000;18:2817-27.
- 40 Pisansky TM, Ingle JN, Schaid DJ, et al. Patterns of tumor relapse following mastectomy and adjuvant systemic therapy in patients with axillary lymph node-positive breast cancer. *Cancer* 1993;72:1247-60.
- 41 Diab SG, Hilsenbeck SG, de Moor C, et al. Radiation therapy and survival in breast cancer patients with 10 or more positive axillary lymph nodes treated with mastectomy. *J Clin Oncol* 1998;16:1655-60.
- 42 O'Rourke S, Galea MH, Morgan D, et al. Local recurrence after simple mastectomy. *Br J Surgery* 1994;81:386-9.
- 43 Katz A, Strom EA, Buchholz TA, et al. The influence of pathologic tumor characteristics on locoregional recurrence rates following mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:735-42.
- 44 Hamilton A, Piccart M. The contribution of molecular markers to the prediction of response in the treatment of breast cancer: A review of the literature on HER-2, p-53 and BCL-2. *Ann Oncol* 2000;11:647-63.
- 45 Strom EA, McNeese MD. Postmastectomy irradiation: Rationale for treatment field selection. *Sem Radiat Oncol* 1999;9:247-53.
- 46 Olsen NK, Pfeiffer P, Johannsen L, Schroder H, Rose C. Radiation-induced brachial plexopathy: neurological follow-up in 161 recurrence-free breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:43-9.
- 47 Dorresteijn L, Kappelle A, Boogerd W, et al. Increased risk of ischemic stroke after radiotherapy on the neck in patients younger than 60 years. *J Clin Oncol* 2002;20:282-8.
- 48 Bellon JR, Come SE, Gelman RS, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for patients with early stage breast cancer: updated results of a randomized prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:S1, abstract 4.
- 49 Dubey A, Recht A, Come SE, et al. Concurrent CMF and radiation therapy for early stage breast cancer: Results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:877-84.