

Лучевая терапия

Послеоперационная лучевая терапия рекомендуется всем больным после органосохраняющей операции. Лучевая терапия всей молочной железы снижает 10-летний риск развития рецидива (включая местно-регионарный и отдаленные метастазы) на 15%, 15-летний абсолютный риск смерти от РМЖ – на 4% [Darby et al., 2011, 2013]. Дополнительное облучение ложа опухоли (boost) дает еще дополнительное относительное снижение риска на 50%. Облучение ложа опухоли показано пациентам с неблагоприятными факторами риска местного рецидива: возраст моложе 50 лет, 3-я степень гистологической злокачественности, выраженный внутрипротоковый компонент, сосудистая инвазия или нерадикальное удаление опухоли (иначе должно быть рекомендовано повторное хирургическое вмешательство) [I, A] [Werkhoven et al., 2011; Bartelin et al., 2015].

Ускоренное парциальное облучение молочной железы (УОМЖ)

УОМЖ является привлекательным подходом в отношении значительного сокращения общего времени лечения. Основанием для УОМЖ является то, что большинство местных рецидивов возникает в том же квадранте, где располагалась первичная опухоль, а некоторые из так называемых других рецидивов в молочной железе часто представляют собой новые первичные опухоли. Однако в рандомизированных исследованиях ELIOT (разовая доза электронного облучения) и TARGIT (разовая интраоперационная доза рентгеновского облучения – 50 кВ) было продемонстрировано, что частота рецидивов в ипсилатеральной молочной железе была значительно выше в группе, получавшей УОМЖ, по сравнению с больными, получавшими наружную (external) лучевую терапию всей молочной железы [Veronesi et al., 2013; Vaidya et al., 2014]. Несмотря на такие негативные результаты, УОМЖ может рассматриваться в качестве приемлемого

варианта лечения больных с низким риском местного рецидива, например, у женщин, достигших возраста 50 лет, с наличием моноцентричного, монофокального РМЖ категории N0, до 3 см в наибольшем измерении, без выраженного внутрипротокового компонента или сосудистой инвазии, с негативными хирургическими краями, особенно если они будут в дальнейшем получать адъювантную эндокринотерапию [III, C] [Polgar et al., 2010]. В то же время ожидаются отдаленные результаты нескольких прошедших и все еще продолжающихся проспективных рандомизированных исследований, касающихся УОМЖ.

Лучевая терапия после мастэктомии

Лучевая терапия после мастэктомии у больных с негативными ЛУ (N0) снижает 10-летний риск развития любого рецидива (включая местно-регионарный и отдаленные метастазы) на 10%, 20-летний абсолютный риск смерти от РМЖ – на 8% [EBCTCG, 2014]. Польза от лучевой терапии после мастэктомии не зависит от числа вовлеченных подмышечных ЛУ и адъювантной системной терапии. Поэтому лучевая терапия после мастэктомии всегда рекомендуется пациентам из группы высокого риска, в т. ч. при позитивных хирургических краях, 4 или более пораженных подмышечных ЛУ [I, A] и опухолях категории T3-T4 независимо от статуса ЛУ [II, B]. В последнее время рассматривается рутинное применение лучевой терапии после мастэктомии у больных с меньшим регионарным распространением (с 1–3 метастатическими ЛУ) [I, A] [EBCTCG, 2014; Kyndi et al., 2009].

Регионарное облучение

В предыдущих рандомизированных исследованиях использовались большие поля облучения, охватывающие грудную стенку и все зоны регионарного лимфооттока.

Недавно были представлены результаты, поддерживающие такой подход, особенно для пациентов

с метастатическими подмышечными ЛУ [Poortmans et al., 2015; Whelan et al., 2015; Thorsen et al., 2014]. Поэтому, несмотря на то, что клинически регионарные рецидивы (особенно подмышечные и внутренние грудные (т. е. парастеральные) определяются редко, облучение зон лимфооттока показано больным с метастатическими ЛУ [I, B] [Poortmans et al., 2014]. Невозможно определить, облучение каких регионарных ЛУ является наиболее важным. В недавнем Датском популяционном исследовании, в котором больные раком левой молочной железы категории N+ получали лучевую терапию на медиальную надключичную область, а больные раком правой молочной железы – такую же лучевую терапию с включением в поля облучения парастеральных ЛУ, была продемонстрирована значимость включения парастеральных ЛУ в поля облучения. Авторы согласны с новыми рекомендациями Европейского общества по лучевой терапии и онкологии (ESTRO) в отношении необходимости дифференцированного подхода к облучению надключичной области при РМЖ. В рекомендациях ESTRO указано на необходимость облучать только самые высокорасположенные ЛУ, окружающие надключичную ямку и основание яремной вены [Offersen et al., 2015]. После подмышечной лимфодиссекции оставшуюся часть подмышечной клетчатки и ЛУ не следует облучать, за исключением случаев наличия остаточной опухоли после хирургического лечения.

Дозы лучевой терапии и режимы фракционирования

Адьювантные суммарные дозы, используемые для местного и/или регионарного облучения, составляют 45–50 Гр за 15–28 фракций по 1,8–2,0 Гр каждая. Типичная доза облучения ложа опухоли (boost) составляет 10–16 Гр по 2 Гр (каждая доза). Более короткие режимы фракционирования (например, 15–16 фракций по 2,50–2,67 Гр каждая доза) показали одинаковую эффективность и сопоставимые побочные эффекты [I, A] [Whelan et al., 2010, 2015; Bentzen et al., 2008; Adams et al., 2010]. Эти данные не подтверждаются для молодых пациентов и для пациентов, подвергшихся мастэктомии и/или с дополнительным регионарным облучением, т. е. эти больные либо не включались, либо

были недостаточно представлены в соответствующих клинических испытаниях. Во многих центрах для всех больных внедряется гипофракционирование, и, вероятно, в будущем будут проводиться проспективные рандомизированные исследования, оценивающие данную методику. Эксперты St. Gallen – 2015 рекомендуют внимательно следить, оценивать и сравнивать результаты у этих больных. Изучение режима гипофракционирования (пять фракций) в настоящее время является предметом продолжающихся проспективных клинических исследований.

Курсы гипофракционированной лучевой терапии, по мнению экспертов St. Gallen, считаются адекватными независимо от возраста пациентов без предшествующей химиотерапии или без клинически вовлеченных ЛУ. Незначительное большинство членов Панели экспертов (51%) одобряет применение гипофракционированной лучевой терапии для пациентов с метастатическими подмышечными ЛУ или получавших предшествующую химиотерапию. После органосохраняющей операции при отсутствии поражения подмышечных ЛУ необходимо облучать только молочную железу. При позитивных подмышечных ЛУ можно ограничиться облучением только зоны подмышечных ЛУ, и значительно меньшее число экспертов поддерживает облучение внутригрудных (парастеральных) ЛУ.

После мастэктомии лучевая терапия должна быть стандартной для пациентов с размером опухоли > 5 см, наличием макрометастазов в сигнальных ЛУ, но без подмышечной лимфаденэктомии, и для пациентов с 1–3 позитивными ЛУ и неблагоприятными патоморфологическими характеристиками. При отсутствии неблагоприятных патоморфологических характеристик у пациентов с 1–3 пораженными ЛУ, подвергшихся мастэктомии, они могут лечиться без лучевой терапии. Однако незначительное большинство членов Панели экспертов допускает проведение лучевой терапии в таких случаях для пациентов моложе 40 лет. Такие же показания к лучевой терапии применимы после подмышечной лимфаденэктомии без предшествующей биопсии сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ), даже если исследованы менее 8 ЛУ.

Лучевая терапия после мастэктомии должна включать облучение грудной стенки и зон регионарного

лимфооттока, при этом большинство голосовавших допускает не облучать внутригрудные ЛУ. После одномоментной реконструкции молочной железы лучевая терапия должна включать зоны лимфооттока и, в большинстве случаев, реконструированную молочную железу.

Лучевая терапия после неoadъювантной химиотерапии должна быть основана на стадии распространения заболевания до неoadъювантной системной терапии.

Показания для лучевой терапии парастеральной области

Остается спорным, улучшает ли выживаемость облучение парастеральных ЛУ у пациентов с операбельными стадиями РМЖ. Высказывается подозрение, что возможный выигрыш выживаемости нивелируется кардиологическими осложнениями, индуцированными радиацией. Датская группа по РМЖ [Thorsen et al., 2016] оценила эффект облучения парастеральных ЛУ (internal mammary node) у пациентов с ранними (операбельными) стадиями РМЖ с регионарными метастазами.

В это проспективное популяционное когортное исследование авторы включили пациентов, подвергшихся хирургическому лечению (мастэктомия или органосохраняющая операция) по поводу РМЖ с метастазами в аксиллярных ЛУ (у 60% 1–3 pN+; у 40% – 4 и больше метастатических ЛУ). Пациенты с опухолью в правой молочной железе подвергались облучению парастеральных ЛУ, в то время как пациенты с патологией в левой молочной железе не подвергались лучевой терапии из-за риска индуцированных радиацией сердечных осложнений.

С 2003 г. по 2007 г. в исследование включено 3089 пациентов, из которых 1492 пациента подвергались лучевой терапии на парастеральную зону, 1597 пациентов с карциномой левой молочной железы не облучались (парастеральная область). Все 3089 пациентов безотносительно стороны РМЖ подвергались послеоперационной лучевой терапии (48 Гр за 24 фракции) на грудную стенку или оставшуюся молочную железу, над-, подключичные ЛУ, подмышечную зону II–III уровней. При среднем периоде наблюдения 8,9 года показатель общей выживаемости в группе с облучением парастеральной зоны

равнялся 75,9% против 72,2% в группе без облучения этой зоны (HR 0,82; p = 0,005).

Смертность от РМЖ равнялась 20,9% у облучавшихся парастеральных ЛУ против 23,4% в группе без облучения этих ЛУ (скорректированный HR, 0,85; p = 0,03). Риск отдаленных метастазов к 8-му году наблюдения равнялся 27,4% в группе с облучением парастеральных лимфоузлов и 29,7% – у не облучавшихся (скорректированный HR, 0,89; p = 0,07). Эффект облучения парастеральных ЛУ оказался наиболее выраженным у пациентов с высоким риском поражения парастеральных ЛУ (крупные опухоли, метастазы в 4–9 подмышечных ЛУ и более медиальная или центральная локализация опухоли, высокая степень злокачественности). Молодой возраст пациентов (особенно моложе 35 лет) и пременопаузальный статус больше ассоциировались с нарастанием риска и частоты отдаленного метастазирования. Число пациентов, погибающих от кардиологической патологии (ишемии миокарда), оказалось одинаковым в обеих группах.

В этом естественно отобранном (naturally allocated) популяционном когортном исследовании дополнительное облучение парастеральных ЛУ увеличивает общую выживаемость у пациентов с операбельными (ранними) стадиями РМЖ с метастазами в подмышечных ЛУ.

В наше время БСЛУ и лимфосцинтиграфии впечатляющие результаты облучения парастеральных ЛУ у всех пациентов с метастазами в подмышечных ЛУ могут быть улучшены, если лучевая терапия будет проводиться только пациентам с доказанными метастазами в парастеральные ЛУ. С этой целью ряд авторов [Avisar et al., 2014; Hong et al., 2012] проводят биопсию сигнальных парастеральных ЛУ с лимфатическим дренажом в парастеральную лимфатическую цепочку, что позволяет отбирать специфическую подгруппу, для которой дополнительное облучение парастеральных метастатических ЛУ минимизирует осложнения, связанные с лучевой терапией для остальных пациентов.

В двух крупных рандомизированных испытаниях, включавших пациентов, подвергавшихся органосохраняющим операциям [Whelan, 2015] или любым по объему операциям [Poortmans, 2015],

еще раз подчеркивается специфическая роль облучения региональных ЛУ – неиссеченных подмышечных ЛУ 2–3 уровней, надключичных и парастеральных ЛУ. В обоих испытаниях добавление регионального облучения к облучению молочной железы или грудной стенки улучшало безметастатическую выживаемость к 10-му году наблюдения. Объединенные данные из обоих испытаний показывают полезный эффект региональной лучевой терапии не только на 10-летнюю безметастатическую выживаемость (HR, 0,84; $p = 0,002$), но и на 10-летнюю общую выживаемость (HR, 0,88; $p = 0,034$); однако специфический вклад облучения парастеральной зоны не оценивался [Budach et al., 2015]. Это важное обстоятельство, т. к. при облучении парастеральных ЛУ значительная доза падает на сердце, особенно у пациентов с раком левой молочной железы [Taylor, 2015]. Только одно испытание, оценивающее этот специфический вопрос, показало недостоверную пользу от облучения парастеральной зоны: 10-летняя общая выживаемость равнялась 62,6% у облученных этой зоны против 59,3% в группе без облучения парастеральных ЛУ [Hennequin et al., 2014]. Эти негативные результаты могут объясняться тем, что само исследование не имело достаточной статистической силы [Hindie, 2016].

В популяционном исследовании Thorsen et al. (2016) пациенты с раком правой молочной железы с аксиллярными метастазами (pN+) получили дополнительное облучение парастеральных ЛУ, в то время как при раке левой молочной железы такое дополнительное облучение не проводилось. Показатели 8-летней общей выживаемости равнялись 75,9% у подвергавшихся облучению парастеральной области и 72,2% без облучения (скорректированный HR равнялся 0,82; $p = 0,005$). Лучевая терапия на парастеральные ЛУ оказалась полезной для пациентов с 4 и более метастатическими подмышечными ЛУ безотнотатическими локализации первичной опухоли (т. е. медиальной или латеральной). У пациентов с 1–3 метастатическими подмышечными ЛУ эксплоративный анализ показал только тенденцию к улучшению результатов при медиальной и центральной локализации опухолей, не отмечено пользы от лучевой терапии при локализации опухолей в наружных квадрантах.

Таким образом, все еще остается неясным, надо ли облучать парастеральные ЛУ у пациентов с 1–3 позитивными (pN+) аксиллярными ЛУ. Похоже, что лучший выбор кандидатов для облучения парастеральных ЛУ должен просто основываться на локализации первичной опухоли (медиальная против латеральной). В этом случае польза лучевой терапии будет перевешивать потенциальную кардиотоксичность, в т. ч. при раке левой молочной железы. Два параметра определяют риск метастазирования в парастеральные ЛУ: инвазивная мощь (power) опухоли (высокая степень злокачественности, широкая лимфососудистая инвазия, большой размер опухоли, неблагоприятные молекулярные подтипы), а также анатомические или физиологические возможности достижения и проникновения опухолевых клеток в парастеральные ЛУ. Это зависит от лимфатического протока по направлению к парастеральным ЛУ и вообще к парастеральному коллектору, который может быть визуализирован с помощью лимфосцинтиграфии [Hindie et al., 2011, 2015; Byrd et al., 2001]. На сегодняшний день N-статус большинства пациентов с ранним (операбельным) РМЖ диагностируется с помощью биопсии сигнальных подмышечных лимфоузлов, являющейся стандартной процедурой у пациентов с опухолями cT1–2N0. Когда радиоактивный изотоп (радиотрейсер (radiotracer)) вводится перитуморально, лимфосцинтиграфия идентифицирует не только аксиллярные сигнальные ЛУ, но также «рисует» физиологический дренаж от места первичной опухоли к парастеральному коллектору (бассейну) приблизительно у 20% пациентов. Риск метастатического вовлечения парастеральных ЛУ выше у молодых пациентов и также зависит от локализации опухоли. В противоположность общепринятому мнению вероятность парастерального направления дренажа для опухоли нижненаружного квадранта такая же высокая, как и для опухолей медиальной и центральной локализации (приблизительно 30%). Только опухоли верхненаружного квадранта характеризуются меньшим риском такого распространения по лимфопутям (приблизительно 10%) [Byrd, 2001]. Важно отметить, что некоторые крупные исследования, в которых проводилась биопсия сигнальных парастеральных лимфоузлов у пациентов с определявшимся

парастеральным дренажом лимфы, показали, что при наличии метастатических подмышечных ЛУ риск одновременной инвазии парастеральных ЛУ превосходит 40% (у 75 из 183 пациентов) [Hindie, 2012].

Таким образом, информация о физиологическом лимфатическом дренаже от места первичной опухоли с помощью лимфосцинтиграфии может комбинироваться с биологическими характеристиками опухоли и индивидуальным кардиологическим риском от облучения в оценке показателя «польза/риск» (benefit-to-risk ratio) от лучевого воздействия на парастеральные ЛУ.

Лечение РМЖ значительно изменилось после идентификации различных молекулярных подтипов заболевания, отличающихся по клиническим проявлениям и чувствительности к различным видам системной терапии. В то же самое время местно-регионарное лечение лимфатических коллекторов при раннем (операбельном) РМЖ, оказавшееся в центре внимания после публикации результатов нескольких многоцентровых испытаний III фазы, остается вызовом для клинических онкологов [Thorsen, 2016; Whelan, 2015; Poortmans, 2015; Giuliano, 2011; Donker, 2014].

После публикации результатов двух исследований – ACOSOG 2011 [Giuliano, 2011] и AMAROS [Donker, 2014] в клинической практике произошли существенные изменения интенсивности местно-регионарного лечения пациентов с ранними стадиями РМЖ. После периода наблюдения, ограниченного 5 годами, оба исследования подтвердили эффективность облучения регионарных ЛУ у большинства пациентов с метастатическими сигнальными (sentinel) ЛУ.

Публикация 10-летних результатов трех пилотных испытаний (DBCG-IMN, NCIC-CTG MA20 и EORTC-22922/10925) вызвала определенное смущение у тех, кто был убежден, что региональное лечение не сказывается на исходе заболевания при использовании двух местных воздействий – хирургии и регионарной лучевой терапии [Thorsen et al., 2016; Whelan et al., 2015; Poortmans et al., 2015]. Более того, неожиданно для многих читателей эти испытания показали сокращение частоты метастазов, особенно отдаленных, после облучения парастеральных ЛУ. Онкологическое сообщество поэтому

не может отбрасывать пользу местно-регионального лечения раннего РМЖ.

В настоящее время при более продолжительном периоде наблюдения дискуссия заключается в том, транслируется ли улучшенная безрецидивная выживаемость в более высокую общую выживаемость или долгосрочная кардиологическая заболеваемость снижает пользу регионарной лучевой терапии? Для этого мы должны знать, что на сегодня опубликованные исследования не принимали во внимание современные технические возможности оборудования для лучевой терапии, снижающие радиационную дозу на сердце, что существенно сокращает частоту поздней кардиотоксичности, ассоциирующейся с лучевой терапией [Smyth, 2015].

Результаты Датского исследования (DBCG-IMN) могут свидетельствовать о том, что местно-регионарное лучевое лечение может быть под влиянием биологии опухоли. Так, оно показало достоверное улучшение показателей 8-летней выживаемости только у пременопаузальных пациентов, но не было отмечено значимых отличий, когда использовались возрастные разделительные срезы. Влияет ли гормональный статус на различие в выживаемости в большей мере, чем возраст? Или эти отличия – результат различного распределения молекулярных подтипов РМЖ между пре- и постменопаузальными пациентками?

Биология прогрессивно диктует планирование системного лечения ранних стадий РМЖ, основанного на результатах селективных, проспективных испытаний системных и таргетных видов терапии [Hudis, 2015]. В то же самое время величина пользы местно-регионарной лучевой терапии в эру более эффективных системных видов лечения вызывает много вопросов. Поэтому последние испытания местно-регионарной лучевой терапии обновляются большими (более 5 лет) периодами наблюдения с добавлением информации о биологии опухоли (в основном о гормональных рецепторах ER/PR).

Представляется, что адъювантное лучевое лечение достигло предела в эскалации дозы, а новые физико-технические характеристики лучевой терапии должны использоваться для дальнейшего улучшения эффективности лечения только у пациентов высокого риска рецидива.

Имеется несколько причин, почему биология до сих пор еще не интегрирована в клинические испытания радиационной онкологии. В то время как для системной терапии исследование опухолевой активности при метастатическом заболевании явно укорачивает время, необходимое для проведения и оценки новых лечебных подходов, «радиационные» исследования фокусируются на пациентах, которые чаще всего лечатся на «выборной» (elective) основе без демонстрации активности заболевания. Этот факт и долгий период наблюдения, необходимый для полного понимания эффективности исследуемого локального лечения, необходимость достаточной статистической силы испытания, экономические соображения при огромном числе включенных пациентов – все это на долгие годы отодвигает оценку истинной эффективности адъювантной лучевой терапии.

Пришло время исследовать ценность регионарной лучевой терапии с учетом опухолевой биологии. В то же время лучевая терапия должна по-прежнему назначаться на основании уже имеющихся лучших данных о ее эффективности.

В заключение следует отметить, что использование более современной системной терапии способно избавить от необходимости облучать парастеральные ЛУ у некоторых пациентов, особенно с наименьшим риском рецидива, но в настоящее время нет достоверных данных, которые позволяли бы отказаться от лучевой терапии. Наоборот, недавние исследования показали, что региональное облучение, включая парастеральную зону, улучшает 10-летнюю безрецидивную выживаемость даже у пациентов без метастазов в аксиллярных ЛУ при центральной и медиальной локализации опухоли [Poortmans, 2015; Whelan, 2015].

Литература

1. Avisar E, Libson S, Perez E. Prognosis of metastatic internal mammary sentinel nodes (IMSN) in breast cancer. *J Clin Oncology*, 2014, suppl. 26: abstr. 103.
2. Avisar E. Internal mammary node irradiation: does one treatment fit all? *J Clin Oncology*, 2016, 34: 2671.
3. Budach W, Bolke E, Kammers K et al. Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer: a meta-analysis of randomized trials – An update. *Radiat Oncol*, 2015, 10: 258.
4. Byrd DR, Dunnwald LK, Mankoff DA et al. Internal mammary lymph node drainage patterns in patients with breast cancer documented by breast lymphoscintigraphy. *Ann Surg Oncol*, 2001, 8: 234-240.
5. Chang JS, Park W, Kim YB et al. Long-term survival outcomes following internal mammary node irradiation in stage 11-111 breast cancer results on a large retrospective study with 12-year follow-up. *Int J Radat. Oncol Biol Phys*, 2013, 86: 867-872.
6. Chen RC, Lin NU, Golshan M et al. Internal mammary nodes in breast cancer: diagnosis and implications for patient management: A systematic review. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 4981-4989.
7. Clarke M, Collins R, Darby S et al. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG): Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. *Lancet*, 2005, 366: 2087-2106.
8. Courdi A, Chamorey E, Ferrero JM et al. Influence of internal mammary node irradiation on long-term outcome and contralateral breast cancer incidence in node-negative breast cancer patients. *Radother Oncol*, 2013, 108: 259-265.
9. Cuzick J. Forest plots and the interpretation of subgroups. *Lancet*, 2005, 365: 1308.
10. Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG Danish Breast Cancer Cooperative Group, www.dbcu.dk.
11. Darby SC, Ewertz M, McGale P et al. Risk ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*, 2013, 368: 987-998.
12. Darby SC, McGale P, Taylor CW et al. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer. Prospective cohort study of about 300.000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol*, 2005, 6: 557-565.
13. 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 randomized, multicenter, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 1303-1310.
14. Ejlertsen B, Jensen MB, Rank F et al. Danish Breast Cancer Cooperative Group Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome

among patients with operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101: 729-735.

15. Estourgie SH, Nieweg OE, Olmos RA et al. Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann Surg*, 2004, 239: 232-237.

16. Giuliano AE, Hunt KK, Balman KV et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: A randomized clinical trial. *JAMA*, 2011, 305: 569-575.

17. 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. *Radiother Oncol*, 2015, 114: 56-65.

18. Grantzau T, Thomsen MS, Vaeth M et al. Risk of second primary lung cancer in women after radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol*, 2014, 1: 366-373.

19. Groups: Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med*, 2015, 373: 317-327.

20. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vemat S et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86: 860-866.

21. Hindie E, Groheux D, Brenot-Rossi I et al. The sentinel node procedure in breast cancer: Nuclear medicine as the starting point. *J Nucl Med*, 2011, 52: 405-414.

22. Hindie E, Groheux D, Hennequin C et al. Lymphoscintigraphy can select breast cancer patients for internal mammary chain radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83: 1081-1088.

23. Hindie E, Groheux D. Internal mammary node irradiation in breast cancer: O The issue of patient selection. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 2673-2674.

24. Hojris I, Overgaard M, Christensen JJ et al. Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group: Morbidity and mortality of ischemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: Analysis of DBCG 82b and 82c randomized trials. *Lancet*, 1999, 354: 1425-1430.

25. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99: 365-375.

26. Huang O, Wang L, Shen K et al. Breast cancer subpopulation with high risk of internal mammary lymph nodes metastasis: Analysis of 2,269 Chinese breast

cancer patients treated with extended radical mastectomy. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 107: 379-387.

27. Hudis CA. Biology before anatomy in early breast cancer: Precisely the point. *N Engl J Med*, 2015, 373: 2079-2080. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.4276; published online ahead of print at www.ico.org on May 23, 2016.

28. Kong AI, Tereffe W, Hunt KK et al. Impact of internal mammary lymph node drainage by preoperative lymphoscintigraphy on outcomes in patients with stage I to III breast cancer. *Cancer*, 2012, 118: 6287-6296.

29. Korreman SS, Pedersen AN, Aarup LR et al. Reduction of cardiac and pulmonary complication probabilities after breathing adapted radiotherapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65: 1375-1380.

30. Kuerer HM. Proceed with caution: Concerns related to routine internal mammary lymph node radiation for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 2671.

31. Livi L, Meattini I, Kaidar-Person O et al. Elective nodal irradiation in breast cancer: Time for trials on the basis of tumor biology. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 2672-2673.

32. Mailer S, Jensen MB, Ejlertsen B et al. Danish Breast Cancer Cooperative Group: The clinical database and the treatment guidelines of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG): Its 30-years experience and future promise. *Acta Oncol*, 2008, 47: 506-524.

33. Mannino M, Yarnold JR. Local relapse rates are falling after breast conserving surgery and systemic therapy for early breast cancer Can radiotherapy ever be safely withheld? *Radiother Oncol*, 2009, 90: 14-22.

34. McGale P, Taylor C, Correa C 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 in 22 randomized trials. *Lancet*, 2014, 383: 2127-2135.

35. McGale P, Darby SC, Hall P et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol*, 2011, 100: 167-175.

36. Musat E, Poortmans P, Van den Bogaert W et al. Quality assurance in breast cancer EORTC experiences in the phase III trial on irradiation of the internal mammary nodes. *Eur J Cancer*, 2007, 43: 718-724.

- 37.** Olson RA, Woods R, Speers C et al. Does the intent to irradiate the internal mammary nodes impact survival in women with breast cancer? A population-based analysis in British Columbia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 03: 35-41.
- 38.** 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 D8CG 82c randomized trial. *Lancet*, 1999, 353: 1641-1648.
- 39.** Overgaard M, Christensen JJ. Postoperative radiotherapy in DBC'G during 30 years: Techniques, indications and clinical radiobiological experience. *Acta Oncol*, 2008, 47: 639-653.
- 40.** Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J et al. Postoperative monotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b trial. *N Engl J Med*, 1997, 337: 949-955.
- 41.** Peto R, Davies C, Godwin J et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100.000 women in 123 randomized trials. *Lancet*, 2012, 379: 432-444.
- 42.** Poortmans PM, Collette S, Kirkove C et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med*, 2015, 373: 317-327.
- 43.** Qiu PF, Cong BB, Zhao RR et al. Internal mammary sentinel lymph node biopsy with modified injection technique \ High visualization rate and accurate staging. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94: 1790.
- 44.** 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: 956-962.
- 45.** 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: 3493-3501.
- 46.** Smith LM, Knight KA, Aarons YK et al. The cardiac dose-sparing benefits of deep inspiration breath-hold in left breast irradiation: A systematic review. *J Med Radiat Sci*, 2015, 62: 66-73.
- 47.** Taylor CW, Wang Z, Macauley E et al. Exposure of the heart in breast cancer radiation therapy: A systematic review of heart doses published during 2003 to 2013. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 93: 845-853.
- 48.** Thorsen L, Thomsen MS, Overgaard M et al. Danish Breast Cancer Cooperative Group Radiotherapy Committee; Quality assurance of conventional non-CT-based internal mammary lymph node irradiation prospective Danish Breast Cancer Cooperative Group trial: The DBCG-1MN study. *Acta Oncol*, 2013, 52: 1526-1534.
- 49.** Thorsen LB, Offersen BV, Dano H et al. DBCG-HVTN: A population-based cohort study on the effect of internal mammary node irradiation in early node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 314-320.
- 50.** Thorsen LB, Thomsen MS, Berg M et al. Danish Breast Cancer Cooperative Group Radiotherapy committee CT-planned internal mammary node radiotherapy in the DBCG-1MN study benefit versus potentially hurtful effects. *Acta Oncol*, 53, 2014: 1027-1034.
- 51.** Tramm T, Kynd M, Myhre S et al. Relationship between the prognostic and predictive value of the intrinsic subtypes and a validated gene profile predictive of loco-regional! Control and benefit from post-mastectomy radiotherapy in patients with high-risk breast cancer. *Acta Oncol*, 2014, 53: 1337-1346.
- 52.** Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med*, 2015, 373: 307-316.