

บทบาทของรังสีรักษาในการรักษาโรคมะเร็งเต้านม

ศรัชัย ครุสันธิ์

ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันแล้วว่าในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมนั้น รังสีรักษามีบทบาทในการเพิ่มความสามารในการควบคุมโรคมะเร็งเต้านมได้ดีขึ้น

โดยบทบาทของรังสีรักษาอาจแบ่งได้ดังนี้

1. Post-operative radiotherapy:

1.1 Postmastectomy Radiotherapy

1.2 Post-operative radiotherapy in conservative breast surgery

1.3 Post-operative radiotherapy in Ductal carcinoma in situ

2. Pre-operative radiotherapy in locally advance breast cancer.

3. Palliative radiotherapy.

4. Ovarian castration.

1. Postoperative radiotherapy

1.1 Postmastectomy Radiotherapy

ผู้ป่วยในกลุ่มที่สามารถผ่าตัดได้ การผ่าตัดด้วยวิธี modified radical mastectomy ถือว่าเป็นการรักษามาตรฐาน แต่พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการของโรคในระยะ T stage และ N stage ที่สูงจะเกิดอุบัติการณ์การกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (locoregional recurrence) เพิ่มสูงขึ้นโดยตำแหน่งที่มักพบการกลับเป็นซ้ำของตัวโรคคือ บริเวณ chest wall และ supraclavicular lymph node ซึ่งนอกจาก จะทำให้ไม่สามารถควบคุมโรคได้แล้วยังทำให้เกิดอาการทุกข์ทรมานแก่ผู้ป่วยอันเนื่องจากอาการต่างๆ เช่น pain, ulcer, discharge, bleeding ทำให้ผู้ป่วยใช้ชีวิตประจำวันด้วยความยากลำบาก

การให้ Postmastectomy Radiotherapy นั้นสามารถลดอุบัติการณ์การกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ได้ดีในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง (high risk)¹⁻⁸

ข้อบ่งชี้ของการฉายรังสีมีดังนี้

1. T3 or T4 Tumor
2. Positive surgical margin
3. Close (< 1mm.) surgical margin
4. Pectoral fascia involvement
5. Positive axillary lymph node > 4 nodes

6. Positive axillary lymph node 1-3 nodes with inadequate axillary dissection (Consider)

7. Extracapsular extension

สำหรับในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะโรค T2 N0 M0 มีบางการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยง (อาทิเช่น ขนาดก้อนมากกว่า 2 cm., มีภาวะ lymphovascular invasion, positive or close surgical margin, อายุไม่เกิน 50 ปี, ไม่ได้ systemic treatment) โดยพบว่ายังมีปัจจัยเสี่ยงมาก ก็ยังจะพบอัตราความเสี่ยงที่จะเกิดการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ของโรคมะเร็งเต้านม ซึ่งผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีแนวโน้มจะได้ประโยชน์จากการรักษา Postmastectomy Radiotherapy)⁹

1.2 Post-operative radiotherapy in conservative breast surgery

การผ่าตัดแบบสงวนเต้านมมีบทบาทและเป็นที่ยอมรับมากขึ้นในปัจจุบันเพราะนอกจากจะควบคุมโรคได้ผลดีแล้วยังสามารถคงความสวยงามให้แก่ผู้ป่วยได้โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะต้นและมีขนาดของก้อนมะเร็งไม่ใหญ่เกินไปนัก โดยมีการศึกษาพบว่าการรักษาด้วยการผ่าตัดชนิด Breast conserving surgery ร่วมกับการให้ radiotherapy สามารถช่วยลดอุบัติการณ์การกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ได้ดีกว่าการทำ breast conserving surgery เพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และให้ผลการรักษาเทียบเท่าการทำ Mastectomy¹⁰⁻¹⁴

1.3 Post-operative radiotherapy in Ductal carcinoma in situ

การผ่าตัด mastectomy จัดว่าเป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยที่เป็น ductal carcinoma in situ แต่ในปัจจุบันการผ่าตัดแบบ breast conserving surgery เป็นที่ยอมรับมากขึ้น แต่พบว่าการผ่าตัดแบบ breast conserving surgery เพียงอย่างเดียวโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น high grade DCIS, positive margin ร่วมกับมีภาวะ comedonecrosis จะพบว่ามีอุบัติการณ์การกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่สูง ซึ่งการฉายรังสีหลังการผ่าตัดจะช่วยลดอุบัติการณ์การกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁵⁻¹⁷

ระยะเวลาที่เหมาะสมต่อการเริ่มฉายรังสี

โดยปกติทั่วไปภายหลังการผ่าตัด จะเริ่มให้การรักษา



ด้วยรังสีภายใน 2-8 สัปดาห์ แต่ถ้าในรายที่ผล pathology เป็น negative margin และได้รับยาเคมีบำบัดร่วมด้วยสามารถเริ่มการรักษาด้วยรังสีหลังจากได้ยาเคมีครบแล้วก็ได้

2. Pre-operative radiotherapy in locally advance breast cancer.

ในกลุ่มผู้ป่วยที่อยู่ในระยะ Locally advance breast cancer การรักษาในปัจจุบันจะให้ เป็น Multi modality ซึ่งจะเริ่มการรักษาโดยให้ Neoadjuvant Chemotherapy แล้วตามด้วยการผ่าตัดและการฉายรังสี แต่ในบางรายที่ได้รับ Neoadjuvant Chemotherapy ไปแล้วปรากฏว่าตัวโรคตอบสนองต่อยาเคมีไม่ดีเท่าที่ควรและประเมินแล้วว่าไม่สามารถตัดได้ แพทย์ที่ให้การรักษาอาจพิจารณาการฉายรังสีเป็น Pre-operative radiotherapy ได้^{18,19}

3. Palliative radiotherapy.

จุดมุ่งหวังของการรักษาในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของตัวโรคนั้นเพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ลดอาการอันไม่พึงประสงค์ของตัวโรคซึ่งการรักษาด้วยรังสีรักษาให้ประสิทธิภาพของการรักษาที่ดี โดยมีบทบาท²⁰ อาทิเช่น

3.1 ภาวะโรคเมะเร็งกระจายมายังสมองนิยมฉายรังสีแบบ Whole brain radiotherapy แต่ถาดำแหน่งรอยโรคในหัวสมองมีจำนวนไม่มากเกินไป 3 ตำแหน่งและขนาดไม่ใหญ่นักแพทย์รังสีรักษาอาจพิจารณาให้รังสีปริมาณสูงเพิ่มเติม (Local boost) สำหรับในกรณีที่มีรอยโรคเพียงตำแหน่งเดียว หากประเมินแล้วว่าสามารถผ่าตัดได้อาจพิจารณาทำการผ่าตัดแล้วตามด้วยการฉายรังสี

3.2 ภาวะ superior vena cava obstruction การรักษาโดยใช้รังสีรักษาจัดเป็นการรักษาที่ให้ผลการรักษาที่ดีและปลอดภัย

3.3 กรณีที่เมะเร็งกระจายมายังกระดูกจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวดทุกข์ทรมานมาก การฉายรังสีสามารถลดอาการปวดให้ผู้ป่วยได้ดีในผู้ป่วยที่มีการกระจายมายังกระดูกที่ทำหน้าที่รับน้ำหนักเช่นกระดูกสันหลังหรือกระดูกเชิงกราน การฉายรังสีนอกจากจะช่วยบรรเทาอาการปวดแล้วยังช่วยป้องกันการเกิดกระดูกหักอีกด้วย

3.4 รายที่เกิดการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (Local recurrence) การรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะพิจารณาแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ การผ่าตัดแบบ mastectomy หรือ breast conserving surgery ในรายที่ทำ mastectomy มาก่อน ถ้าประเมินแล้วว่าสามารถผ่าตัดได้ ก็ควรได้รับการผ่าตัดก่อนและตามด้วยการฉายรังสีในรายที่ไม่เคยได้รับการฉายรังสีมาก่อน แต่ถ้าในรายที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือเคยได้รับการฉาย

รังสีมาก่อนแล้ว ถ้าประเมินแล้วว่าการฉายรังสีนั้นได้ประโยชน์ ก็ควรพิจารณาฉายรังสีในผู้ป่วยรายนี้

4. Ovarian castration.

การฉายรังสีเพื่อหยุดการทำงานของรังไข่เป็นวิธีที่ประหยัดและสะดวกผู้ป่วยไม่ต้องรับการผ่าตัด โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี hormone receptor positive, premenopause ปริมาณรังสีที่ใช้คือ 20 gray ใน 5 ครั้งก็จะสามารถหยุดการทำงานของรังไข่ได้

ตำแหน่งที่พิจารณาเพื่อฉายรังสี

ตำแหน่งของการฉายรังสีจะพิจารณาโดยแพทย์รังสีรักษา ซึ่งอาศัยข้อมูลต่างๆ อาทิ ผล pathology ระยะโรคของผู้ป่วย มาประกอบการตัดสินใจวางแผนการรักษา²¹ โดยมีตำแหน่งต่างๆดังนี้

1. Chest wall หรือ Intact breast
2. Supraclavicular lymph node
3. Internal mammary lymph node
4. Axillary lymph node.

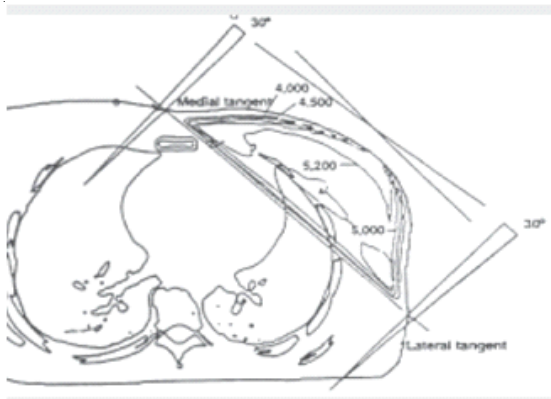
1. Chest wall หรือ Intact breast

ใช้ในผู้ป่วยหลังการผ่าตัด Mastectomy ที่มีความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำที่ chest wall สูง หรือในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ breast conserving surgery ทุกราย โดยสามารถใช้ conventional technique คือ medial and lateral tangential technique (รูปที่ 1) หรือ advance technique อาทิเช่น 3D-CRT, IMRT (การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม) ทั้งแบบ forward และ inverse planning

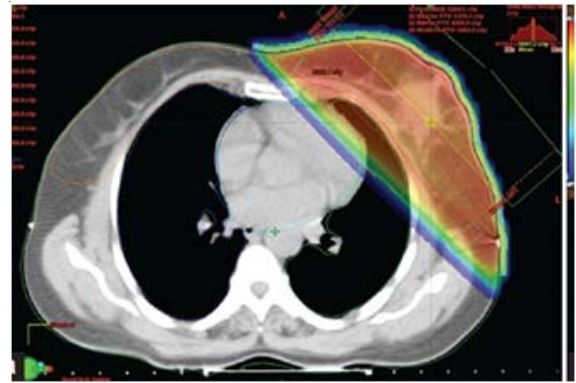
ในปัจจุบันการผ่าตัด Breast conserving therapy เป็นที่นิยมมากขึ้นเพราะนอกจากจะให้ผลการรักษาจะเทียบเท่า mastectomy แล้ว ยังให้ผลดีในแง่ความสวยงามด้วย แต่พบว่าเทคนิคการฉายรังสีแบบ conventional technique แบบเดิมมักจะพบปัญหาการกระจายตัวของรังสีไม่สม่ำเสมอ อาจพบบางตำแหน่งในตัวเต้านมได้รับปริมาณรังสีมากเกินไป ความจำเป็น ทำให้ผลทางด้าน cosmetic outcome ต่ำกว่าที่ควรจะเป็น จึงได้มีการพัฒนาเทคนิคการฉายรังสี โดยหน่วยรังสีซึ่งหน่วยรังสีรักษา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ได้นำเทคนิคการฉายรังสีแบบ forward planning IMRT (รูปที่ 2) มาใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ breast conserving surgery โดยมุ่งหวังผลการรักษาในแง่ cosmetic outcome ที่ดีขึ้น²²⁻²⁴

Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI)

คือ การฉายรังสีที่เต้านมเพียงบางส่วนโดยมีข้อดีในแง่ที่



รูปที่ 1 แสดงการฉายรังสีแบบ Conventional technique.



รูปที่ 2 แสดงการฉายรังสีแบบ Forward planning IMRT technique.



รูปที่ 3 Balloon base applicator brachytherapy (MammoSite)

ใช้เวลาในการรักษาสั้น ลดปริมาณรังสีที่ไม่จำเป็นในส่วนของเต้านมที่ไม่มีรอยโรครวมถึงอวัยวะข้างเคียงมุ่งหวังให้ผลการรักษาในแง่ Cosmetic outcome ที่ดีขึ้น แต่ก็มีความเสี่ยงที่อาจมีรอยโรคไม่ได้รับรังสีซึ่งเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ของโรค โดยปัจจุบันจะพิจารณาในผู้ป่วยที่ **Low risk** (ตารางที่ 1) โดยเทคนิคของการรักษาแบบ APBI มีหลายเทคนิค เช่น Intraoperative radiation (eg: Intra beam), Multi channels interstitial brachytherapy, Balloon base applicator brachytherapy (eg: MammoSite) รวมถึง external beam radiotherapy โดยผลการรักษายังคงจำกัดอยู่ใน Clinical Trial²⁵⁻²⁷

Hypofractionation radiotherapy in breast cancer

ตามปกติมาตรฐานการฉายรังสีจะฉายรังสีวันละ 2 Gy/วัน 5 วัน/สัปดาห์ โดยได้รับรังสีรวม 45-50 Gy (25 fraction) แต่ได้มีการศึกษาการฉายรังสีแบบ Hypofraction

(ปริมาณรังสี>2Gy/วัน) โดยฉายวันละ 2.66 Gy/ วัน โดยให้ปริมาณรังสีรวม 40 Gy- 42.5 Gy (15-16 fraction) ในผู้ป่วยมะเร็งระยะต้นซึ่งทำให้ระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาลดลง สร้างความสะดวกให้แก่ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องมาโรงพยาบาลหลายครั้ง โดยพบว่าให้ผลการรักษาในแง่การควบคุมโรคไม่แตกต่างกับการฉายรังสีแบบมาตรฐานเดิมและมีแนวโน้มว่าจะให้ cosmetic outcome ที่ดีกว่า²⁸⁻³¹

2. Supraclavicular lymph node

เป็นการฉายรังสีเพื่อควบคุมต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ในบริเวณ Supra และ infra clavicle

3. Internal mammary lymph node

ปัจจุบันการฉายรังสีที่ Internal mammary lymph node จะฉายเมื่อมี pathological lymph node positive หรือมี clinical บ่งชี้ว่ามีการกระจายของตัวโรคไปที่ Internal mammary lymph node หรืออาจขึ้นกับการพิจารณาของแพทย์รังสีรักษา

4. Axillary lymph node.

จะพิจารณาฉายในกรณีที่ผ่าตัดนำต่อมน้ำเหลืองออกมาไม่เพียงพอ(< 10 nodes) มีภาวะ extracapsular extension จากผล pathology หรือจากการตรวจร่างกายพบ fixed or matted axillary nodes

ภาวะแทรกซ้อนของการฉายรังสี

ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาด้วยรังสีแบ่งได้เป็น Acute และ Late complications โดยที่พบได้บ่อยในช่วง Acute complications เช่น Dry desquamation, wet desquamation, erythema ส่วนในช่วง Late complication ที่พบได้ เช่น fibrosis, telangiectasia, lymphedema ของแขนขาที่ผ่าตัด ภาวะแทรกซ้อนอื่นๆเช่น brachial plexopathy, pneumoni-



ตารางที่ 1 ลักษณะของผู้ป่วยที่เหมาะสมในการพิจารณาให้การรักษาแบบ APBI

Factor	Criterion
Patient factors	
Age	≥60 y
BRCA1/2 mutation	Not present
Pathologic factors	
Tumor size	≤2 cm*
T stage	T1
Margins	Negative by at least 2 mm
Grade	Any
LVSI	No [†]
ER status	Positive
Multicentricity	Unicentric only
Multifocality	Clinically unifocal with total size ≤2.0 cm [‡]
Histology	
Pure DCIS	Not allowed
EIC	Not allowed
Associated LCIS	Allowed
Nodal factors	
N stage	pN0 (i ⁻ , i ⁺)
Nodal surgery	SN Bx or ALND
Treatment factors	
Neoadjuvant therapy	Not allowed

Abbreviations: APBI = accelerated partial-breast irradiation; LVSI = lymph-vascular space invasion; ER = estrogen receptor; DCIS = ductal carcinoma *in situ*; EIC = extensive intraductal component; LCIS = lobular carcinoma *in situ*; SN Bx = sentinel lymph node biopsy; ALND = axillary lymph node dissection.

tis, rib fracture, cardiac toxicity (กรณีเป็นโรคที่เต้านมข้างซ้าย) จัดว่าพบได้น้อย

Reference

- 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;337:949-955.
- 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;17:1689-1700.
- Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial. *Lancet* 1999;353:1641-1648.
- Whelan TJ, Julian J, Wright J, et al. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:1220-1229.
- 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;18:2817-2827.
- Taghian A, Jeong JH, Mamounas E, et al. Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2004;22(21):4247-4254.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. 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.
- Truong PT, Woodward WA, Thames HD, Ragaz J, Olivetto IA, Buchholz TA. The ratio of positive to excised nodes identifies high-risk subsets and reduces inter-institutional differences in locoregional recurrence risk estimates in breast cancer patients with 1-3 positive nodes: an analysis of



- prospective data from British Columbia and the M. D. Anderson Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(1):59-65.
9. Rita Abi-Raad, Rimoun Boutrus, Rui Wang, Et Al. Patterns And Risk Factors Of Locoregional Recurrence In T1-T2 Node Negative Breast Cancer Patients Treated With Mastectomy: Implications For Postmastectomy Radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2011; 81(3):151-7.
 10. 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* 1998; 88: 1659-1664.
 11. 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(8):2326-2333.
 12. Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European organization for research and treatment of cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1143-1150.
 13. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twentyyear follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-1241.
 14. Fyles AW, McCreedy DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early stage breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:963-970.
 15. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breast conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomized phase III trial 10853. *Lancet* 2000;353:528-533.
 16. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2003;186:337-343.
 17. Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD000563.
 18. Sheldon T, Hayes DF, Cady B, Parker L, et al. Primary radiation therapy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 1984; 60: 1219-1225.
 19. Perez CA, Graham ML, Taylor ME, et al. Management of Locally advanced Carcinoma of the Breast: I. Non-Inflammatory. *Cancer* 1994; 74: 453-465.
 20. David H.A. Nguyen, Pauline T. Truong, Cheryl Alexander, et al. Can Locoregional Treatment of the Primary Tumor Improve Outcomes for Women With Stage IV Breast Cancer at Diagnosis?. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2012;84(1): 39-45.
 21. Kaija H, Maunu P. Tangential breast irradiation with or without internal mammary chain irradiation. Results of a randomized trial. *Radiother Oncol* 1995; 36: 172-176.
 22. Donovan E, Bleakley N, Denholm E, et al. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiother Oncol* 2007;82: 254-264.
 23. Jean-Philippe Pignol, Ivo Olivetto, Eileen Rakovitch, et al. A Multicenter Randomized Trial of Breast Intensity-Modulated Radiation Therapy to Reduce Acute Radiation Dermatitis. *J Clin Oncol* 2008; 269(13): 2085-2092.
 24. Gillian C. Barnett, Jennifer S. Wilkinson, Anne M. Moody, et al. Randomized Controlled Trial of Forward-Planned Intensity Modulated Radiotherapy for Early Breast Cancer: Interim Results at 2 Years. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys* 2012;82(2): 715-723.
 25. Benjamin D. Smith, Douglas W. Arthur, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation Consensus Statement from the American Society for Radiation Oncology (Astro). *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2009;74(4): 987-1001.
 26. Csaba Polgar, Erik Van Limbergen b, Richard Potter, Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: Recommendations of the Groupe Europeen deCurietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiotherapy and Oncology* 2010;94: 264-273.
 27. Chirag Shas, Frank visini, et al. The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial breast irradiation. *Brachytherapy* 2013;12:267-277.
 28. START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 331-41.
 29. START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial. *Lancet* 2008;371: 1098-107.
 30. Benjamin D. Smith, Soren M. Bentzen, Candace R. Correa, et al. Fractionation for Whole Breast Irradiation: An American Society for Radiation Oncology (Astro) Evidence-Based Guideline. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2011;81(1): 59-68.
 31. START Trialists' Group. 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: 1086-94.



32. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer* 1992;28A: 1415-1418.
33. Mehta K, Haffy BG: Long term outcome in patients with four or more positive lymph nodes treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1996; 35: 679-685.
34. Vicini FA, Horwitg EM, Lacerna MD, et al. The role of regional nodal irradiation in the management of patients with early-stage breast cancer,treated with breast-conseving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39: 1069-1076.

