

Τα ΝΕΑ της ΕΧΕΜ



Ελληνική Χειρουργική
Εταιρεία Μαστού
Hellenic Society of Breast Surgeons

ΤΕΥΧΟΣ 18

ΜΑΡΤΙΟΣ-ΑΠΡΙΛΙΟΣ

2022

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος

Βασίλειος Βενιζέλος

Αντιπρόεδρος

Μιχαήλ Κοντός

Γεν. Γραμματέας

Κορνηλία Αναστασάκου

Ταμίας

Ελευθερία Ιγνατιάδου

Μέλη

Ιωάννης Νατσιόπουλος

Θεόδωρος Κοντούλης

Σοφοκλής Λανίτης

Τα ΝΕΑ της
ΕΧΕΜ

Διανέμεται δωρεάν

Ιδιοκτησία

Ελληνική Χειρουργική

Εταιρεία Μαστού

Εκδότης

Β. Βενιζέλος

Υπεύθυνοι Σύνταξης

Κ. Αναστασάκου, Δ. Κορωνάρχη

Συντακτική Επιτροπή

Α. Παννοπούλου, Θ. Κοντούλης,

Σ. Λανίτης, Α. Μανίκα, Ι. Νατσιόπουλος,

Μ. Σταθουλοπούλου, Β. Σταφυλά,

Ε. Φαλιάκου



Αγαπητά μέλη,
Με μεγάλη χαρά
σας παρουσιάζω
το δεύτερο τεύ-
χος του Ηλεκτρο-
νικού μας Περι-
οδικού για το 2022

όπως πάντα με
πολύ ενδιαφέροντα θέματα από
αξιόλογους συναδέλφους τους
οποίους ευχαριστούμε πολύ. Στο
διάστημα που μεσολάβησε και
επιτέλους με την προοπτική η
Πανδημία να σταματήσει πλέον
να μας ταλαιπωρεί, πραγματο-
ποιήθηκαν αρκετές δράσεις με
πολύ μεγάλη επιτυχία. Για πρώ-
τη φορά, σε συνεργασία με την
Ελληνική Χειρουργική Εταιρεία,
διοργανώσαμε ένα εκπαιδευτι-
κό σεμινάριο με θέμα: "Σεμινά-
ριο Παθήσεων Μαστού Hand's
-on Course" στις 25-26 Φεβρου-
αρίου 2022. Συγχαρητήρια στον
Υπεύθυνο αυτού του σεμιναρί-
ου κ Κοντό. Στη συνέχεια, στις
4 Ιουνίου, παρουσιάσαμε ένα
εξαιρετικό, μαραθώνιο Webinar
με θέμα «Ογκολογικό Συμβούλιο
με ζωντανή ψηφοφορία από το

κοινό» που έτυχε μεγάλης απο-
δοχής από όσους το παρακολού-
θησαν και κατά γενική ομολογία
ήταν πολύ επιτυχημένο. Συγχα-
ρητήρια στους βασικούς υπεύ-
θυνους και οργανωτές, τον κ.
Λανίτη και τον κ. Νατσιόπουλο
για την προσπάθεια και το χρόνο
που αφιέρωσαν.

Με μεγάλη χαρά θα ήθελα επί-
σης να σας ενημερώσω ότι φέ-
τος, μετά από δυο χρόνια, θα
πραγματοποιηθεί στις 18-20
Νοεμβρίου, το Πανελλήνιο Συ-
νέδριο της ΕΧΕΜ με φυσική πα-
ρουσία, ένα συνέδριο που θεω-
ρώ ότι θα μας αποζημιώσει για
όλες τις προηγούμενες χρονιές
που δεν έγινε λόγω της Πανδη-
μίας. Θέλω να ευχηθώ ολόψυχα
σε όλους, να έχετε ένα όμορφο
και ξεκούραστο καλοκαίρι, πά-
ντα με προσοχή διότι ο κίνδυνος
της Πανδημίας δεν έχει παρέλ-
θει οριστικά και σύντομα να ξα-
ναβρεθούμε με πολλές και ενδι-
αφέρουσες δράσεις!

Με φιλικούς χαιρετισμούς
Βασίλης Βενιζέλος

Περιεχόμενα	Θέμα	Σελ.	Θέμα	Σελ.
	Χαιρετισμός από τους Υπευθύνους Σύνταξης, Κορνηλία Αναστασάκου, Δημήτριο Κορωνάρχη.....	2	Σύγχρονοι και μετάχρονοι καρκίνοι σε ασθενείς με καρκίνο μαστού	7
	Εφαρμογή της τεχνητής νοημοσύνης στην διάγνωση των παθήσεων του μαστού	3	Σύγχρονη ακτινοθεραπευτική προσέγγιση στον καρκίνο του μαστού	12



a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann. Oncol.* 2021, 32, 994–1004.

6. Schmid, P.; Cortes, J.; Pusztai, L.; McArthur, H.; Kümmel, S.; Bergh, J.; Denkert, C.; Park, Y.H.; Hui, R.; Harbeck,

N.; et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382, 810–821.

7. Litton, J.K.; Rugo, H.S.; Ettl, J.; Hurvitz, S.A.; Gonçalves, A.; Lee, K.H.; Fehrenbacher, L.; Yerushalmi, R.; Mina, L.A.; Martin, M.; et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N. Engl.*

J. Med. 2018, 379, 753–763.

8. Bardia, A.; Hurvitz, S.A.; Tolane, S.M.; Loirat, D.; Punie, K.; Oliveira, M.; Brufsky, A.; Sardesai, S.D.; Kalinsky, K.; Zelnak, A.B.; et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.*



Σύγχρονη ακτινοθεραπευτική προσέγγιση στον καρκίνο του μαστού

Ιωάννης Γεωργακόπουλος

Ακτινοθεραπευτής Ογκολόγος, Επίκουρος Καθηγητής Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας Αρεταίειο Νοσοκομείο

Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια, τόσο η καλύτερη κατανόηση της βιολογίας του καρκίνου του μαστού όσο και η εφαρμογή αποτελεσματικότερων θεραπειών, έχουν οδηγήσει σε σαφέστερα καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα και πρόγνωση.

Στο πλαίσιο αυτό και η ακτινοθεραπεία, ακολουθώντας φυσικά και την εξέλιξη της τεχνολογίας, έχει να επιδείξει σημαντική πρόοδο. Η σημασία της ακτινοβολίας των επιχώριων λεμφαδένων, τα βραχύχρονα υποκλασματοποιημένα σχήματα θεραπείας, η επιταχυνόμενη μερική ακτινοβολία του μαστού και οι σύγχρονες τεχνικές με βέλτιστη απόδοση της ακτινοβολίας, έχουν οδηγήσει στη σύγχρονη εξατομικευμένη ακτινοθεραπευτική προσέγγιση στον καρκίνο του μαστού.

Ακτινοβολία επιχώριων λεμφαδένων

Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας των επιχώριων λεμφαδένων σε περίπτωση θετικής λεμφαδενικής νόσου μετά από χειρουργείο, αποτέλεσε αντικείμενο συζήτησης και έρευνας εδώ και πολλές δεκαετίες. Είτε μετά από συντηρητικό χειρουργείο είτε μετά από χειρουργείο μαστεκτομής,

πλήθος μελετών προσπάθησαν να καθορίσουν τον ρόλο της ακτινοβολίας των επιχώριων λεμφαδένων. Οι σημαντικές μετα-αναλύσεις της ομάδας ερευνητών του Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) έδειξαν ότι σε ασθενείς με λεμφαδενικό φορτίο νόσου, υπάρχει ξεκάθαρο όφελος στον τοπικό έλεγχο της νόσου, όφελος που μεταφραζόταν και σε θετικό αντίκτυπο στην επιβίωση στην περίπτωση ύπαρξης ικανού αριθμού (πλέον των 3) διηθημένων λεμφαδένων στο παρασκεύασμα.^{1,2} Η ίδια ομάδα ερευνητών το 2018 ανακοίνωσε τα αποτελέσματα και νεότερης μετα-ανάλυσης 14 μελετών με πάνω από 13000 ασθενείς, όπου φάνηκε ξεκάθαρο απόλυτο όφελος τόσο στον τοπικό έλεγχο όσο και στην επιβίωση (2.9 και 4% αντίστοιχα).³ Στο ίδιο ακριβώς συμπέρασμα καταλήγουν και άλλες τυχαίοποιημένες μελέτες και μετα-αναλύσεις αυτών, όπως η μετα-ανάλυση από τον Budach η οποία μάλιστα καταδεικνύει και επιπρόσθετα την σημασία της ακτινοβολίας και των λεμφαδένων της έσω μαστικής αλυσού.⁴

Όλα αυτά τα δεδομένα έχουν αναδείξει την σημασία, επί ενδείξεων της ακτινοβολίας των επιχώριων λεμφαδένων και έχουν διαμορφώσει τις σχετικές κα-

τευθυντήριες οδηγίες.

Ρόλος ακτινοθεραπείας μασχαλιαίων λεμφαδένων, επί θετικού φρουρού λεμφαδένα

Ακολουθώντας την αναμενόμενη αναστάτωση από την δημοσίευση της γνωστής ACOSOG Z0011 μελέτης, το 2014 ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης AMAROS.^{5,6} Σε αυτήν την επίσης πολύ γνωστή μελέτη, 1425 ασθενείς με T1 ή T2 νόσο τυχαίοποιήθηκαν μετά από ανεύρεση θετικού φρουρού λεμφαδένα, είτε σε περαιτέρω χειρουργείο μασχαλιαίου λεμφαδενικού καθαρισμού είτε σε ακτινοθεραπεία μασχαλιαίων λεμφαδένων. Μετά από ένα μέσο διάστημα παρακολούθησης 6 ετών, δεν υπήρχε καμία διαφορά στην ειδική για τη νόσο επιβίωση και στην συνολική επιβίωση, καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στον τοπικό έλεγχο, ενώ αντίθετα υπήρχε διαφορά με στατιστική σημαντικότητα στην εμφάνιση λεμφοειδήματος εις βάρος του χειρουργείου. Το 2017 δημοσιεύεται η μελέτη OTOASOR με παρόμοιο σχεδιασμό, τα αποτελέσματα της οποίας ήταν ταυτόσημα. Στην οκταετία δεν φάνηκε καμία διαφορά στον τοπικό έλεγχο, στην ειδική και στην συνολική επιβίωση



και οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ακτινοθεραπεία μετά από ανεύρεση θετικού φρουρού λεμφαδένα, δεν υπολείπεται του χειρουργικού λεμφαδενικού καθαρισμού.⁷ Τέλος, το 2019 η μελέτη AMAROS ανακοινώνει τα επικαιροποιημένα αποτελέσματά της στην δεκαετία. Στο σκέλος της λεμφαδενεκτομής υπήρχαν 7 περιπτώσεις υποτροπής σε λεμφαδένες, έναντι 11 στο σκέλος της ακτινοθεραπείας, με έναν σχετικό στιγμιαίο κίνδυνο (hazard ratio) της τάξης του 1.71 (CI95%: 0,67–4.39; $p = 0.365$). Δε φάνηκε επίσης, καμία διαφορά στην συνολική επιβίωση ενώ εξακολουθούσε να υπάρχει όφελος ως προς την εμφάνιση λεμφοειδήματος υπέρ της ακτινοθεραπείας (14.6% έναντι 29.4%, $p < 0.0001$).⁸

Μερική ακτινοβολήση μαστού

Δεδομένα από μεγάλες χειρουργικές σειρές καταδεικνύουν ότι η συντριπτική πλειονότητα των τοπικών υποτροπών μετά από χειρουργείο διατήρησης του μαστού, αφορούν στην περιοχή εγγύτατα της αρχικής εντόπισης της νόσου. Το 2002 ο Veronesi ανακοινώνει σχετικά, ότι τουλάχιστον το 80% των περιπτώσεων υποτροπής εντοπίζονται στην περιοχή της κοίτης του όγκου.⁹ Η γνώση αυτή, έδωσε το έναυσμα της ερευνητικής αξιολόγησης της μερικής έναντι της πλήρους ακτινοβολήσης του μαστού, προς αποφυγή και της πιθανής τοξικότητας αυτής. Ήδη από τις προηγούμενες δεκαετίες, υπήρχαν δεδομένα στη σχετική βιβλιογραφία, με αντικρουόμενα όμως αποτελέσματα αφού και κατόπιν μετα-αναλύσεων σχετικών μελετών, η μερική ακτινοβολήση, σχετιζόταν με μη αποδεκτά ποσοστά τοπικής υποτροπής θέτοντας το κρίσιμο ζήτημα της αυστηρής επιλογής ασθενών.

Το 2019 δημοσιεύονται ταυτόχρονα τα αποτελέσματα δύο μεγάλων προοπτικά τυχαιοποιημένων μελετών. Στην πρώτη από αυτές, ασθενείς με DCIS ή νόσο σταδίου I – II, τυχαιοποιήθηκαν είτε σε κλασική εξωτερική ακτινοθεραπεία εφ' ολοκλήρου του μαστού, είτε σε επιταχυνόμενη μερική ακτινοβολήση μαστού. Μετά από μέσο διάστημα παρακολούθησης δέκα ετών, το ποσοστό τοπικής

υποτροπής ήταν 4.6% για το σκέλος της μερικής ακτινοβολήσης έναντι 3.9% της κλασικής, με άριστο προφίλ τοξικότητας και για τα δύο σκέλη ασθενών(10). Αντίστοιχα, η πολυκεντρική μελέτη RAPID κατέδειξε παρόμοια αποτελέσματα με ταυτόσημα ποσοστά τοπικών υποτροπών και μάλιστα μείωση του ποσοστού οξείας τοξικότητας από την άποψη του ερυθήματος, για το σκέλος της μερικής ακτινοβολήσης.¹¹

Αυτές οι δύο μελέτες έχουν πλέον επαναφέρει στέρεα το ζήτημα της μερικής έναντι της ακτινοβολήσης όλου του μαστού και αποτελεί πλέον με βάσει και τις σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες βάσιμη θεραπευτική επιλογή σε αυστηρά επιλεγμένη κατηγορία ασθενών με χαμηλό κίνδυνο υποτροπής (pT1, pN0, R0, G1-2, HR+, ηλικία > 50, μη λοβιακό και χωρίς εκτεταμένο DCIS).

Υποκλασματοποιημένα σχήματα ακτινοθεραπείας

Η κλασική κλασματοποίηση στον καρκίνο του μαστού αναφέρεται σε 30 συνεδρίες ή κλάσματα ακτινοθεραπείας με ημερήσια δόση 2 Gy, έχοντας ως στόχο την απόδοση της θεραπευτικής επικουρικής δόσης των 60 Gy. Ήδη εδώ και τουλάχιστον δύο δεκαετίες είχαν εκπονηθεί καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες οι οποίες ανέλυσαν τον ρόλο της αύξησης της ημερήσιας δόσης ακτινοβολίας (της τάξης τυπικά των 2.7 Gy) με συνοδό μείωση του αριθμού των συνολικών κλασμάτων θεραπείας (19 ή 20 έναντι 30). Οι START μελέτες από τη Μ. Βρετανία με πιο πρόσφατη την START B μελέτη, έδειξαν ότι τα υποκλασματοποιημένα σχήματα θεραπείας είναι απολύτως ασφαλή, με τα ίδια ακριβώς θεραπευτικά αποτελέσματα με τα κλασικά παλιότερα σχήματα θεραπείας.¹² Αντίστοιχα και άλλες μελέτες, έχουν δημοσιεύσει τα αποτελέσματά τους και πλέον τα ώριμα αυτά δεδομένα, έχουν αλλάξει την ακτινοθεραπευτική προσέγγιση στον καρκίνο του μαστού, εφαρμόζοντας συντομότερα από την άποψη του συνολικού χρόνου διάρκειας, σχήματα ακτινοθεραπείας.

Τεχνικές διαμορφούμενης έντασης δόσης (Intensity Modulated Radiation

Therapy – IMRT) και τεχνικές ακτινοθεραπείας με ενεργό έλεγχο της αναπνοής (Active Breath Control – ABC)

Η εξέλιξη της τεχνολογίας και τα υπερσύγχρονα υπολογιστικά συστήματα που έχουμε πλέον στη διάθεσή μας, καθιστούν εφικτό τον άρτιο σχεδιασμό και απόδοση της ακτινοβολίας με στόχο την βέλτιστη θεραπευτική δόση στην περιοχή ενδιαφέροντος και την παράλληλα μικρή δόση στους υγείς ιστούς. Στο πλαίσιο αυτό ακριβώς, με τις τεχνικές διαμορφούμενης έντασης δόσης (IMRT), έχουμε τη δυνατότητα να βελτιστοποιήσουμε και να διαμορφώσουμε τη χορηγούμενη δόση ακτινοβολίας, με τέτοιο τρόπο ώστε η υψηλής έντασης ακτινοβολία να καλύπτει αυστηρά την περιοχή του μαστού, ενώ η χαμηλής έντασης μόνο, να διαχέεται στους υγείς ιστούς με συνέπεια την μείωση της τοξικότητας. Παράλληλα, η δυνατότητα καθημερινής απεικόνισης με αξονική τομογραφία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, δίνει τη δυνατότητα ελέγχου σε πραγματικό χρόνο της ορθής ακτινοβολήσης των ασθενών (ακτινοθεραπεία που καθοδηγείται από την απεικόνιση – Image Guided Radiation Therapy – IGRT).

Πλήθος συγκριτικών μελετών αυτών των σύγχρονων τεχνικών με τις παλαιότερες τεχνικές στον καρκίνο του μαστού, δείχνουν σαφέστατα την υπεροχή από την άποψη της μείωσης της τοξικότητας κυρίως από τον πνεύμονα και την καρδιά. Τόσο η δόση στο πνευμονικό παρέγχυμα όσο και η δόση στον καρδιακό μυ και κυρίως στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο περιορίζονται σημαντικά.¹³

Σε αυτό ακριβώς το πλαίσιο, η εισαγωγή στην κλινική πράξη ακόμη πιο εξελιγμένων τεχνικών όπως η ακτινοθεραπεία με ενεργό έλεγχο της αναπνοής (ABC), διασφαλίζουν την ακόμη πιο ασφαλή απόδοση της ακτινοβολίας για περιπτώσεις ακτινοθεραπείας αριστερού μαστού. Κατά τις τεχνικές αυτές, καθ' όλη τη διάρκεια της ημερήσιας θεραπείας, παρακολουθείται συνεχώς η αναπνοή της ασθενούς. Η απόδοση της θεραπείας γίνεται μόνο κατά τη διάρκεια βαθιάς εισπνοής και κατά συνέπεια επιτυγχάνεται η απομάκρυνση του θωρακικού κλωβού

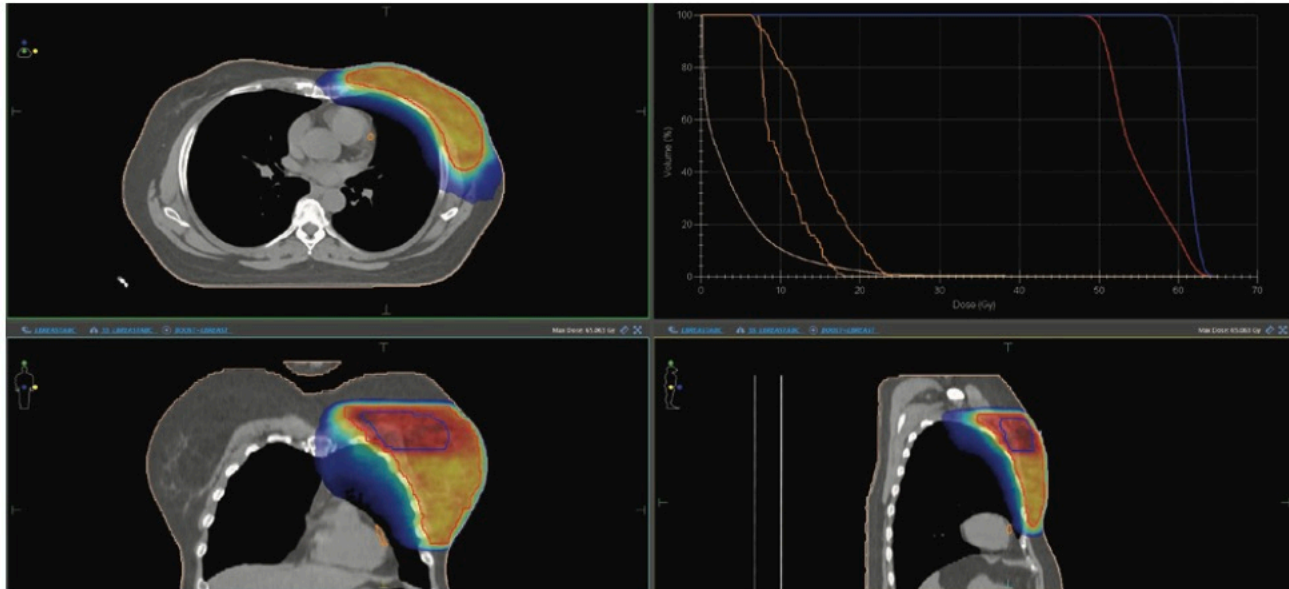
και κατ' επέκταση του μαστού από την καρδιά ενώ παράλληλα περιορίζεται η κινητικότητα του πνευμονικού παρεγχύματος (Εικ 1). Μελέτες αποτελεσματικότητας της τεχνικής αυτής καταδεικνύουν την απειροελάχιστη δόση ακτινοβολίας στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο και στην

καρδιά, περιορίζοντας τη δυνητικά σημαντική απώτερη τοξικότητα της ακτινοθεραπείας.¹⁴

Συμπεράσματα

Η καλύτερη κατανόηση της ραδιοβιολογίας της νόσου, η εξέλιξη της τεχνολογί-

ας, τα αποτελέσματα πλήθους τυχαιοποιημένων μελετών, διαμορφώνουν το πλαίσιο της ακτινοθεραπευτικής προσέγγισης στον καρκίνο του μαστού, έχοντας πλέον ήδη φτάσει στην εξατομικευμένη ακτινοθεραπεία ακριβείας.



Εικόνα 1

Ασθενής με ιστορικό χειρουργηθέντος Ca αριστερού μαστού. Ακτινοθεραπεία με τεχνική διαμορφούμενης έντασης δέσμης με καθημερινή απεικόνιση κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ενεργό έλεγχο αναπνοής (IMRT/IGRT – ABC). Βέλτιστη κάλυψη δόσης ακτινοβολίας μαστού και χειρουργικής κοιλότητας (κίτρινη και κόκκινη απόχρωση δόσης ακτινοβολίας αντίστοιχα). Απειροελάχιστη επιβάρυνση πνεύμονος (μπλε απόχρωση δόσης), καρδιάς και πρόσθιου κατιόντος κλάδου (πορτοκαλί χρώμα).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 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 randomized trials. *Lancet*. 2011 Nov 12;378(9804):1707-16.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomized trials. *Lancet* 2014; 383: 2127–35
3. Dodwell D, Taylor C, McGale P, et al. Abstract GS4-02: Regional lymph node irradiation in early stage breast cancer: An EBCTCG meta-analysis of 13,000 women in 14 trials 2019.
4. Budach W, Kammers K, Boelke E, et al. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol*. 2013 Nov 14;8:267.
5. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman 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(6):569–575.
6. 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: 1303–10.
7. Savolt A, Peley G, Polgar 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;43:672–9.
8. Rutgers E, Donker M, Poncet C, et al. Abstract GS4-01: Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: 10 year follow up results of the EORTC AMAROS trial (EORTC 10981/22023). *Cancer Research* 2019;79:GS4-01-GS4
9. Veronesi U, Cascinelli N, Marianni L, et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized



Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1227-1232

10. Vicini FA, Cecchini RS, White JR, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet* 2019;14;394(10215):2155–64.

11. Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation

after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 2165–72.

12. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9618):1098-107.

13. Jagsi R, Griffith KA, Moran JM, et al. Comparative Effectiveness Analysis of

3D-Conformal Radiation Therapy Versus Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) in a Prospective Multicenter Cohort of Patients With Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022 Mar 1;112(3):643-653.

14. Eldredge-Hindy H, Lockamy V, Crawford A, et al. Active Breathing Coordinator reduces radiation dose to the heart and preserves local control in patients with left breast cancer: report of a prospective trial. *Practical Radiation Oncology* 2015, 5(1), 4–10.