

# แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมโดยรังสีรักษา

## สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

### คณะอนุกรรมการผู้จัดทำ

1. นายแพทย์ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย
2. นายแพทย์ยงยุทธ คงรัตนัน
3. นายแพทย์ไพรัช เทพมงคล
4. แพทย์หญิงนันทิ์ สุนทรพงศ์
5. แพทย์หญิงอัมใจ ชิตาพานรักษ์
6. นายแพทย์ศรัณย์ ครุสันต์
7. แพทย์หญิงชนพร สัตะรณี

## แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมโดยรังสีรักษา

รศ. นพ. ประเสริฐ	เลิศสงวนสินชัย
ผศ. พญ. นันทร์	สุนทรพงศ์
ผศ. พญ. อิ่มใจ	ชิตาพนารักษ์
ผศ. นพ. ศรัชัย	ครุสันธิ์
ผศ. พญ. ชมพร	สีตะธนี

การรักษามะเร็งเต้านมให้ได้ผลดี เป็นที่ทราบกันดีโดยทั่วไปแล้วว่า ต้องใช้การรักษาด้วยการผ่าตัด การฉายรังสี เคมีบำบัด และ/หรือ ฮอโมนบำบัด

บทบาทการใช้รังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม แบ่งออกเป็นกลุ่ม ดังนี้คือ

1. Postmastectomy Radiotherapy
2. Conservative Breast Therapy
3. Ductal Carcinoma in Situ
4. Locally Advanced Breast Cancer
5. Palliative Radiation Therapy
6. Locoregional Recurrence Breast Cancer
7. Ovarian Castration

### 1. Postmastectomy Radiotherapy

เป็นที่ยอมรับกันแล้วว่าการผ่าตัด modified radical mastectomy เป็นการรักษาหลักที่ถือเป็นการรักษาแบบมาตรฐานสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เป็น operable breast cancer<sup>(1)</sup> อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งยังคงมีการกลับเป็นซ้ำของโรคเกิดขึ้น ที่บริเวณแผลผ่าตัดบนหน้าอกและต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง<sup>(2)</sup>

จากการศึกษารายงานอุบัติการณ์การกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ (locoregional recurrence) หลังจากการทำ modified radical mastectomy พบว่าขึ้นกับ T และ N stage ที่เพิ่มขึ้น<sup>(2-5)</sup>

ส่วนใหญ่จะเกิดการกลับเป็นซ้ำที่บริเวณ chest wall และ supraclavicular nodes ส่วนตำแหน่งอื่น ๆ พบได้น้อย นอกจากนี้สิ่งสำคัญคือ เมื่อมีการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่แล้ว จะก่อให้เกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์หรือความทุกข์ทรมานต่อผู้ป่วย เช่น มี ulceration, bleeding, pain, arm edema หรืออาจมี brachial plexus compression และมักจะไม่สามารถควบคุมโรคได้

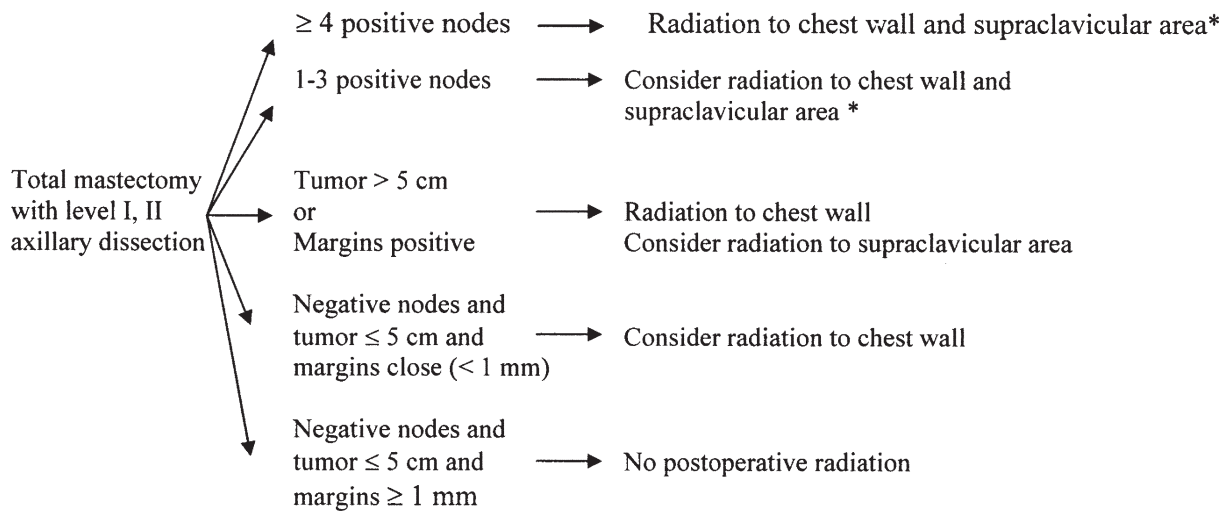
รายงานการศึกษาการใช้รังสีรักษาหลังการทำผ่าตัด mastectomy พบว่าสามารถลดอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยจะลดอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของโรคได้น้อยครั้งหนึ่งถึงสองในสามของผู้ป่วยที่เป็นกลุ่ม high risk<sup>(6-9)</sup>

ในปัจจุบัน ข้อบ่งชี้มาตรฐานของการให้ postmastectomy radiotherapy มีดังนี้คือ

1. Four or more positive axillary lymph nodes
2. T3 tumor
3. Any T4 tumor
4. Positive (or close < 1 mm) surgical margins
5. Pectoral fascia involvement
6. One to three positive axillary nodes with inadequate axillary dissection (< 10 nodes)
7. มี Grossly extracapsular invasion (fixed or matted node)

ข้อควรพิจารณาเพิ่มเติม : ในกรณี T2 tumor เมื่อเทียบกับขนาดเต้านมของผู้ป่วยแล้วมีขนาดใหญ่ ควรพิจารณาฉายรังสีเพื่อ local control

### Locoregional Treatment after Mastectomy



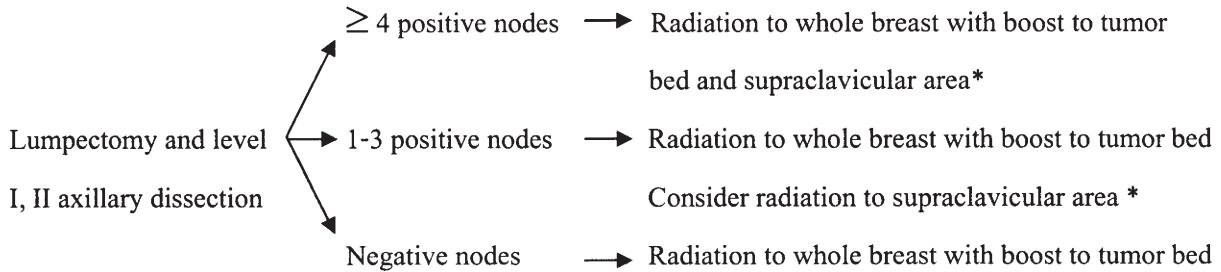
\*Internal mammary node radiation for clinical or pathological nodes positive, otherwise the treatment to the internal mammary field is at the discretion of radiation oncologist.

## 2. Role of Radiotherapy in Conservative Breast Surgery

เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่า modified radical mastectomy เป็นการรักษามาตรฐานสำหรับมะเร็งเต้านม แต่ 20 ปีเศษที่ผ่านมา คือตั้งแต่ปี ค.ศ.1980 มีการศึกษาพบว่า การผ่าตัด breast conserving surgery (BCS) ร่วมกับการฉายรังสีที่เต้านม ซึ่งเรียกว่า Breast Conserving Therapy (BCS + Radiation = BCT) จะได้ผลการรักษาเท่ากับการทำ mastectomy<sup>(9-16)</sup> แต่หากทำผ่าตัด BCS อย่างเดียวโดยไม่มี การฉายรังสีที่เต้านมร่วมด้วย จะมีการกลับเป็นซ้ำของโรคที่เต้านมสูง 30-40%

โดยทั่ว ๆ ไป แนะนำให้เริ่มรังสีรักษา ภายใน 2-6 สัปดาห์ หลังการทำผ่าตัด แต่หากมีความจำเป็นต้องให้เคมีบำบัดด้วย สามารถเริ่มรังสีรักษาหลังให้ยาเคมีบำบัดครบแล้ว คือประมาณ 4-6 เดือนหลังผ่าตัด

### Locoregional Treatment after BCS



\* If internal mammary nodes are clinically or pathologically positive, radiation should be given, otherwise the treatment to internal mammary field is at the discretion of radiation oncologist.

### 3. Role of Radiation in Ductal Carcinoma in Situ

ปัจจุบัน ประชาชนมีความกระตือรือร้นในการดูแลสุขภาพมากขึ้น การทำ screening mammography ช่วยค้นหาโรคในระยะเริ่มแรก และโรคในระยะก่อนลุกลาม (preinvasive stage) ได้มากขึ้น ดังนั้นในอนาคตอันใกล้จะมีโอกาสพบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เป็น non-invasive carcinoma มากขึ้นเรื่อย ๆ

Ductal carcinoma in situ (DCIS) ในระยะเวลาที่ผ่านมาการผ่าตัด mastectomy ถือเป็นการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยที่เป็น palpable lesion ของ DCIS และพบมีอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ประมาณ 1-2% เท่านั้น มีโอกาสพบโรคกระจายไปสู่อวัยวะอื่น ๆ น้อยกว่า 1% แต่ถ้าทำเพียง wide local excision โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็น high grade DCIS และมีลักษณะของ comedonecrosis ร่วมด้วย จะมีอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ได้สูงถึง 30-35% การรักษาแบบ BCS ร่วมกับการฉายรังสีที่เต้านมเริ่มเป็นที่นิยมและเป็นการรักษามาตรฐานที่ใช้กันแพร่หลายมากขึ้นในผู้ป่วยที่เป็น DCIS<sup>(17-19)</sup>

### 4. Role of Radiation Therapy in Locally Advanced Breast Cancer<sup>(20-22)</sup>

คำว่า locally advanced breast cancer อาจมีผู้ให้คำนิยามแตกต่างกันไป แต่โดยรวมมักจะหมายถึงความถึงภาวะต่อไปนี้

1. large tumor > 5 cm (T3)
2. direct skin involvement or underlying chest wall invasion (T4)
3. extensive regional lymph node involvement (N2)
4. tumor considered inoperable but without distant metastasis

ผู้ป่วยกลุ่มนี้ถ้าหากให้การรักษาเฉพาะที่อย่างเดี่ยว 80% ของผู้ป่วยจะเกิดการแพร่กระจายของโรคตามมาภายหลังการรักษาในปัจจุบันจะใช้เป็น combined modality therapy โดยใช้ Neoadjuvant Chemotherapy (anthracycline-based chemotherapy) แล้วตามด้วยการผ่าตัดและฉายรังสีบริเวณ chest wall หรือ breast และ supraclavicular node

หากหลังจากการให้ยาเคมีบำบัดแล้วยังไม่สามารถผ่าตัดได้ พิจารณาให้รังสีปริมาณสูงที่เต้านม และต่อมน้ำเหลืองรอบข้าง<sup>(23)</sup> แล้วพิจารณาผ่าตัดถ้าทำได้

## 5. Palliative Radiation Therapy For Metastatic Breast Cancer

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแพร่กระจายของโรค ก่อให้เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่แยลง รังสีรักษามีบทบาทสำคัญคือ มีประสิทธิภาพที่ดีในการลดอาการทุกข์ทรมานของผู้ป่วย

1. การแพร่กระจายของมะเร็งเต้านมไปที่กระดูกและก่อให้เกิดอาการปวด เป็นภาวะที่พบบ่อยที่สุด การฉายรังสีเพื่อบรรเทาอาการปวด ป้องกันกระดูกหักหรือการยุบตัวของกระดูกไม่ให้ไปกดไขสันหลัง เป็นวิธีการรักษาที่ได้ผลดีที่สุดวิธีหนึ่ง นอกจากนี้ยังเป็นวิธีการที่ง่าย สะดวก ประหยัด ใช้เวลาการรักษาสั้น ส่วนมากจะใช้ปริมาณรังสี 20 Gy / 5F / wk หรือ 30 Gy / 10 F / 2 wks<sup>(24-25)</sup> หรืออาจใช้เป็น single fraction 8-10 Gy สำหรับผู้ป่วยที่มี life span สั้น เดินทางลำบาก หรือในบริเวณที่ฉายรังสีมีขนาดเล็กและไม่มีอวัยวะสำคัญที่ไวต่อรังสี

2. การแพร่กระจายของมะเร็งเต้านมสู่สมอง ถ้าเป็น solitary lesion อยู่ในตำแหน่งที่สามารถผ่าตัดได้โดยง่าย อาจพิจารณาผ่าตัดก่อนแล้วตามด้วยการฉายรังสี แต่ถ้าเป็น multiple brain metastasis นิยมใช้ palliative whole brain radiation โดยใช้ปริมาณรังสี 30 Gy / 10F / 2 wks. และอาจพิจารณา local tumor boost ด้วย stereotactic radiotherapy (SRT) หรือ stereotactic radiosurgery (SRS) ในกรณีที่มี brain metastasis ไม่เกิน 3 lesions<sup>(26-29)</sup>

3. การแพร่กระจายของมะเร็งเต้านมสู่ต่อมน้ำเหลืองในช่องทรวงอก อาจก่อให้เกิดอาการ superior vena cava obstruction (SVCO) รังสีรักษาเป็นการรักษาวิธีหนึ่งที่มีประสิทธิภาพและได้ผลเร็ว ส่วนใหญ่ใช้ปริมาณรังสี 30 Gy / 10F / 2 wks.

## 6. Role of Radiation Therapy in Locoregional Recurrence

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีโรคกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่อย่างเดี่ยว จะแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบ mastectomy กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบ BCS มาก่อน โดยกลุ่มที่รับการรักษาแบบ mastectomy ถ้ามีโรคกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ควรพิจารณาผ่าตัดก่อนมะเร็งออกถ้าสามารถผ่าตัดได้ แล้วตามด้วยการฉายรังสี ถ้าไม่เคยฉายรังสีมาก่อน หรือในกรณีที่เคยฉายรังสีมาก่อนหากพิจารณาแล้วว่าการฉายรังสีซ้ำนั้นปลอดภัยและเกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วย แต่ถ้าก่อนมะเร็งที่กลับเป็นซ้ำนั้นไม่สามารถทำการผ่าตัดออกได้ก็ใช้รังสีรักษา<sup>(30-31)</sup> ส่วนผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่เต้านมหลังทำ BCS ก็พิจารณาทำ mastectomy เมื่อให้การรักษาเฉพาะที่เสร็จเรียบร้อยแล้วผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ควรจะต้องให้ยาเคมีบำบัดหรือฮอร์โมนบำบัดร่วมด้วย เนื่องจากมีโอกาสเกิดโรคแพร่กระจายสู่อวัยวะอื่นเกิดขึ้นตามมาสูง<sup>(32-34)</sup>

## 7. Ovarian Castration

กรณีผู้ป่วยต่างจังหวัด หรือคาดว่าผู้ป่วยไม่สามารถติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่องหลังผ่าตัดอาจจะไม่ยอมรับการรักษาใดๆ การหยุดการทำงานของรังไข่โดยการฉายรังสีจะเป็นวิธีการที่ง่ายและสิ้นเปลืองน้อยที่สุด โดยเฉพาะผู้ป่วย premenopause, hormone receptor positive

การฉายรังสีในช่องเชิงกรานขนาด 14 Gy ใน 4 ครั้ง ถึง 20 Gy ใน 5 ครั้ง สามารถหยุดการทำงานของรังไข่ได้ เพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาของลำไส้ สามารถขยายเวลาการฉายรังสีเป็น 20 Gy ใน 8 ครั้ง ขึ้นอยู่กับสภาพของผู้ป่วย และภาวะของประจำเดือน ผู้ป่วย paramenopause (ประจำเดือนเริ่มไม่มี) สามารถฉายรังสี 400 cGy เพียงครั้งเดียว<sup>(35)</sup>

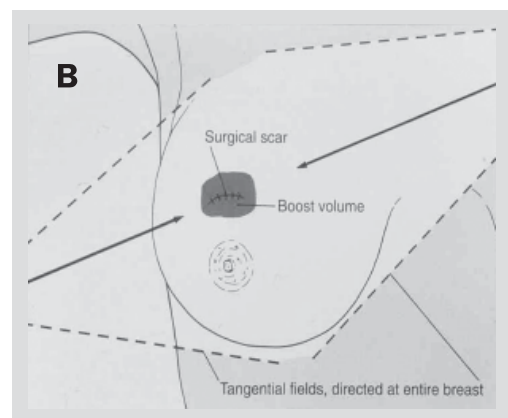
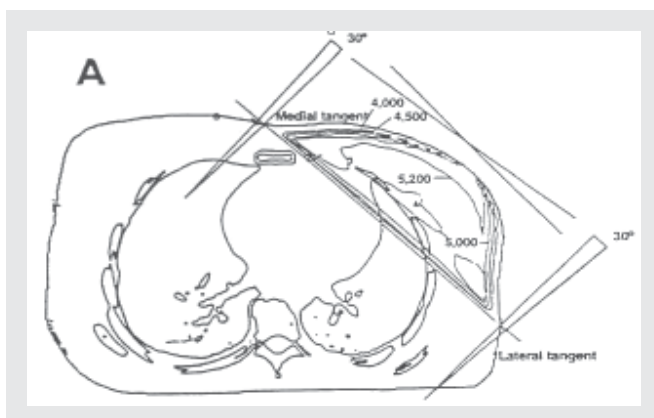
### เทคนิคการฉายรังสี <sup>(36, 37)</sup>

#### 1. การฉายรังสีบริเวณ chest wall หรือ intact breast (รูปที่ 1)

ใช้สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เป็น high risk หลังการผ่าตัด mastectomy หรือผู้ป่วยที่ทำ breast conserving surgery โดยการฉายรังสีด้วย medial และ lateral tangential portals โดยครอบคลุม chest wall หรือ เต้านมทั้งเต้า และพยายามให้รังสีถูกเนื้อปอดและหัวใจให้น้อยที่สุด มีขอบเขตของ field ดังนี้

- Upper margin :- ขอบบนของ field อยู่ระดับของขอบล่างของ clavicular head
- Medial margin :- อยู่ที่ midline หรือข้าม midline ไปทางด้านตรงข้ามประมาณ 1 ซม.
- Lateral margin :- ปกติใช้ mid axillary line หรือประมาณ 2 ซม. จากขอบข้างของ palpable breast tissue
- Inferior margin :- 1-2 ซม. ใต้ต่อ infra mammary fold

ปริมาณรังสี 45-50 Gy / 25 F / 5 wks ถ้าเป็น conserving surgery พิจารณา boost ที่ tumor bed เพิ่มอีก 10-20 Gy / 5-10 F



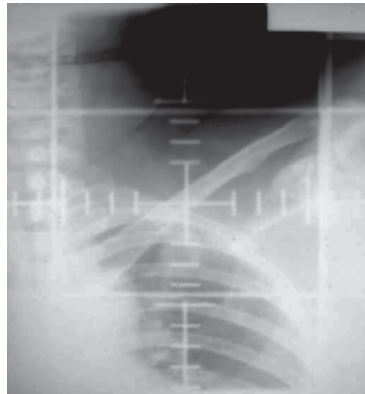
รูปที่ 1 แสดงการฉายรังสีของ Chest wall (A) และ intact breast (B)

## 2. Supraclavicular node field (รูปที่ 2)

เป็นการฉายรังสีเพื่อควบคุมโรคบริเวณต่อมน้ำเหลืองที่อยู่เหนือและใต้ต่อกระดูกไหปลาร้า และบางส่วนของต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้

- Inferior border :- อยู่ที่ 1<sup>st</sup> หรือ 2<sup>nd</sup> intercostal space ขนานกับ upper margin ของ chest wall field
- Medial border :- 1 ซม. จาก midline ขนานขึ้นไปตามขอบในของ sternocleidomastoid muscle ถึงระดับ thyrocricoid groove
- Superior border :- ที่ระดับของ thyroid groove
- Lateral border :- vertical line ที่ระดับ lateral edge ของ coracoid process เป็นการฉายรังสีคลุมเฉพาะ axillary apex และ supraclavicular nodes

ปริมาณรังสีที่ใช้ 45-50 Gy / 25 F / 5 wks



รูปที่ 2 แสดงการฉายรังสี Supraclavicular node field

## 3. Internal mammary node field

พิจารณาฉายรังสีบริเวณ internal mammary node เมื่อพบมี clinical หรือ pathological nodes positive หรือขึ้นกับดุลยพินิจของรังสีรักษาแพทย์

- Medial border :- อยู่ที่ midline หรือ 1 ซม. ข้าม midline ไปด้านตรงข้าม
  - Lateral border :- 5-6 ซม. Lateral ต่อ midline
  - Inferior border :- ระดับ xiphoid
  - Superior border :- ขนานกับ inferior border ของ supraclavicular field
- ปริมาณรังสีที่ใช้ 45-50 Gy / 25F / 5 wks คัดที่ความลึก 3-4 ซม. จากผิวหนัง

สำหรับ axillary recurrence พบได้ประมาณ 0.5-3% เท่านั้น หลังจากการทำ axillary dissection of level I และ II หรือพบ axillary recurrence เพียง 1% ในผู้ป่วยที่มี axillary positive 1-3 nodes ที่ผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกมา  $\geq 10$  nodes และพบว่ามี axillary recurrence ได้ 6% ในผู้ป่วยที่มี axillary positive 1-3 node ที่ผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกมา  $\leq 4$  nodes<sup>(38-41)</sup> ดังนั้นจึงไม่มีความจำเป็นต้องฉายรังสีบริเวณรักแร้ ยกเว้น

แต่ไม่สามารถผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองออกได้หมด ในกรณีที่มี clinical matted axillary nodes หรือทางพยาธิวิทยา รายงานว่ามี extracapsular invasion อาจพิจารณาฉายรังสีที่ axilla ด้วย

## Sequencing of Chemotherapy and Radiotherapy

กรณีที่ต้องการให้การรักษาเสริมทั้งยาเคมีบำบัดและรังสีรักษาหลังผ่าตัด ปัจจุบันมีข้อมูลการศึกษาที่รายงานว่าสามารถให้รังสีรักษาหลังจากให้ยาเคมีบำบัดจนครบแล้ว คือประมาณ 4-6 เดือนหลังผ่าตัด โดยไม่พบมีความแตกต่างในอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่แต่อย่างใด เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ให้รังสีรักษาหลังผ่าตัดทันที (ส่วนใหญ่เริ่มภายใน 6 สัปดาห์หลังผ่าตัด) แต่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องเป็น **negative resected margins**<sup>(42-45)</sup>

ในกรณีที่ positive resected margins ขั้นตอนการรักษาเสริมให้อยู่ในดุลยพินิจของทีมแพทย์ผู้รักษา และผู้ป่วย

ถ้าการรักษาเสริมเป็นฮอร์โมนบำบัดสามารถเริ่มการฉายรังสีไปพร้อมกับฮอร์โมนบำบัดได้ทันที<sup>(46-47)</sup>



## References

1. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January, 1984. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1894-1895; 4: 297.
2. Haagensen CD. Result with Halsted's radical mastectomy. In: Haagensen CD, ed. *Disease of the Breast*, 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1986: 903-932.
3. Stefanik D, Goldberg R, Byrne P, et al. Local-regional failure in patients treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3: 660-665.
4. Arriagada R, Le MG. Adjuvant radiotherapy in breast cancer—the treatment of lymph node areas. *Acta Oncol* 2000; 39: 295-305.
5. Fowble B, Gray R, Gilchrist K, et al. Identification of a subgroup of patients with breast cancer and histologically positive axillary nodes receiving adjuvant chemotherapy who may benefit from postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1107-1117.
6. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985; 312: 674-681.
7. Wallgren A, Arner O, Bergstrom J, et al. Radiation therapy in operable breast cancer: Results from the Stockholm trial on adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 533-537.
8. Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, et al. Radiotherapy, chemotherapy, and tamoxifen as adjuncts to surgery in early breast cancer: A summary of three randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 629-639.
9. Overgaard M, Christensen JJ, Johansen H, et al. Evaluation of radiotherapy in high-risk breast cancer patients: Report from the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG 82) Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1121-1124.
10. Fisher B, Anderson S, Redmond CD, et al. Re-analysis and result after 12 years of follow up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333: 1456-1461.
11. 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.
12. Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast conserving therapy in stage I and II breast cancer: EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11: 15-18.
13. Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long term results of a randomized trial comparing breast conserving therapy with mastectomy: EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1143-1150.
14. Bilchert-TM, Rose C, Andersen JA, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11: 19-25.
15. Sarragin D, Le MG, Arriagada R, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol* 1989; 14: 177-184.
16. Morris AD, Morris RD, Wilson JF, et al. Breast conserving therapy VS mastectomy in early breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: 6-12.
17. Fisher B, Constantino J, Redmond C, et al. Initial results from a randomized trial evaluating lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 1581-1586.
18. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: finding from NSABP B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16: 441-452.

19. Julien J-P, 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; 355: 528-533.
20. Perez CA, Graham ML, Taylor ME, et al. Management of Locally advanced Carcinoma of the Breast: I. Non-Inflammatory. *Cancer* 1994; 74: 453-465.
21. Sheldon T, Hayes DF, Cady B, Parker L, et al. Primary radiation therapy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 1984; 60: 1219-1225.
22. Puthawala AA, Syed AM, Sheikh KM, et al. Combined external and interstitial irradiation in the treatment of stage III breast cancer. *Radiology* 1984; 153: 813-816.
23. Favret AM, Carlson RW, Goffinet DR, et al. Locally advanced breast cancer: Is surgery necessary ? *Breast J* 2001; 7: 131-137.
24. Kirkbride P, Mackillop WJ, Priestman TJ, et al. The role of palliative radiotherapy for bone metastases. *Can J Oncol* 1996; 6 (suppl 1): 33-38.
25. Ratanatharathorn V, Powers WE, Moss WT, Perez CA. Bone metastasis: review and critical analysis of random allocation trials of local field treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 1-18.
26. Nieder C, Neiwald M, Schnabel K, et al. Value of surgery and radiotherapy in the treatment of brain metastases. *Radiat Oncol Invest* 1994; 2: 50-55.
27. Wasserman TH, Rich KM, Drzymala RE, et al. Stereotactic irradiation. In: Perez CA, Brady LW, eds. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 3<sup>rd</sup> edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998.
28. Shirato H, Takamura A, Tomita M, et al. Stereotactic irradiation without whole-brain irradiation for single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 385-391.
29. Adler JR, Cox RS, Kaplan I, et al. Stereotactic radiosurgical treatment of brain metastases. *J Neurosurg* 1992; 76: 444-449.
30. Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, et al. Isolated local-regional recurrence of breast cancer following mastectomy: Radiotherapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 851-858.
31. Kenda R, Lozza L, Zucali R. Results of irradiation in the treatment of chest wall recurrent breast cancer. *Radiother Oncol* 1992; 24 (suppl 1): S41a (abst)
32. Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, Rubenstein J, Goodman RL. Breast recurrence following conservative surgery and radiation: patterns of failure, prognosis, and pathologic findings from mastectomy specimens with implication of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 833-842.
33. Dalberg K, Mattsson A, Sandelin K, Rutqvist LE. Outcome of treatment for ipsilateral breast tumor recurrence in early breast cancer. *Breast cancer Res Treat* 1998; 49: 69-78.
34. Stotter A, Kroll S, McNeese M, Holmes F, Oswald MJ, Romsdahl M. Salvage treatment of locoregional recurrence following breast conservation therapy for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1991; 17: 231-236.
35. Radiation Treatment of Benign disease. In: Chao KSC, Perez CA, Brady LW, eds. *Radiation Oncology Management Decisions* 2nd edition. Philadelphia: Lippincott-Williams+Wilkins 2002: 677-688.
36. Bornstein BA, Cheng CW, Rhodes LM, et al. Can simulation measurement be used to predict the irradiated lung volume in the tangential field in patients treated for breast cancer ? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 181-187.
37. 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.

38. 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-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 1069-1076.
39. 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.
40. 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.
41. Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 2496-2501.
42. Recht A, Come SE, Henderson IC, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conserving surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1356-1361.
43. Wallgren A, Bernier J, Gelber Rd, et al. Timing of radiotherapy and chemotherapy following breast conserving surgery for patients with node-positive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 649-659.
44. Recht A, Cone SE, Gelman RS, et al. Integration of conservation surgery, radiotherapy and chemotherapy for the treatment of early-stage node-positive breast cancer. Sequencing, timing, and outcome. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1662-1667.
45. Haffty BG. Who's on first " Sequencing chemotherapy and radiation therapy in conservatively managed node-negative breast cancer. *Cancer J Sci Am* 1999; 5: 147-149.
46. Peter H, Ahn, Na Thanh Vu, Donald Lannin, et al. Sequence of Radiotherapy with Tamoxifen in Conservatively Managed Breast Cancer Does Not Affect Local Relapse Rates. *J Clin Oncol* 2005; 23: 17-23
47. Eleanor E.R. Harris, Vasthi J. Christensen, Wei-Ting Hwang, et al. Impact of Concurrent Versus Sequential Tamoxifen With Radiation Therapy in Early-Stage Breast Cancer Patients Undergoing Breast Conservation Treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23: 11-16