

# Novinky v radioterapii nádoru prsu

## News in breast tumor radiotherapy

Doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D.

Onkologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

### SOUHRN

Radioterapie je stále nezbytnou součástí komplexní léčby karcinomu prsu, přestože pokroky v diagnostice, chirurgii a systémové léčbě zásadně změnily strategii léčby karcinomu prsu. Mezi aktuální témata v léčbě záření u časného karcinomu prsu patří zkrácení délky léčby, identifikace skupiny pacientek, které nepotřebují adjuvantní radioterapii a snižování rizika pozdních poradiačních změn s použitím nových technik radioterapie. U lokálně pokročilého karcinomu prsu po mastektomii se diskutuje o skupině pacientek, u nichž je nutné provedení radioterapie hrudní stěny a regionálních lymfatických uzlin. Aktuální je i načasování radioterapie a rekonstrukce prsu. Terapie zaměřená na metastázy pomocí ablativní radioterapie je novou oblastí zájmu i u karcinomu prsu, včetně její role a dopadu u oligometastatického karcinomu prsu.

**Klíčová slova:** karcinom prsu, adjuvantní radioterapie, hypofrakcionovaná radioterapie, ablativní radioterapie

Soumarová R. Novinky v radioterapii nádoru prsu. *Onkol Revue* 2023;10(4):251–255.

### SUMMARY

Radiotherapy is still an essential part of comprehensive breast cancer treatment, although advances in diagnostics, surgery and systemic therapy have fundamentally changed the strategy of breast cancer treatment. Current issues in radiation therapy for early breast cancer include shortening the duration of treatment, identifying a group of patients who do not need adjuvant radiotherapy, and reducing the risk of late consultative changes with the use of new radiotherapy techniques. In locally advanced breast cancer after mastectomy, there is a debate about the group of patients who need radiotherapy of the chest wall and regional lymph nodes. The timing of radiotherapy and breast reconstruction is also an issue. Metastasis-targeted therapy with ablative radiotherapy is also a new area of interest in breast cancer, including its role and impact in oligometastatic breast cancer.

**Key words:** breast cancer, adjuvant radiotherapy, hypofractionated radiotherapy, metastatic directed radiotherapy

Soumarova R. News in breast tumor radiotherapy. *Onkol Revue* 2023;10(4):251–255.

Historicky standardem po prs zachovném výkonu na prsu (breast conserving surgery, BCS) bylo provedení *adjuvantní radioterapie prsu*, což bylo opřené o data z velkých randomizovaných studií provedených v 80. a 90. letech 20. století. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) publikovala v roce 2005 první (ze dvou) systematických přehledů a metaanalýz, které

sloužily ke kvantifikaci dopadu radioterapie. V analýze více než 42 000 žen bylo zjištěno, že adjuvantní ozařování celého prsu (whole breast irradiation, WBI) snižuje riziko lokální recidivy z 23 % na 7 %.<sup>1</sup> Ve druhé aktualizované metaanalýze EBCTCG, zveřejněné v roce 2011, bylo sníženo riziko první rekurence (lokální, regionální nebo vzdálené) z 35 % na 19 % po 10 letech, což se

odrazilo v příznivém vlivu na úmrtnost na karcinom prsu.<sup>2</sup> Radioterapie po BCS je indikována i u duktálního karcinomu *in situ*, protože snižuje riziko invazivní lokální recidivy o 50 až 60 %.<sup>3,4</sup>

U časných stadií (stadium I–II) invazivního karcinomu prsu radioterapie zůstává stále standardní léčbou následující po BCS; u starších pacientek ve stadiu I s pozitivními hormonálními

receptory (steroid receptor hormone positive, SR+), může být alternativní volbou léčby hormonální terapie bez radioterapie. Celá řada moderních studií se pokusila identifikovat podskupiny žen, u nichž je riziko recidivy tak nízké, že lze radioterapii bezpečně *vynechat*. Do nejnovější studie, publikované v roce 2023, byly zařazeny ženy ve věku 65 let nebo starší, které měly pozitivní hormonální receptory, negativní uzliny, primární karcinom prsu T1 nebo T2 (s nádory o největším rozměru  $\leq 3$  cm), léčené pomocí prs zachovávajícího výkonu s negativními resekcími okraji a adjuvantní hormonální léčbou. Pacientky byly randomizovány k ozařování celého prsu (v dávce 40–50 Gy), nebo ozařeny nebyly. Vynechání radioterapie bylo spojeno se zvýšeným výskytem lokální recidivy; kumulativní incidence lokální recidivy během 10 let byla 9,5 % ve skupině bez radioterapie oproti 0,9 % ve skupině s radioterapií. Výskyt vzdálené recidivy v deseti letech jako první příhody nebyl vyšší ve skupině bez radioterapie než ve skupině s radioterapií (1,6 % vs. 3,0 %). Celkové přežití po 10 letech bylo v obou skupinách téměř shodné (80,8 % vs. 80,7 %). Výskyt regionálních recidiv a přežití specifické pro karcinom prsu se mezi oběma skupinami rovněž výrazně nelišily. Vynechání radioterapie bylo spojeno se zvýšeným výskytem lokální recidivy, ale nemělo negativní vliv na vzdálenou recidivu jako první příhodu ani na celkové přežití u žen ve věku 65 let a starších s časným karcinomem prsu s nízkým rizikem a pozitivními hormonálními receptory.<sup>5</sup>

Randomizované studie s desetiletým sledováním prokázaly rovnocennost tří-týdenní *hypofrakcionované radioterapie* celého prsu ve srovnání se standardní pětiletou léčbou.<sup>6–8</sup> Lokální kontrola je srovnatelná, toxicita hypofrakcionované radioterapie je dokonce nižší.<sup>9</sup> Hypofrakcionace je vhodná i u pacientek s duktálním karcinomem *in situ*, což prokázaly dánská a britská studie, které tyto pacientky cíleně zařazovaly.<sup>10,11</sup> Srovnatelné kosmetické výsledky mezi oběma frakcionačními režimy bez kompromisu u onkologických výsledcích vedlo organizaci American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) k aktualizaci standardů již v roce 2018 a důraznému doporučení hypofrakcionace jako nového standardu pro všechny pacientky indikované k ozařování celého prsu s nebo bez boostu.<sup>12</sup> Další zkrácení adjuvantní radioterapie na pět dnů (26 Gy nebo 27 Gy v 5 frak-

cích) zkoumala studie FAST-FORWARD. Většina pacientek měla pT1 (90 %) a pN0 (82 %) a nádor s pozitivními estrogenovými receptory (80 %). S mediánem sledování šest let byla pětiletá kumulativní incidence ipsilaterální recidivy mezi rameny srovnatelná. Co se týče pozdního účinku na normální tkáň, režim 27 Gy v 5 frakcích vykazoval významně vyšší riziko pozdních účinků, zatímco rameno s režimem 26 Gy v 5 frakcích vykazovalo výsledky srovnatelné s 40 Gy v 15 frakcích.<sup>13</sup>

Současné doporučení European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) podporuje zavedení hypofrakcionované radioterapie (15–16 frakcí) u pacientek s ozařením celého prsu, hrudní stěny (bez ohledu na rekonstrukci), včetně ozařování regionálních uzlin. Ultrafrakcionace (pět frakcí) může být nabízena také pro ozaření prsu nebo hrudní stěny bez uzlin (bez rekonstrukce), a to buď jako standardní léčba, nebo v rámci randomizované studie či prospektivní kohorty.<sup>14</sup>

Přestože nebyla provedena žádná randomizovaná studie u pacientek *po rekonstrukci*, hypofrakcionovaná radioterapie byla přijata v mnoha zemích, zejména v Evropě.<sup>15</sup> Probíhající studie FABREC (NCT03422003) a Alliance A221505 (RT CHARM, NCT03414970) poskytnou důkazy o použití hypofrakcionované radioterapie u této skupiny. U pacientek, které potřebují postmastektomickou radioterapii, existují praktická a estetická hlediska při rozhodování mezi okamžitou a odloženou rekonstrukcí. Ačkoli je okamžitá rekonstrukce prsu spojena s lepší kvalitou života než opožděná, někteří lékaři považují postmastektomickou radioterapii za relativní kontraindikaci z důvodu zvýšeného výskytu komplikací.<sup>16</sup> Široké spektrum možností týkajících se typu a načasování rekonstrukce zůstává k dispozici i pacientkám, které chtějí rekonstrukci a budou potřebovat adjuvantní radioterapii. Mnoho žen, které jsou kandidátkami na autologní rekonstrukci, mohou rekonstrukci odložit, aby se vyhnuly nežádoucím účinkům. Nicméně u těch žen, které požadují okamžitou rekonstrukci prsu, se objevují důkazy, že autologní rekonstrukce snáší radioterapii lépe, než se dříve předpokládalo, a zlepšuje se kvalita života a kosmetické výsledky ve srovnání s implantáty.<sup>17</sup>

Po ozaření celého prsu je zpravidla indikováno *ozaření lůžka tumoru* (boost). Největší benefit z něj mají mladé pacientky, nádory s vysokým grade, těsné/pozitivní okraje, větší velikost nádoru, rozsáhlá intraduktální kompo-

nenta, invaze do lymfovaskulárního prostoru, reziduální onemocnění po neoadjuvantní chemoterapii a triple negativní karcinom. V roce 2017 byla zveřejněna aktualizace dat ze studie European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) „boost vs. no boost“ po 20 letech, která odhalila ekvivalentní dvacetileté celkové přežití, ale trvalé snížení ipsilaterální recidivy s přidáním ozaření dutiny po lumpektomii na úkor mírného nárůstu závažné fibrózy prsu.<sup>18</sup>

Ve vybraných případech není nutná radioterapie celého prsu a je možné použít pouze radioterapii lůžka nádoru a jeho okolí (tzv. *zrychlené částečné ozaření prsu* [accelerated partial breast irradiation, APBI]) s použitím různých ozařovacích technik včetně intraoperační radioterapie, intrakavitární nebo intersticiální brachyterapie nebo radioterapie zevním svazkem. Intraoperační radioterapie je v současné době doporučována pouze v rámci klinických studií vzhledem k horším výsledkům publikovaným v randomizovaných studiích.<sup>19,20</sup> Indikace pro zrychlené částečné ozaření prsu podle ASTRO kritérií jsou níže rizikové pacientky splňující všechna následující kritéria: > 50 let, unicefální/unifokální invazivní karcinom, velikost nádoru pT1 nebo pTis, negativní chirurgický okraj  $\geq 2$  mm, pN0 axilární status (s biopsií sentinelové uzliny nebo axilární disekcí), bez rozsáhlé intraduktální komponenty, nepřítomnost lymfovaskulární invaze.<sup>21</sup> Dlouhodobé výsledky jedné z největších studií byly publikovány v roce 2020. Studie randomizovala ženy k ozaření celého prsu standardní frakcionací (v průběhu 5 týdnů) oproti ozaření pouze lůžka nádoru technikou ozařování modulovanou intenzitou svazku (intensity-modulated radiation therapy, IMRT) dávkou 30 Gy v pěti frakcích každý druhý den. Mezi 420 ženami, které byly zařazeny do studie, byla po 10 letech zaznamenána statistická ekvivalence pro ipsilaterální recidivu, celkové přežití a přežití bez nemoci mezi oběma rameny. Kromě toho bylo APBI spojeno s nižší akutní a pozdní toxicitou a také s lepším kosmetickým výsledkem podle hodnocení lékaře i pacienta.<sup>22</sup>

Otázka, kdy zahrnout i *ozařování regionálních lymfatických uzlin*, je široce diskutována již řadu let. Po mastektomii radioterapie významně snižuje riziko lokální recidivy a zlepšuje celkové přežití pacientek, které mají 1–3 (pN1a) nebo  $\geq 4$  (pN2a, pN3a) pozitivní axilární lymfatické uzliny. I po mastektomii u pacientek s pozitivními lymfatickými

uzlinami lze použít hypofrakcionovanou radioterapii hrudní stěny, axilárního apexu a supraklavikulární oblasti. Ve studii START (Standardisation of Breast Radiotherapy) byly ženy randomizovány do ramen s dávkou na frakci 2,67–3,3 Gy ve srovnání s dávkou 2,0 Gy na frakci (kontrola). Lymfatickou radioterapii (lymphatic radiotherapy, LNRT) dostávalo 864/5 861 (14,7 %) pacientů. Prevalence středně závažných účinků v oblasti paže, eventuálně ramene, byla nízká až do 10 let. Mezi hypofrakcionovanými a kontrolními skupinami nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v symptomech hodnocených pacientem a lékařem ve skupinách. Výskyt nežádoucích účinků (signifikantní pro ztuhlost ramene) byl vyšší po 13 frakcích při 3,3 Gy/frakci.<sup>23</sup> V čínské studii 820 pacientek s lokálně pokročilým karcinomem prsu (pT3–4 nebo pN2, stadium III, 94 %) bylo randomizováno k léčbě zářením v režimu 50 Gy / 25 frakcí nebo 43,5 Gy / 15 frakcí. Všechny pacientky dostávaly systémovou chemoterapii, přičemž 25 %, resp. 75 % dostávalo neoadjuvantní, resp. adjuvantní chemoterapii. Při mediánu sledování 4,9 roku byla pětiletá míra lokoregionální recidivy podobná (8,1 % vs. 8,3 %). Akutní a pozdní toxicita byla mezi oběma skupinami srovnatelná, hypofrakcionovaná radioterapie měla méně akutní kožní toxicity 3. stupně (3 % vs. 8 %;  $p < 0,001$ ). Žádná z pacientek neměla brachiální plexopatii a lymfedém 3. stupně se vyskytoval zřídka ( $< 1$  % v obou skupinách).<sup>24</sup> Hypofrakcionaci v případě lokoregionální radioterapie zkoumá i dánská randomizovaná studie DBCG SKAGEN Trial 1. Zatím neexistují žádné důkazy pro hypofrakcionovanou léčbu v případě ozařování parasternálních lymfatických uzlin. Podle nejnovějších randomizovaných studií (EORTC 22922/10925 a NCIC-CTG MA.20) regionální radioterapie významně zlepšuje jak stav bez onemocnění, tak i přežití bez vzdálených metastáz, zatímco její účinky na celkové přežití jsou rozporuplné.<sup>25,26</sup>

V rozhodování, zda ozařovat lymfaticka, může pomoci provedení testu Oncotype Dx Recurrence Score (RS). Probíhají i další studie u pacientek s jednou až třemi pozitivními uzlinami a nízkým RS ( $< 18$ ) porovnávací interval bez recidivy karcinomu prsu mezi pacientkami, které podstoupily regionální radioterapii, nebo nikoli.<sup>27</sup>

Na základě výsledků několika randomizovaných studií, ve vybraných případech s jednou až dvěma pozitivními sen-

tinelovými uzlinami není nutné provádět disekci axily. Ale je nutné s výjimkou nálezu mikrometastáz (pN1mi) ozařování axilárních lymfatických uzlin a supraklavikulárních lymfatických uzlin.<sup>28–30</sup>

Ve všech indikacích (duktální karcinom *in situ*, invazivní karcinom prsu, pozitivní regionální lymfatické uzliny) probíhá intenzivní výzkum, jehož cílem je předpovídat pomocí různých molekulárních markerů přínos radioterapie a deescalace léčby u případů s nízkým rizikem, které radioterapii nevyžadují.<sup>31</sup> Většina pacientek po operaci pro invazivní karcinom je v současnosti indikována i k adjuvantní systémové léčbě. *Bezpečnost kombinace* adjuvantní radioterapie a systémové léčby je tak velmi aktuálním tématem. Adjuvantní radioterapie může být aplikována současně s inhibitory aromatáz, trastuzumabem, pembrolizumabem, omezetnost je na místě u tamoxifenu, trastuzumab emtansinu, není doporučena s inhibitory cyklin dependentních kináz 4/6 (CDK4/6) a inhibitory poly(ADP-ribóza) polymerázy (PARP).

Podle německé skupiny radiačních onkologů (DEGRO) je synchronní podávání capecitabinu možné, ačkoli zprávy o toxicitě jsou částečně protichůdné. Mělo by být zvaženo snížení dávky capecitabinu, zejména pokud je použita normofrakcionovaná radioterapie. Hypofrakcionovaná schémata jsou lepší z hlediska toxicity při souběžném podávání. Pacienti se synchronní chemoradioterapií by měli být léčeni radioterapií v třítydenním režimu, aby se zabránilo akutní kožní toxicitě. Hypofrakcionovaná radioterapie by mohla také být aplikována před adjuvantní léčbou capecitabinem 3 až 4 týdny ve srovnání s 5 až 7 týdny při normofrakcionované radioterapii.<sup>32</sup>

V rámci plánování ozařování je využívána řada technologických pokroků a *nových technik radioterapie*, které slouží k optimalizaci léčby vedoucí k větší homogenitě dávky a konformitě. Patří k nim technika IMRT nebo volumetrická radioterapie, které lze použít i v případě simultánního boostu u hypofrakcionované radioterapie.<sup>33</sup> Rozsáhlá retrospektivní studie 5 749 pacientek prokázala, že hypofrakcionovaná radioterapie s IMRT snížila počet akutních/subakutních případů s toxicitou 2. nebo vyššího stupně. Přínos hypofrakcionované radioterapie s IMRT je velký zejména u pacientek s ozařením lymfatických uzlin.<sup>34</sup> V recentní čínské studii srovnávací normofrakcionaci s hypofrakcionací byla použita

téměř u všech pacientek (97 %) technika IMRT. Akutní kožní toxicita stupně 2/3 byla častěji pozorována po 50 Gy / 25 frakcích než po 43,5 Gy / 25 frakcích.<sup>35</sup>

Celkové riziko *kardiální toxicity* se zvyšuje o 4 až 16 % s každým zvýšením střední dávky záření na srdce o jeden stupeň, přičemž údaje naznačují, že neexistuje žádná spodní hranice, která by kardiální riziko zcela vyloučila. Ozařovací techniky se v průběhu času zdokonalily, což vedlo k nižšímu ozaření srdce než v minulosti. Očekává se, že tento pokles sníží výskyt srdečních dysfunkcí způsobených zářením. Jednou z takových technik je *hluboké zadržetí dechu* (deep inspiration breath hold, DIBH), které bylo vyvinuto za účelem snížení rizika srdeční smrti a koronárních příhod. Hluboké zadržetí dechu je neinvazivní přístup, který využívá přirozené fyziologie dechového cyklu ke zvětšení vzdálenosti mezi srdcem a terapeutickým cílem v průběhu radioterapie. Bylo prokázáno, že DIBH snižuje průměrné náhodné dávky záření na srdce a levou přední sestupnou věnčitou tepnu přibližně o 20 až 70 %.<sup>36,37</sup>

*U metastazujícího onemocnění* tradičně spoléháme zejména na systémovou léčbu a radioterapii vyhradzujeme pro léčbu symptomů. V posledních letech roste zájem o úlohu lokoregionální léčby, která by mohla být využita k léčbě makroskopického metastazujícího onemocnění s *ablativním záměrem*. Stereotaktické ozaření kostních metastáz může významně prodloužit celkové přežití pacientek s oligometastatickým onemocněním.<sup>38</sup> Nejslibnější údaje o stereotaktické radioterapii (stereotactic body radiotherapy, SBRT) u oligometastatického onemocnění pocházejí ze studie fáze II SABR-COMET, která hodnotila přínos SBRT pro pacienty s oligometastatickým karcinomem *de novo* ( $< 5$  metastáz) a kontrolovanou primární lézí po definitivní léčbě.<sup>39</sup> První randomizovaná prospektivní studie zaměřená pouze na pacientky s karcinomem prsu byla NRG BR002, do které byly zařazeny ženy s lokálně metastazujícím karcinomem prsu s  $\leq 4$  metastatickými ložisky. Randomizovala je mezi standardní systémovou léčbu oproti standardní systémové léčbě plus ablační radioterapii na všechny oligometastázy.<sup>40</sup> Výsledky byly prezentovány na konferenci American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2022. Při mediánu sledování 30 měsíců parametry přežití bez progresu a celkové přežití byly ekvivalentní bez přínosu ablační



radioterapie. Jinou klinickou situací je oligoprogrese, u které hodnotila úlohu SBRT studie CURB. Přínos radioterapie pro přežití bez progresu byl zjištěn u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic, nikoli u žen s karcinomem prsu.<sup>41</sup> Ačkoli tyto údaje neprokazují přínos SBRT u pacientek s oligometastatickým onemocněním, je tato populace velmi heterogenní a je nutné do budoucna identifikovat specifické podskupiny, které mohou z SBRT oligometastáz profitovat. V klinické praxi je nutné zvažovat radioterapii s ohledem na histologii, celkovou nádorovou nálož, lokalizaci oligometastáz a souvisejících symptomů, rizika progresu,

dosavadní systémovou odpověď a možnosti další systémové léčby.<sup>42</sup>

## ZÁVĚR

Radioterapie pacientek s karcinomem prsu zůstává náročnou a rychle se měnící metodou léčby. Nová data z randomizovaných studií podporují využívání akcelerovaných režimů, které zkracují dobu adjuvantní radioterapie. Hypofrakcionovanou radioterapii je výhodné použít prakticky ve všech klinických situacích v případě indikace adjuvantní radioterapie. Ozáření lůžka nádoru jako boost k ozáření celého prsu dále snižuje riziko lokální recidivy. Naopak u nízké rizikové skupiny pacien-

tek může být indikováno pouze ozáření lůžka nádoru. O úplném vynechání radioterapie můžeme přemýšlet také u nízké rizikových starších pacientek. V případě postižení lymfatických uzlin vychází indikace regionální radioterapie nejen z histopatologického nálezu, ale je možné využít i genomických testů. A v neposlední řadě má radioterapie své místo i u metastazujícího onemocnění nejen jako paliativní léčba, ale také v podobě stereotaktické radioterapie jako léčba s ablativním potenciálem.

Společným jmenovatelem radioterapie karcinomu prsu je používání moderních technik, které snižují pravděpodobnost vzniku zejména pozdní kardiální toxicity.

## LITERATURA

- Clarke M, Collins R, Darby S, 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;366:2087–2106.
- Darby S, McGale P, Correa C, et al.; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 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 Lond Engl* 2011;378:1707–1716.
- Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: Ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III Trial 10853 – a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol*;2006;24:3381–3387.
- Cutulli B, Bernier J, Poortmans P. Radiotherapy in DCIS, an underestimated benefit? *Radiother Oncol* 2014;112:1–8.
- Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in early breast cancer. *N Engl J Med* 2023;388:585–594.
- Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013;14:1086–1094.
- Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362:513–520.
- Owen JR, Ashton A, Bliss JM, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2006;7:467–471.
- Valle LF, Agarwal S, Bickel KE, et al. Hypofractionated whole breast radiotherapy in breast conservation for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 2017;162:409–417.
- 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;38:3615–3625.
- Chua BH, Link EK, Kunkler IH, et al. Radiation doses and fractionation schedules in non-low-risk ductal carcinoma in situ in the breast (BIG 3-07/TROG 07.01): a randomised, factorial, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2022;400:431–440.
- Smith BD, Bellon JR, Freedman G, et al. Radiation therapy for the whole breast: an American society for radiation oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2018;8:145–152.
- Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395:1613–1626.
- Meattini I, Becherini C, Boersma L, et al. European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. *Lancet Oncol* 2022;23:e21–e31.
- Ratosa I, Chirila ME, Steinacher M, et al. Hypofractionated radiation therapy for breast cancer: preferences amongst radiation oncologists in Europe: results from an international survey. *Radiother Oncol* 2021;155:17–26.
- Zhong T, Hu J, Bagher S, et al. A comparison of psychological response, body image, sexuality, and quality of life between immediate and delayed autologous tissue breast reconstruction: a prospective long-term outcome study. *Plast Reconstr Surg* 2016;138:772–780.
- Ho AY, Hu ZI, Mehrara BJ, Wilkins EG. Radiotherapy in the setting of breast reconstruction: types, techniques, and timing. *Lancet Oncol* 2017;18:e742–753.
- Vrieling C, van Werkhoven E, Maingon P, et al. Prognostic factors for local control in breast cancer after long-term follow-up in the EORTC boost vs no boost trial: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3:42–48.
- Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, noninferiority phase 3 trial. *The Lancet* 2010;376:91–102.
- Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1269–1277.
- Correa C, Harris EE, Leonard MC, et al. Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an ASTRO evidence based consensus statement. *Pract Radiat Oncol* 2017;7:73–79.

22. Meattini I, Marrazzo L, Saieva C, et al. Accelerated partial-breast irradiation compared with whole-breast irradiation for early breast cancer: long-term results of the randomized phase III APBI-IMRT-Florence trial. *J Clin Oncol* 2020;38:4175–4183.
23. Haviland JS, Mannino M, Griffin C, et al. Late normal tissue effects in the arm and shoulder following lymphatic radiotherapy: results from the UK START (Standardisation of Breast Radiotherapy) trials. *Radiother Oncol* 2018;126:155–162.
24. Wang SL, Fang H, Song YW, et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patient with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:352–360.
25. Poortmans P, Collette S, Kirkove C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373:317–327.
26. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373:307–316.
27. Canadian Cancer Trials Group. TAILOR RT: a randomized trial of regional radiotherapy in biomarker low-risk node positive and T3N0 breast cancer [online]. Dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03488693> (2022, accessed June 2022)
28. 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;15:1303–1310.
29. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:599–609.
30. 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;43:672–679.
31. Speers C, Pierce LJ. Molecular signatures of radiation response in breast cancer: towards personalized decision-making in radiation treatment. *Int J Breast Cancer* 2017;2017:1–7.
32. Piroth MD, Krug D, Sedlmayer F, et al. Post-neoadjuvant treatment with capecitabine and trastuzumab emtansine in breast cancer patients—sequentially, or better simultaneously? *Strahlenther Onkol* 2021;197:1–7.
33. Chang JS, Chang JH, Kim N, et al. Intensity modulated radiotherapy and volumetric modulated arc therapy in the treatment of breast cancer: an updated review. *J Breast Cancer* 2022;25:349–365.
34. Kim N, Chang JS, Shah C, et al. Hypofractionated volumetric-modulated arc therapy for breast cancer: a propensity-score-weighted comparison of radiation-related toxicity. *Int J Cancer* 2021;149:149–157.
35. Wang SL, Fang H, Hu C, et al. Hypofractionated versus conventional fractionated radiotherapy after breast-conserving surgery in the modern treatment era: a multicenter, randomized controlled trial from China. *J Clin Oncol* 2020;38:3604–3614.
36. Mathieu D, Bedwani S, Mascolo-Fortin J, et al. Cardiac sparing with personalized treatment planning for early-stage left breast cancer. *Cureus* 2020;12:e7247.
37. Bergom C, Currey A, Desai N, et al. Deep inspiration breath hold: Techniques and advantages for cardiac sparing during breast cancer irradiation. *Front Oncol* 2018;8:87.
38. Milano MT, Katz AW, Zhang H, et al. Oligometastatic breast cancer treated with hypofractionated stereotactic radiotherapy: some patients survive longer than a decade. *Radiother Oncol* 2019;131:45–51.
39. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet* 2019;393:2051–2058.
40. Chmura SJ, Winter KA, Al-Hallaq HA, et al. NRG-BR002: a phase IIR/III trial of standard of care therapy with or without stereotactic body radiotherapy (SBRT) and/or surgical ablation for newly oligometastatic breast cancer (NCT02364557). *J Clin Oncol* 2019;37:TPS1117–TPS1117.
41. Tsai CJ, Yang JT, Guttmann DM, et al. Consolidative use of radiotherapy to block (CURB) oligoprogression – interim analysis of the first randomized study of stereotactic body radiotherapy in patients with oligoprogressive metastatic cancers of the lung and breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;111:1325–1326.
42. Wu TC, McCloskey SA. Established and new horizons in radiotherapy for breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2023;15:1–14.