

บทบาทของการฉายรังสีในมะเร็งเต้านมระยะต้น

รศ.นพ. ขวลิต เลิศบุษยานุกูล

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับ 1 ในสตรีไทยและลำห้หน้ามะเร็งปากมดลูก ตั้งแต่ปีพ.ศ.2543^[1] สถิติของประเทศในปีพ.ศ.2553-2555 พบอุบัติการณ์ 28.5 ต่อแสนประชากร (age-standardised rate, ASR)^[2] สถิติการฉายรังสีผู้ป่วยมะเร็งตั้งแต่ปีพ.ศ. 2556-ปัจจุบัน แสดงในตารางที่ 1^[3, 4] ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจำเป็นที่จะต้องได้รับการรักษาจากสหสาขาวิชาชีพ ได้แก่ ศัลยแพทย์ อายุรแพทย์มะเร็งวิทยา รังสีแพทย์ พยาธิแพทย์ แพทย์รังสีรักษา วิทยุญแพทย์ แพทย์เวชศาสตร์ฟื้นฟู พยาบาล นักรังสีเทคนิค เป็นต้น การรักษาหลักของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นได้แก่การผ่าตัดเต้านมซึ่งสามารถแบ่งออกได้เป็นการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า การผ่าตัดแบบสงวนเต้านม และการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองซึ่งยังแบ่งออกเป็นการเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแระระดับ 1-2 และการเลาะต่อมน้ำเหลือง sentinel การรักษาอื่นๆ เช่นการให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ฮอรัโมนบำบัดและการรักษาแบบมุ่งเป้า

ตารางที่ 1 แสดงสถิติผู้ป่วยมะเร็งเต้านมรายใหม่จากข้อมูลของสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทยและสาขารังสีรักษา รพ.จุฬาลงกรณ์

พ.ศ.	สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย (คน)	สาขารังสีรักษา รพ.จุฬาลงกรณ์ (คน)
2556	6474	577
2557	7484	571
2558	8703	630
2559	9169	588
2560	9854	706

การฉายรังสีในมะเร็งเต้านมระยะต้นมีจุดประสงค์หลักคือเป็นการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดโดยหวังผลเพื่อลดการกำเริบเฉพาะที่บริเวณผนังหน้าอกในกรณีที่ผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า^[5] และลดการกำเริบบริเวณเนื้อเยื่อเต้านมในกรณีที่ผ่าตัดสงวนเต้านม^[6] นอกจากนี้ยังช่วยลดอัตรา

การกำเริบบริเวณต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ บริเวณเหนือไหปลาร้า และบริเวณ internal mammary ด้วย^[7] การลดการกำเริบดังกล่าวเมื่อติดตามระยะยาวพบว่าสามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมด้วยดังแสดงใน **ตารางที่ 2 และตารางที่ 3**

ตารางที่ 2 แสดงอัตราการกำเริบและอัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ฉายรังสีและไม่ได้รับการฉายรังสีเมื่อได้รับการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า^[5]

ระยะของโรค	pN0 (700 ราย)		pN1-3 ต่อมน้ำเหลือง (1314 ราย)		pN ≥ 4 ต่อมน้ำเหลือง (1772 ราย)	
	ไม่ได้รับการฉายรังสี	ได้รับการฉายรังสี	ไม่ได้รับการฉายรังสี	ได้รับการฉายรังสี	ไม่ได้รับการฉายรังสี	ได้รับการฉายรังสี
ผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า 3786 ราย ^[5]						
อัตราการกำเริบเฉพาะที่หรือต่อมน้ำเหลืองที่ 10 ปี	1.6%	3.0%	20.3%	3.8%	32.1%	13.0%
อัตราการกำเริบที่ใดๆ ที่ 10 ปี	21.1%	22.4%	45.7%	34.2%	75.1%	66.3%
อัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมที่ 20 ปี	26.6%	28.8%	50.2%	42.3%	80.0%	70.7%

ระยะของโรค

การจัดระยะของโรคมะเร็งเต้านมระยะต้นในบทความนี้ได้จากงานวิจัยซึ่งส่วนใหญ่ใช้การจัดระยะ AJCC 2010^[8] อย่างไรก็ตามในปัจจุบันมีการจัดระยะโรคตาม AJCC 2017^[9] โดยในบทความนี้มะเร็งระยะต้นหมายถึงมะเร็งระยะ I-II สำหรับ ductal carcinoma in situ, lobular

carcinoma in situ และมะเร็งเต้านมระยะอื่นๆ จะไม่กล่าวถึงในบทความนี้

การเปลี่ยนแปลงระยะของมะเร็งเต้านมใน AJCC 2017^[9] มีความเปลี่ยนแปลงดังนี้

1. มีการจัดกลุ่มโรคมะเร็งตาม TNM เรียกว่า anatomic stage group และมีการเพิ่มเติม prognostic stage group โดยนำ TNM เดิม

ตารางที่ 3 แสดงอัตราการกำเริบและอัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ฉายรังสีและไม่ได้รับการฉายรังสีเมื่อได้รับการผ่าตัดสงวนเต้านม^[6]

	ผู้ป่วยทั้งหมด		ระยะ pN0 (7287 ราย)		ระยะ pN+ (1050 ราย)	
	ไม่ได้รับการฉายรังสี	ได้รับการฉายรังสี	ไม่ได้รับการฉายรังสี	ได้รับการฉายรังสี	ไม่ได้รับการฉายรังสี	ได้รับการฉายรังสี
ผ่าตัดสงวนเต้านม 8337 ราย ^[6]						
อัตราการกำเริบที่ใด ๆ ที่ 10 ปี	35 %	15.7%	31.0%	15.6%	63.7%	42.5%
อัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมที่ 15 ปี	25.2%	21.4%	20.5%	17.2%	51.3%	42.8%

ร่วมกับการตรวจ biomarker ต่างๆ ได้แก่ HER2, estrogen receptor (ER) และ progesterone receptor (PR) ร่วมกับ tumor grade

2. นำ lobular carcinoma in situ ออกจาก TNM staging เพราะถือเป็น benign entity

3. ก้อนมะเร็งที่มีขนาดมากกว่า 1 มม. แต่ไม่ต่ำกว่า 2 มม. ให้ถือว่าเป็นขนาด 2 มม. (ระยะ T1a) เพื่อเลี่ยงไม่ให้ปัดตัวเลขลงเป็น 1 มม. ซึ่งเป็นระยะ T1mi

4. การวัดขนาดก้อนมะเร็ง (T) ให้วัดเฉพาะส่วนที่กว้างที่สุดของ invasive part เท่านั้น ไม่วัดรวมส่วน microscopic satellite foci และหากมีก้อนมะเร็งหลายๆก้อนให้วัดเฉพาะก้อนที่ใหญ่ที่สุดเท่านั้น

5. การจัดระยะ T4b เกิดขึ้นเมื่อพบ macroscopic satellite nodule หรือมีแผลที่ผิวหนัง และหรือ peau d'orange

6. เกณฑ์ในการวัดขนาด pN+ ชัดเจนขึ้น

กล่าวคือต้องมีกลุ่มของ tumor deposit ขนาดใหญ่กว่า 2 มม.ขึ้นไปจึงจะถือว่าเป็น N+ หากมีขนาด 0.2 มม.-2 มม.จัดเป็น pN1mi

7. เมื่อจัดกลุ่มตาม anatomical stage group ในบทความนี้จะกล่าวถึงระยะที่ I-IIb คือ

a. ระยะที่ I ได้แก่ T1N0M0

b. ระยะที่ IB ได้แก่ T0N1miM0 หรือ T1N1miM0

c. ระยะที่ IIA ได้แก่ T0N1M0, T1N1M0 หรือ T2N0M0

d. ระยะที่ IIB ได้แก่ T2N1M0 หรือ T3N0M0

8. ในการวัดขนาดของก้อนมะเร็งหลังให้ยาเคมีบำบัด (yT) ให้วัดเฉพาะขนาดของก้อนมะเร็งที่ใหญ่ที่สุดที่เหลือเท่านั้น ไม่วัด treatment-related fibrosis

9. เช่นเดียวกันกับ yT การวัดขนาดก้อนมะเร็งที่หลงเหลือบริเวณต่อมน้ำเหลือง (yN) ให้

วัดเฉพาะขนาดของก้อนมะเร็งในต่อมน้ำเหลืองที่ใหญ่ที่สุดที่เหลือเท่านั้น ไม่วัด treatment-related fibrosis

10. ในผู้ป่วยที่ estrogen receptor positive, HER2 negative, และเป็น N0 ร่วมกับตรวจ oncotype Dx หากมี recurrence score น้อยกว่า 11 ไม่ว่าจะมียาขนาดเท่าใดจะมีการพยากรณ์โรคดีเทียบเท่า T1N0M0 และให้จัดเป็นระยะ IA

11. ในผู้ป่วยที่ estrogen receptor positive, HER2 negative, และเป็น N0 ร่วมกับตรวจ Mammaprint ได้ low risk score ไม่ว่าจะมียาขนาดเท่าใดจะมีการพยากรณ์โรคดีเทียบเท่า T1N0M0 และให้จัดเป็นระยะ IA

12. ในผู้ป่วยที่ estrogen receptor positive, HER2 negative, และเป็น N0 ร่วมกับตรวจ EndoPredict ได้ low risk score ไม่ว่าจะมียาขนาดเท่าใดจะมีการพยากรณ์โรคดีเทียบเท่า T1N0M0 และให้จัดเป็นระยะ IA

13. ในผู้ป่วยที่ estrogen receptor positive, HER2 negative, และเป็น N0 ร่วมกับตรวจ PAM50 (Prosigna) risk recurrence score ได้ low range ไม่ว่าจะมียาขนาดเท่าใดจะมีการพยากรณ์โรคดีเทียบเท่า T1N0M0 และให้จัดเป็นระยะ IA

14. ในผู้ป่วยที่ estrogen receptor positive, HER2 negative, และเป็น N0 ร่วมกับตรวจ Breast Cancer Index ได้ low risk range ไม่ว่าจะมียาขนาดเท่าใดจะมีการพยากรณ์โรคดีเทียบเท่า T1N0M0 และให้จัดเป็นระยะ IA

การฉายรังสีเสริมในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า

ข้อบ่งชี้ในการฉายรังสีเสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้าได้แก่เกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งตามลำดับดังนี้

1. มีการแพร่กระจายต่อมน้ำเหลือง โดยปกติแล้วหากเข้าเกณฑ์ข้อนี้ผู้ป่วยควรได้รับการฉายรังสีบริเวณผนังทรวงอกร่วมกับต่อมน้ำเหลืองบริเวณเหนือไหปลาร้า และ/หรือ ต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ หรือ internal mammary ซึ่งจะได้กล่าวในรายละเอียดต่อไป

2. ก้อนมะเร็งระยะ T3 (ขนาดมากกว่า 5 ซม.) และระยะ T4 หากเข้าเกณฑ์ข้อนี้แนะนำให้ทำการฉายรังสีบริเวณผนังทรวงอกและ/หรือ ฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง ซึ่งจะไม่กล่าวรายละเอียดในบทความนี้

3. ขอบเขตการผ่าตัดไม่พอ (positive surgical margin, ink on margin)

4. ขอบเขตชิด (closed margin หรือ น้อยกว่า 1 มม.) แนะนำให้ทำการผ่าตัดเพื่อให้ได้ขอบเขตเพิ่มขึ้น (margin > 1 มม.) หากไม่ผ่าตัดให้พิจารณาฉายรังสีโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยอายุน้อย หรือมี lymphovascular invasion เป็นต้น

การฉายรังสีเสริมในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการผ่าตัดสงวนเต้านม

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นสามารถเลือกได้ว่า จะผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า หรือผ่าตัดสงวนเต้านม ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับขนาดของก้อนมะเร็ง ขนาดเต้านมของผู้ป่วย ความชำนาญของศัลยแพทย์ ตลอดจนการเข้าถึงบริการทางรังสีรักษา ผู้ป่วยควรได้

รับข้อมูลถึงประสิทธิผลในการรักษาด้วยการผ่าตัด สกวนเต้านมเมื่อให้ร่วมกับการฉายรังสีว่ามีอัตราการรอดชีวิตเทียบเท่ากับผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด เต้านมทั้งเต้า^[10-12] โดยปกติผู้ป่วยที่เลือกจะทำการรักษาด้วยการผ่าตัดสกวนเต้านมควรมีก่อนที่เต้านมก้อนเดียวขนาดเล็กกว่า 4-5 ซม. มีเนื้อเต้านมคงเหลือพอที่จะสามารถผ่าตัดให้ได้ ความสวยงาม^[13] หากก่อนมีขนาดใหญ่มากเมื่อเปรียบเทียบกับเนื้อเต้านมทำให้ไม่สามารถผ่าตัดได้สวยงามได้ อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดเพื่อลดขนาดของก้อนมะเร็งก่อนที่จะผ่าตัด^[14, 15]

การฉายรังสีเสริมในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดสกวนเต้านมมีหลายรูปแบบดังนี้

1. การฉายรังสีเต้านมทั้งเต้า (whole breast irradiation)
 - a. ฉายรังสีด้วยปริมาณรังสีปกติ (conventional fractionation)
 - b. ฉายรังสีด้วยปริมาณรังสีต่อครั้งมากกว่าปกติ (hypofractionation)
2. การฉายรังสีเต้านมเฉพาะส่วน (partial breast irradiation)
 - a. Brachytherapy
 - b. External beam radiation therapy

การฉายรังสีเพิ่มเติมบริเวณ tumor bed หลังได้รับการฉายรังสีบริเวณเต้านม

ผู้ป่วยที่ผ่าตัดสกวนเต้านมต้องได้รับการฉายรังสีบริเวณเต้านมเพิ่มให้อัตราการควบคุมโรคดีขึ้น การฉายรังสีเริ่มจากการฉายรังสีเต้านมทั้งเต้าปริมาณรังสี 50 เกรย์ใน 25 ครั้ง ระยะเวลา 5 สัปดาห์ หลังจากนั้นจึงพิจารณาฉายรังสีเพิ่ม

บริเวณ tumor bed เรียกว่า tumor bed boost โดยใช้การฉายรังสีด้วยลำอิเล็กตรอน หรือการใส่แร่ระยะใกล้ก็ได้^[16-20] ปริมาณรังสีที่เหมาะสมสำหรับ tumor bed boost อยู่ระหว่าง 10-16 เกรย์ เนื่องจากปริมาณรังสีสูงเกินไปทำให้เกิดภาวะ radiation fibrosis สูงขึ้นและความสวยงามลดลง การศึกษาที่น่าสนใจแสดงในตารางที่ 4 โดยมีรายละเอียดดังนี้

การศึกษา EORTC 22881-10882^[20] มีผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 5318 ราย ระยะ T1-2, N0-1, M0 อายุน้อยกว่า 70 ปีที่ได้รับการผ่าตัดสกวนเต้านมให้ได้ surgical margin 1 ซม. ตามด้วยฉายรังสีเต้านมทั้งเต้า 50 เกรย์ใน 25 ครั้ง หลังจากนั้นได้รับการสุ่ม 2 กลุ่ม กลุ่มแรก 2661 รายได้รับรังสีเพิ่มที่ tumor bed 16 เกรย์ใน 8 ครั้ง (ใช้ลำอิเล็กตรอนหรือโฟตอน หรือ Ir implantation dose rate 0.5 เกรย์/ซม.ก็ได้) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่สองไม่ได้รับ tumor bed boost 2657 ราย เมื่อติดตามไป 10.8 ปีพบว่า อัตราการกำเริบเฉพาะที่ที่ 10 ปีเท่ากับร้อยละ 10.2 และ 6.2 ตามลำดับ ($p < 0.001$, HR 0.59 99%CI 0.46-0.76) บริเวณที่เกิดการกำเริบคือ tumor bed ร้อยละ 47, แผลเป็นร้อยละ 10, เนื้อเต้านมบริเวณอื่นร้อยละ 29 และกำเริบทั่วๆ (diffuse) ร้อยละ 13 นอกจากนี้ยังช่วยลดอัตราการผ่าตัดเต้านม (salvage mastectomy) ลงร้อยละ 41 การฉายรังสี tumor bed boost ทำให้อัตราการเกิด severe fibrosis เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 1.6 เป็น 4.4 ($p < 0.001$) และ moderate fibrosis เพิ่มจากร้อยละ 13.2 เป็น 28.1 อัตราการรอดชีวิตที่ 10 ปีเท่ากับร้อยละ 81.7 เท่ากันทั้ง 2 กลุ่ม^[20] การฉาย tumor bed

boost ทำให้ความสวยงามลดลง^[21] เมื่อติดตามผู้ป่วยนานขึ้นเป็น 17 ปีพบว่าทำให้ tumor bed boost ยังคงช่วยลดอัตราการกำเริบที่เต้านมข้างเดียวกัน แต่ไม่ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิต^[22] กลุ่มที่ได้รับประโยชน์จากการ boost มากที่สุดคือผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 50 ปีร่วมกับการมี DCIS โดยการ boost สามารถลดอัตราการกำเริบที่เต้านมที่ 20 ปีจากร้อยละ 31 เหลือร้อยละ 15 (HR, 0.37; 95% CI, 0.22-0.62; P < .001) อัตราการกำเริบเฉพาะที่ที่ 20 ปี แบ่งตามกลุ่มอายุเท่ากับร้อยละ 34, 14 และ 11 ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 40 ปี, 41-50 ปี และ มากกว่า 50 ปีตามลำดับ^[23]

การศึกษาอีก 2 การศึกษาจากฝรั่งเศส^[19] และ ฮังการี^[16] ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยน้อยกว่าและติดตามผลการรักษาสั้นกว่า (ตารางที่ 4) การให้ tumor bed boost 10-16 เกรย์ในการศึกษา 2 การศึกษานี้ล้วนให้ผลสอดคล้องกันคือการฉายรังสี tumor bed boost ช่วยลดอัตราการกำเริบเฉพาะที่ เพิ่ม disease free survival หรือ relapse free survival แต่ไม่เพิ่มอัตราการรอดชีวิตเมื่อเปรียบเทียบกับ การฉายรังสีทั้งเต้านม (whole breast radiation therapy, WBRT) โดยไม่ทำให้ tumor bed boost สิ่งที่น่าสนใจคือการศึกษาของฝรั่งเศสซึ่งให้รังสีรักษาด้วยปริมาณรังสีต่อครั้ง 2.5 เกรย์พบว่า การให้ tumor bed boost ทำให้เกิด telangiectasia สูงขึ้นจากร้อยละ 6 เป็นร้อยละ 12^[22] ในขณะที่รายงานจากฮังการีพบว่าผู้ป่วยที่ได้ Ir implantation เกิดภาวะ moderate/severe fibrosis สูงกว่ากลุ่มที่ boost ด้วย electron (17.3% เปรียบเทียบกับ 1.9%) ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 40 ปี และ surgical margin positive เป็น

ความเสี่ยงต่อการเกิดการกำเริบเฉพาะที่^[16]

ประโยชน์ของ tumor bed boost ได้รับการยืนยันใน meta-analysis ถึงประโยชน์ในด้านการลดการกำเริบเฉพาะที่เท่านั้น (hazard ratio (HR) 0.64, 95% confidence interval (CI) 0.55 to 0.75) แต่ไม่ช่วยด้านอัตราการรอดชีวิต (HR 1.04, 95% CI 0.94 to 1.14)^[24]

การฉายรังสีเสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ N1

ในอดีตการฉายรังสีเสริมตามหลังการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้าได้รับการยอมรับสำหรับผู้ป่วยที่มีมะเร็งแพร่กระจายต่อมน้ำเหลืองตั้งแต่ 4 ต่อมนขึ้นไป (ระยะ N2 หรือระยะ III ขึ้นไป)^[33-36] โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมีโอกาสเกิดการกำเริบเฉพาะที่และต่อมน้ำเหลืองสูงกว่ากลุ่มที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง 1-3 ต่อมน ดังเห็นได้จากรายงานล่าสุดของ EBCTCG (ตามตารางที่ 2) ซึ่งพบว่า การลดอัตราการกำเริบเฉพาะที่และต่อมน้ำเหลืองสามารถช่วยลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเต้านมได้อย่างมีนัยสำคัญทั้งในกลุ่มระยะ N2 และระยะ N1^[5] และสอดคล้องกับรายงานก่อนหน้านี้ว่าการฉายรังสีด้วยปริมาณรังสีที่เหมาะสมยังสามารถช่วยลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดอย่างดีอีกด้วย^[37, 38] ซึ่งอธิบายได้ว่าการให้ยา systemic treatment อย่างดีจะช่วยลดอัตราการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นได้อย่างมีประสิทธิภาพทำให้การควบคุมโรคเฉพาะที่และต่อมน้ำเหลืองมีความสำคัญตามไปด้วย (กล่าวคือเมื่อการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นลดลง หากการควบคุมโรคเฉพาะที่และต่อมน้ำเหลืองไม่ดีย่อมทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมในที่สุด)

ตารางที่ 4 แสดงผลการศึกษาระยะเปรียบเทียบการให้รังสีเพิ่มบริเวณ tumor bed หลังจากฉายรังสีทั้งเต้านม เปรียบเทียบกับการไม่ให้ tumor bed boost

	EORTC 22881-10882 ^[20, 22]			Lyon ^[19]			Budapest ^[16]		
จำนวนผู้ป่วย (คน)	5318			1024			207		
Median F/U	17.2 ปี			3.3 ปี			5.3 ปี		
กลุ่มผู้ป่วย	T1-2, N0-1, อายุ < 70 ปี			T ≤ 3 ซม., N0-1, อายุ < 70 ปี			T1-2, N0-1		
ฉายรังสีทั้งเต้านม	50 เกรย์ใน 25 ครั้ง			50 เกรย์ใน 20 ครั้ง			50 เกรย์ใน 25 ครั้ง		
tumor bed boost	อิเล็กตรอน 16 เกรย์ใน 8 ครั้ง หรือ ฟิสิกส์ 15 เกรย์ (0.5 เกรย์/ชม.)			10 เกรย์ใน 4 ครั้ง			อิเล็กตรอน 16 เกรย์ใน 8 ครั้ง หรือ ฟิสิกส์ 12-14.25 เกรย์ใน 3 วัน		
	No boost	Boost	P-value	No boost	Boost	P-value	No boost	Boost	P-value
N (คน)	2657	2661		503	521		103	104	
pT1 (%)	80.3	80.7		80	82.3		66	56.8	
PN0 (%)	78.2	78.5		73	72.9		74.8	76.9	
free margin (%)	100	100		97.8	97.5		90.3	93.3	
EIC positive (%)	N/A	N/A		24.3	26.1		29.1	26	
Local recurrence (%)	20ปี 16.4	20ปี 12.0	p<0.0001	5ปี 4.5	5ปี 3.6	p=0.044	5ปี 15.1	5ปี 7.3	p=0.049
Overall survival (%)	20ปี 61.1	20ปี 59.7	P=0.323	5ปี 90.4	5ปี 92.9	p=0.24	5ปี *82.1	5ปี *90.4	p=0.053
DMFS/DFS/RFS (%)	20ปี 75.2	20ปี 74	P=0.29	5ปี 82.2	5ปี 86.0	p=0.01	5ปี 66.2	5ปี 76.6	p=0.044
Severe fibrosis (%)	20ปี 1.8	20ปี 5.2	p<0.0001	N/A	N/A	N/A	1	1	
Good+excellent cosmesis (%)	N/A	N/A	N/A	85	85		91.3	85.6	P=0.14
telangiectasia (%)	N/A	N/A	N/A	gr1-2 5.9	gr1-2 12.4	p=0.003	gr2-3 7.7	gr2-3 7.7	

คำย่อ EIC: extensive intraductal component, F/U: follow-up, DMFS: distant metastasis free survival, DFS: disease free survival, RFS: relapse free survival สำหรับ EORTC, Lyon, Budapest trials ตามลำดับ

*Cancer specific survival ใน Budapest trial

ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันว่าการฉายรังสีเสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ T1-2 ที่มีการแพร่กระจายต่อมน้ำเหลือง 1-3 ต่อมนมากขึ้นตั้งแต่การศึกษา meta-analysis ของ EBCTCG ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น อย่างไรก็ตามพบว่าการฉายรังสีเฉพาะที่หรือต่อมน้ำเหลืองที่ 10 ปีในการศึกษาดังกล่าวสูงถึงร้อยละ 20 ซึ่งสูงกว่าในงานวิจัยระยะหลังที่มีอัตราการกำเริบเฉพาะที่หรือต่อมน้ำเหลืองระหว่างร้อยละ 4-10^[39-41] โดยเป็นผลมาจากความก้าวหน้าทางการผ่าตัดและการให้ systemic treatment ที่ดีขึ้นไม่ว่าจะเป็นยาเคมีบำบัดกลุ่ม doxorubicin หรือ taxane รวมถึงการให้ยากกลุ่ม aromatase inhibitor และการใช้ยา trastuzumab ดังนั้นการตัดสินใจให้รังสีรักษาเสริมจึงควรชั่งน้ำหนักระหว่างประโยชน์ในด้านการลดอัตราการกำเริบ อัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านม เปรียบเทียบกับผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดได้ทั้งในระยะสั้นและระยะยาวเพราะผู้ป่วยมะเร็งระยะต้นมีโอกาสรอดชีวิตยืนยาวกว่าผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามเฉพาะที่ ปัจจัยที่ควรคำนึงถึงได้แก่ปัจจัยของผู้ป่วย เช่นผู้ป่วยอายุน้อยมักมีโอกาสเกิดการกำเริบมากกว่าผู้ป่วยอายุมาก หรือมี comorbidity อื่น ปัจจัยทางพยาธิวิทยาเช่นขนาดของก้อนมะเร็ง การมี lymphovascular invasion จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ลุกลาม ขนาดของก้อนมะเร็งในต่อมน้ำเหลือง เกร็ดของก้อนมะเร็ง หรือการมี hormonal receptor positive เป็นต้น โดยผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการกำเริบเฉพาะที่หรือต่อมน้ำเหลืองต่ำน่าจะได้ประโยชน์จากการฉายรังสีน้อย (low absolute benefit) กว่ากลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง อย่างไรก็ตามก็ยังไม่มีการ

คำนวณหรือแบบจำลองที่ได้รับการยอมรับว่าสามารถทำนายอัตราการเกิดการกำเริบได้แม่นยำพอที่จะนำมาใช้ทางคลินิก งานวิจัยที่สำคัญที่จะตอบคำถามถึงประโยชน์การฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เป็น high-risk node-negative และกลุ่มที่มีต่อมน้ำเหลือง 1-3 ต่อมนคืองานวิจัยของ United Kingdom Medical Research Council SUPREMO^[42] ซึ่งปัจจุบันยังไม่รายงานผล

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ cT1-2 NO ที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้าร่วมกับทำ sentinel node biopsy (SNB) พบการลุกลามของมะเร็งไม่เกิน 2 ต่อมน (SNB-positive ≤ 2 nodes)

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นซึ่งตรวจร่างกายหรือ imaging ไม่พบก้อนต่อมน้ำเหลืองรักแร้ (cN0) หากไม่ได้รับการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้มีโอกาสเกิดการกำเริบบริเวณต่อมน้ำเหลืองประมาณร้อยละ 20^[43] ในปัจจุบันผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะได้รับ การทำ SNB^[44, 45] ซึ่งสามารถช่วยลดภาวะแทรกซ้อนอันเป็นผลจากการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลือง (axillary lymph node dissection, AXLND) อันได้แก่ภาวะแขนบวม น้ำเหลือง การชา บริเวณรักแร้ การปวดแขนและไหล่ติดเป็นต้น^[46, 47] เมื่อผลทางพยาธิวิทยาจาก SNB ไม่พบการแพร่กระจายบริเวณต่อมน้ำเหลือง (negative SNB) ผู้ป่วยกลุ่มนี้เมื่อได้รับการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้าแล้วไม่จำเป็นต้องได้รับการฉายรังสีเสริม เว้นแต่มีขอบเขตการผ่าตัดบริเวณก้อนมะเร็งปฐมภูมิไม่เพียงพอ (positive surgical margin at primary lesion)

กรณีผล SNB พบการแพร่กระจาย ต่อมน้ำเหลือง (positive SNB) แนะนำให้ผ่าตัด ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ระดับ I-II (AXLND)^[48] โดยพบว่าเมื่อทำ AXLND จะพบการแพร่กระจายใน ต่อมน้ำเหลือง non sentinel รวร้อยละ 13-39^[49-52] นั้นหมายความว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่อาจไม่ได้รับ ประโยชน์จากการทำ AXLND^[53] อย่างไรก็ตามก็ดียัง ไม่มีแบบจำลองใดที่ได้รับการยอมรับในด้านการ ทำนายโอกาสเกิด non sentinel lymph node metastasis^[54-57]

ปัจจุบันมีข้อมูลจากหลายงานวิจัยพบว่า ผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายต่อมน้ำเหลือง sentinel 1-2 ต่อมาอาจสามารถละเว้นการทำ AXLND ได้ งานวิจัยส่วนใหญ่ทำ serial section ของ sentinel node ที่ระยะห่าง 0.05-0.5 มม.และ ย้อมด้วย hematoxylin-eosin งานวิจัยรวม ผู้ป่วยมะเร็งระยะต้นที่ได้รับการผ่าตัดสงวน เต้านมเข้ามาด้วยจึงขอกล่าวรวมในที่นี้ ดังรายงาน ต่อไปนี้ (ตารางที่ 5)

1. ACOSOG Z0011^[51, 58] รวบรวม ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 891 รายที่ได้รับการผ่าตัดสงวน เต้านมและมีการลุกลามต่อมน้ำเหลือง sentinel 1-2 ต่อมา (ทั้ง micro และ macrometastasis) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มแรกทำ SNB อย่างเดียว และกลุ่มที่ 2 ทำ AXLND ทั้ง 2 กลุ่มตามด้วยการฉายรังสีเต้านมทั้งเต้า พบว่าอัตราการกำเริบ เฉพาะที่และต่อมน้ำเหลือง รวมทั้งอัตราการรอด ชีวิตและอัตราการปลอดโรคที่ 10 ปีในกลุ่มที่ ทำ SNB ไม่ได้แยกว่ากลุ่มที่ทำ AXLND (non-inferiority phase III trial) อย่างไรก็ตามมีรายงาน การตรวจสอบคุณภาพการฉายรังสีพบว่าผู้ป่วย

ประมาณร้อยละ 19 ได้รับการฉายรังสีบริเวณ ต่อมน้ำเหลืองบริเวณเหนือไหปลาร้า (protocol-prohibited nodal field irradiation) และมีผู้ป่วยอีกจำนวนหนึ่งได้รับการฉายรังสีเทคนิค high tangential field (ขอบบนของ tangential field อยู่ใกล้ head of humerus ภายใน 2 ซม.) แต่การเกิด protocol violation ดังกล่าวไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม SNB และ AXLND^[59]

2. IBCSG 23-01^[49] ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 931ราย ที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า (ร้อยละ 9) หรือผ่าตัดสงวนเต้านม (ร้อยละ 91) ที่ทำ SNB พบการแพร่กระจายต่อมน้ำเหลือง micrometastasis (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 มม.) เปรียบเทียบ ระหว่างการทำ SNB อย่างเดียว และทำ AXLND ผู้ป่วยที่ผ่าตัดสงวนเต้านมจะได้รับการฉายรังสี ที่เต้านมอย่างเดียวยเสริม ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้าไม่ได้รับการฉายรังสีเสริม ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างของอัตราการ กำเริบต่อมน้ำเหลืองและอัตราการแพร่กระจาย อวัยวะอื่น

3. OTOASOR^[50, 60] ทำการศึกษาแบบ สุ่มในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ T น้อยกว่า/เท่ากับ 3 ซม. cN0 และ positive SNB (ค่าเฉลี่ยจำนวน ต่อมน้ำเหลืองที่พบการลุกลามอยู่ที่ 1.17-1.36 ต่อมา) จำนวน 474 รายเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม แรก AXLND (ผู้ป่วยกลุ่มนี้หากมีต่อมน้ำเหลือง ลุกลามมากกว่า/เท่ากับ 4 ต่อมา หรือ ลุกลาม 1-3 ต่อมาพร้อมกับมีก้อนมะเร็งเกรด 3, lymphovascular invasion หรือ premenopause ได้รับการฉาย รังสีต่อมน้ำเหลืองร่วมด้วย) และกลุ่มที่ 2 ได้รับการฉายรังสีเต้านม ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ระดับ I-II

ตารางที่ 5 แสดงงานวิจัยเปรียบเทียบการทำ SNB และ AXLND ในผู้ป่วยที่มีการลุกลามต่อมน้ำเหลือง sentinel 1-2 ต่อมา และงานวิจัยเปรียบเทียบการเลาะต่อมน้ำเหลืองรักแร้กับการฉายรังสีบริเวณรักแร้

การศึกษา/ปีค.ศ./ จำนวนผู้ป่วย (คน)	ACOSOG Z0011 1999-2004 856		IBCSG 23-01 2001-2010 931		OTOASOR 2002-2009 474		AMAROS 2001-2010 1425	
ติดตาม	9.3 ปี		5 ปี		97 เดือน		6.1 ปี	
เกณฑ์คัดเข้า	T1,T2 cN0 1-2 SLN positive BCS 100 %		T1,T2 cN0 1-2 SLN positive Microscopic </= 2 มม. BCS 91 % Mastectomy 9 %		cT ≤ 3 ซม. SLN positive BCS 84 % Mastectomy 16 %		T1,T2 cN0 1-2 SLN positive (95% SLN 1-2 LN) BCS 82 % Mastectomy 18 %	
กลุ่ม	SNB	AXLND	SNB	AXLND	AXLND	AXRT	AXLND	AXRT
ลักษณะประชากร								
T1 (%)	69.5	67.6	69	68	44	60	82	78
ER + (%)	74.3	75.5	91	88	83	84	NA	NA
ผลการวิจัย	10 ปี		5 ปี		8 ปี		5 ปี	
OS (%)	86.3	83.6	97.5	97.6	77.9	84.8	93.3	92.5
	P = 0.02 ^{a,b}		P = 0.73		P = 0.06		P = 0.34	
DFS (%)	80.2	78.2	87.8	84.4	72.1	77.4	86.9	82.7
	P = 0.32		P = 0.0042 ^{a,b}		P = 0.51		P = 0.18	
Locoregional control (%)	83	81	-	-	-	-	-	-
	P = 0.41							
Axilla recurrence	N = 1	N = 0	N = 5	N = 1	N = 5 (2%)	N = 4 (1.7%)	0.43%	1.19%
					P = 1.00 ^b		HR 0.00-5.27 ^{a,b}	
Lymph edema (%)					23	11		
					P < 0.0001			

a : non inferiority

b: primary outcome

OS: overall survival, DFS: disease free survival, ER: estrogen receptor, SNB: sentinel lymph node biopsy, BCS: breast conserving surgery, AXLND: axilla lymph node dissection, AXRT: axilla radiation therapy, SLN: sentinel lymph node

และเนื้อเยื่อปลาซ่า 50 เกรย์ใน 25 ครั้ง ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างของอัตราการกำเริบที่ต่อมน้ำเหลืองและอัตราการเสียชีวิต ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ AXLND มีภาวะแทรกซ้อนได้แก่แขนบวม น้ำเหลือง ขา ปวด ข้อไหล่ติดร้อยละ 15.3 ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีที่ร้อยละ 4.7 ที่ 1 ปี

4. EORTC 0981-22023 AMAROS^[52]

เปรียบเทียบ กลุ่มแรกได้รับ AXLND (ผู้ป่วยกลุ่มแรกสามารถได้รับการฉายรังสีต่อมน้ำเหลืองรักแร้กรณีมีลูกกลมต่อมน้ำเหลืองตั้งแต่ 4 ต่อมนขึ้นไปได้) และกลุ่มที่ 2 ได้รับการฉายรังสีต่อมน้ำเหลืองรักแร้ระดับ I-III และเนื้อเยื่อปลาซ่า 50 เกรย์ใน 25 ครั้ง ภายใน 12 สัปดาห์หลัง SNB มีผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในงานวิจัย 1525 ราย ระยะ cT1-2 N0 ที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า (ร้อยละ 18) หรือผ่าตัดสงวนเต้านม (ร้อยละ 82) ที่ทำ SNB พบการแพร่กระจาย 1-2 ต่อมน (positive SNB ทั้ง micro และ macrometastasis, ร้อยละ 95 พบการลูกกลมต่อมน้ำเหลืองไม่เกิน 2 ต่อมน) ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้าประมาณ 1/3 ได้รับการฉายรังสีเสริมบริเวณผนังทรวงอกร่วมด้วย ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดสงวนเต้านมได้รับการฉายรังสีเสริมบริเวณเต้านม ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างของอัตราการกำเริบบริเวณรักแร้ อัตราการปลอดโรคและอัตราการเสียชีวิต แต่กลุ่มที่ได้รับการผ่าตัด AXLND มีอัตราการเกิดแขนบวม น้ำเหลืองมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีบริเวณรักแร้ (23% เทียบกับ 11%, $p < 0.001$)

กล่าวโดยสรุปในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น cT1-2 N0 ที่ผ่าตัดเต้านมทั้งเต้าที่มีการแพร่กระจายต่อมน้ำเหลือง sentinel จำนวน

1-2 ต่อมาอาจจะเว้นการทำ AXLND ได้ สำหรับการฉายรังสีมี 2 ทางเลือกคือ 1) อาจไม่จำเป็นต้องฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลือง (ตาม Z0011 หรือ IBCSG 23-01) แต่พึงระวังว่างานวิจัย 2 งานวิจัยนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการผ่าตัดสงวนเต้านมและได้รับการฉายรังสีบริเวณเต้านม ซึ่งพบมี incidental radiation dose บริเวณต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ระดับ I-II หรือ 2) แนะนำให้ฉายรังสีบริเวณผนังทรวงอกร่วมกับต่อมน้ำเหลืองรักแร้ระดับ I-III และเนื้อเยื่อปลาซ่า (ตาม OTOASOR หรือ AMAROS)

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการลูกกลมต่อมน้ำเหลือง (cN+) จากการตรวจร่างกายหรือทำ imaging จำเป็นต้องได้รับการเลาะต่อมน้ำเหลืองรักแร้ระดับ I-II และตามด้วยการฉายรังสีเสริมบริเวณผนังทรวงอกและต่อมน้ำเหลืองเมื่อยืนยันขึ้นเนื้อพบ pN+ การเลือกบริเวณของต่อมน้ำเหลืองว่าจะฉายรังสีเสริมบริเวณใดจะดี กล่าวในหัวข้อถัดไป

การฉายรังสีต่อมน้ำเหลือง internal mammary (IMN)

การแพร่กระจายต่อมน้ำเหลือง internal mammary เป็นปัจจัยพยากรณ์เช่นเดียวกับการลูกกลมต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ การแพร่กระจายต่อมน้ำเหลือง IMN พบได้ประมาณร้อยละ 16-65 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการลูกกลมต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ และพบได้ประมาณร้อยละ 4-17 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ไม่มีการลูกกลมต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้^[61-64] ผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งอยู่ด้านในแต่ไม่มีการลูกกลมต่อมน้ำเหลืองรักแร้พบการ

ลุกลามต่อมน้ำเหลือง IMN น้อยกว่าร้อยละ 10^[65] ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลามต่อมน้ำเหลือง IMN ได้แก่

1) ผู้ป่วยที่มีการลุกลามต่อมน้ำเหลืองรักแร้ตั้งแต่ 4 ต่อมนขึ้นไป (ระยะ N2)

2) ผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งด้าน medial และมีการลุกลามต่อมน้ำเหลืองรักแร้

3) ผู้ป่วยระยะ T3 และอายุน้อยกว่า 35 ปี

4) ผู้ป่วยระยะ T2 และมีการลุกลามต่อมน้ำเหลืองรักแร้

5) ผู้ป่วยระยะ T2 และอยู่ด้าน medial ผู้ป่วย 5 ข้อนี้มีความเสี่ยงการลุกลามต่อมน้ำเหลือง IMN มากกว่าร้อยละ 20^[65] แม้ว่าปัจจุบัน NCCN guideline จะแนะนำให้ฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลือง IMN ด้วย แต่แพทย์รังสีรักษายังมีความไม่สบายใจที่จะฉายรังสีบริเวณดังกล่าว เนื่องจากพบว่าอัตราการแพร่กระจายต่อมน้ำเหลืองทางคลินิกพบได้น้อยและมีปริมาณรังสีต่อหัวใจและปอด

การฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลืองรักแร้สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้ดังได้กล่าวไปแล้วในตอนต้นบทความ ในย่อหน้านี้จะกล่าวถึงประโยชน์ของการฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลืองทั้งบริเวณ (regional nodal irradiation, RNI) ได้แก่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณเหนือไหปลาร้า บริเวณรักแร้และ IMN จากงานวิจัย prospective ต่างๆ ได้แก่ MA.20 ซึ่งพบว่าการฉายรังสี 50 เกรย์ใน 25 ครั้งบริเวณ IMN และรักแร้ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดสงวนเต้านมสามารถลดอัตราการกำเริบทั้งในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแพร่กระจายต่อมน้ำเหลืองรักแร้ และกลุ่มที่ไม่มีการแพร่

กระจายต่อมน้ำเหลืองรักแร้ที่มีความเสี่ยงสูง โดยสามารถเพิ่มอัตราการรอดปลอดโรค (disease free survival, DFS) เพิ่มอัตราการปลอดการแพร่กระจาย (distant disease free survival, DDFS) และเพิ่มอัตราการควบคุมโรคที่ก้อนมะเร็งและต่อมน้ำเหลืองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่เพิ่มอัตราการรอดชีวิตเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีบริเวณเต้านมอย่างเดียว การฉายรังสี IMN ไม่ได้เพิ่มผลข้างเคียงระยะยาวต่อหัวใจโดยพบอัตราการเกิดผลข้างเคียงเกรด 2 ขึ้นไปร้อยละ 0.9 (ในผู้ป่วยที่ได้ RNI ร่วมกับการฉายรังสีที่เต้านม) เปรียบเทียบกับร้อยละ 0.4 (ในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีที่เต้านมอย่างเดียว) นอกจากนี้การเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจพบเพียงร้อยละ 1.2 ในทั้ง 2 กลุ่ม^[66]

งานวิจัย EORTC 22922/10925 ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้าหรือสงวนเต้านม โดยมีเกณฑ์คัดเข้าคือ

1. ผู้ป่วยที่มีก้อนบริเวณกลางเต้า หรือด้านในของเต้านม ไม่ว่าจะมีการลุกลามต่อมน้ำเหลืองรักแร้หรือไม่

2. ผู้ป่วยที่มีก้อนด้านนอกของเต้าร่วมกับมีการลุกลามต่อมน้ำเหลืองรักแร้ พบว่าการฉายรังสี RNI (เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ฉายรังสีเต้านมหรือผนังทรวงอกอย่างเดียว) สามารถเพิ่ม DFS, DDFS และลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เพิ่มอัตราการรอดชีวิตเพียงเล็กน้อยจากร้อยละ 80.7 เป็นร้อยละ 82.3 (p=0.06) ข้อมูลจากรายงานนี้พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ต้องฉายรังสีเพื่อลดการเสียชีวิต (NNT) 1 รายเท่ากับ 39 คน และจำนวน

ผู้ป่วยที่ต้องฉายรังสีเพื่อลดการกำเริบของมะเร็งเต้านมเท่ากับ 30^[67]

งานวิจัย 2 รายงานข้างต้นนี้^[66, 67] ไม่สามารถบอกได้ว่าอัตราการรอดปลอดภัยที่เกิดขึ้นเป็นผลของการฉายรังสีบริเวณใด กล่าวคือจากการฉายรังสีเหนือไหปลาร้า รักแร้ หรือ IMN บริเวณใดกันแน่ที่เป็นประโยชน์หลัก ข้อมูลในปัจจุบันมีรายงานการศึกษาแบบสุ่มเพียงรายงานเดียวจากประเทศฝรั่งเศสซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ตัดเต้านมและเลาะต่อมน้ำเหลืองรักแร้ที่มี 1) การลุกลามต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ หรือ 2) ก้อนบริเวณกึ่งกลางหรือด้านในของเต้านมไม่ว่าจะมีการลุกลามต่อมน้ำเหลืองรักแร้หรือไม่ โดยเปรียบเทียบว่าการฉายรังสีบริเวณ IMN (ด้วยการฉายรังสีด้วยโฟตอน 12.5 เกรย์และอิเล็กตรอน 32.5 เกรย์) เพิ่มจากการฉายรังสีบริเวณผนังทรวงอกและต่อมน้ำเหลืองเหนือไหปลาร้าไม่พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น (59.3% เทียบกับ 62.6%, $p=0.8$) และไม่พบความแตกต่างของอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการแพร่กระจาย^[68] ทั้งนี้งานวิจัยนี้มีผู้ป่วยเข้าร่วมไม่มากพอ (under power) ที่จะพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^[69]

การศึกษาแบบ prospective อื่นที่น่าสนใจได้แก่การศึกษาของ Danish breast cancer study group ทำการฉายรังสีผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 3089 ราย ที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า (ร้อยละ 65) หรือสงวนเต้านม (ร้อยละ 35) ที่มีการลุกลามต่อมน้ำเหลืองตั้งแต่ 1 ต่อขึ้นไป โดยการฉายรังสีที่เต้านม/ผนังทรวงอกและต่อมน้ำเหลืองเหนือไหปลาร้า โดยหากเป็นเต้านม

ข้างขวาจะได้รับการฉายรังสี IMN ร่วมด้วย ในขณะที่หากเป็นเต้านมข้างซ้ายไม่ได้รับการฉายรังสี IMN พบว่าการฉายรังสี IMN สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตจากร้อยละ 72 เป็นร้อยละ 76 ($p=0.005$) ลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเต้านมจากร้อยละ 23 เป็นร้อยละ 21 ($p=0.03$) และลดอัตราการแพร่กระจายจากร้อยละ 30 เป็นร้อยละ 27 ($p=0.07$)^[70] รายงานวิจัยนี้เป็นรายงานเดียวที่พบว่าการฉายรังสีบริเวณ IMN สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้ เนื่องจากเป็นงานวิจัยที่เลือกผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลามต่อมน้ำเหลือง IMN มากกว่างานวิจัย MA.20, EORTC 22922/10925 และงานวิจัยของฝรั่งเศส^[68] อีกทั้งมีจำนวนผู้ป่วยในงานวิจัยมากพอที่จะเห็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 6)

สำหรับการศึกษาย้อนหลังส่วนใหญ่ไม่พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้นเมื่อฉายรังสีบริเวณ IMN แต่การศึกษาเหล่านี้มักมีความแตกต่างกันของปัจจัยพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ IMN และ ไม่ได้รับ IMN เช่นระยะของโรค ตำแหน่งของก้อนมะเร็งทำให้ไม่สามารถสรุปประโยชน์ที่แท้จริงของการฉายรังสี IMN ในการศึกษาต่างๆ เหล่านี้ได้^[71-77]

จากข้อมูลงานวิจัยต่างๆ ที่กล่าวมาข้างต้นพอสรุปได้ว่าการฉายรังสีบริเวณ IMN ร่วมกับบริเวณต่อมน้ำเหลืองเหนือไหปลาร้าสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่สามารถเพิ่มอัตราการอยู่รอดปลอดภัย (DFS) ได้ประมาณร้อยละ 3-5 (absolute benefit) อย่างมีนัยสำคัญ โดยที่ยังไม่มีข้อมูลว่าการฉายรังสีบริเวณ IMN จะเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจ

ตารางที่ 6 แสดงงานวิจัยแบบ prospective เปรียบเทียบการฉายรังสีบริเวณ IMN เปรียบเทียบกับการไม่ฉายรังสีบริเวณ IMN

	MA.20 [66]		EORTC 22922/10925[67]		French IMN study [68]			DBCG-IMN [70]	
	จำนวนผู้ป่วย (คน)	1832	4004		1334		3089		
Median F/U	9.5 ปี	10.9 ปี			11.3 ปี		8.9 ปี		
กลุ่มผู้ป่วย	1. มีการลุกลามต่อมน้ำเหลือง รักแร้	1. ระยะ 1-3 ที่มีก้อนที่ึ่งกลางหรือด้านในของเต้านม			1. ระยะ 1-2 ที่มีการลุกลามต่อมน้ำเหลืองรักแร้		1. ระยะต้น และมีการลุกลามต่อมน้ำเหลืองรักแร้		
	2. ไม่มีการลุกลามต่อมน้ำเหลือง รักแร้แต่มีปัจจัยเสี่ยงสูง*	2. ก่อนมีรังสีบำบัดนอกที่ที่มีการลุกลามต่อมน้ำเหลืองรักแร้			2. ระยะ 1-2 ที่มีก้อนบริเวณที่ึ่งกลางหรือด้านในเต้านม				
การผ่าตัด	BCS+AXLND 97%	MRM 23.9 %			MRM 100%		MRM 65%		
	BCS+SLNB 3%	BCS + SLNB/AXLND 76.1%					BCS + AXLND 35%		
บริเวณที่ฉายรังสี	Breast +/- (SPC+IMN+Axilla)	breast/chest wall +/- (IMN+SPC+apical axilla)			chest wall +/- IMN		(breast/chest wall+SPC+FC+Axilla level II-III)		
	RNI	WBRT	p-value	RNI	WBRT/ CWRT	p-value	IMN	No IMN (left breast)	p-value
N (คน)	916	916		2002	2002		1492	1597	
จำนวนต่อมน้ำเหลืองรักแร้ที่ได้รับการผ่าตัด	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	
≥ 10 ต่อมน้ำ	67.9	66.8		N/A	N/A		97	95	
จำนวนต่อมน้ำเหลืองรักแร้ที่แพร่กระจาย									
0	9.6	9.7		44.4	44.5		0	0	
1-3	84.9	85.1		42.9	43.3		58	60	
≥ 4	5.5	5.1		12.6	12.2		42	40	

	MA-20 [66]				EORTC 22922/10925 [67]				French IMN study [68]				DBCg-IMN [70]	
	RNI	WBRT	p-value	RNI	WBRT/ CWRT	p-value	IMN	No IMN	p-value	IMN (right breast)	No IMN (left breast)	p-value		
ขนาดก้อนมะเร็งที่เต้านม														
T1	50.1	54.7		60.2	60.1		34	32		42	41			
T2	48.4	44.7		35.8	35.7		52	53		52	52			
Estrogen receptor : positive	74.8	74.5		N/A	N/A		54	50		81	80			
อัตราการรอดชีวิต	82.8	81.8	p=0.38	82.3	80.7	p=0.06	62.6	59.3	p=0.8	75.9	72.2	p=0.005		
อัตราเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านม	10.3	12.3	p=0.11	12.5	14.4	p=0.02	N/A	N/A		20.9	23.4	p=0.03		
อัตราการรอดปลอดโรค (DFS)	82.0	77.0	p=0.01	72.1	69.1	p=0.04	53.2	49.9	p=0.35	N/A	N/A			
อัตราการควบคุมโรคที่เต้านมและต่อมน้ำเหลือง	95.2	92.2	p=0.009	N/A	N/A		N/A	N/A		N/A	N/A			
อัตราการปลอดการแพร่กระจาย	86.3	82.4	p=0.03	78.0	75.0	p=0.02	N/A	N/A		72.6	70.3	p=0.07		
Gr2+ delayed pneumonitis/ lung fibrosis	0.4	0.3	p=0.72	4.4	1.7	p<0.001	N/A	N/A		N/A	N/A			
Gr2+ delayed lymphedema	8.4	4.5	p=0.001	12	10.5	N/A	N/A	N/A		N/A	N/A			
Gr2+ acute radiation der- matitis	49.5	40.1	p<0.001	N/A	N/A		N/A	N/A		N/A	N/A			
โรคหัวใจ	0.9	0.4	p=0.26	6.5	5.6	p=0.25	2.2	1.7	N/A	N/A	N/A			
โรคมะเร็งที่อื่นตามกายหลัง	11	10	p=0.54	9.5	11.1	N/A	N/A	N/A		N/A	N/A			

คำย่อ: SPC: supraclavicular node, IFC: infraclavicular node, RNI: regional nodal irradiation, WBRT: whole breast radiation therapy, CWRT: chest wall radiation therapy, IMN: internal mammary node, MRM: modified radical mastectomy, BCS: breast conserving surgery, AXLND: axilla lymph node dissection, SLNB: sentinel lymph node biopsy, N/A: not available

*1. T3

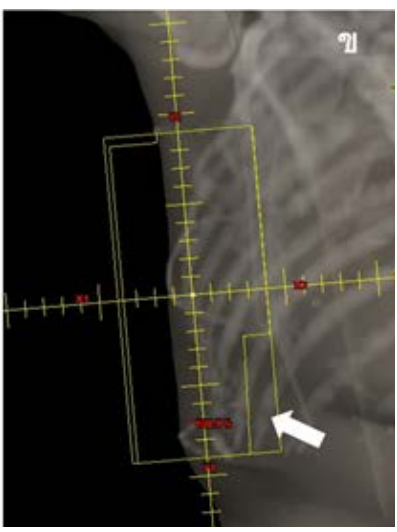
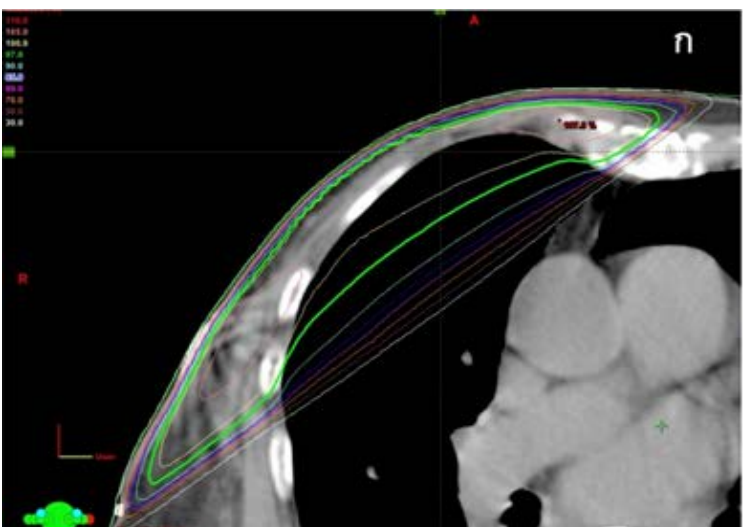
2. ≥ T2 และ เลขต่อมน้ำเหลืองรักแร้น้อยกว่า 10 ต่อมน

3. และอย่างน้อย 1 อย่างดังต่อไปนี้ histologic gr.3, ER negative, LVI

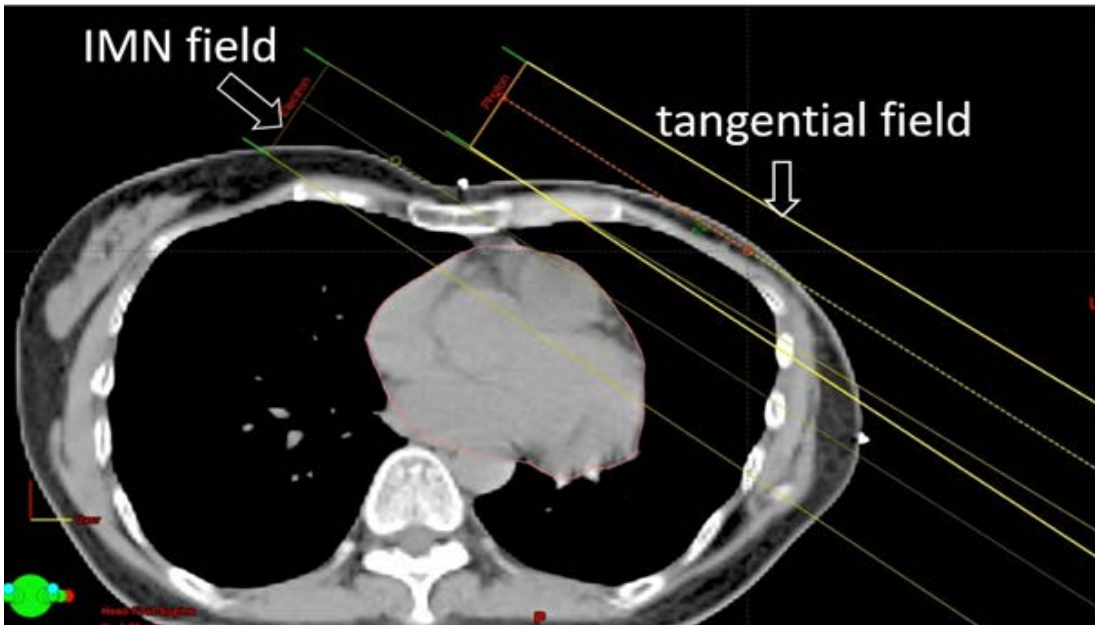
อย่างมีนัยสำคัญ แต่พบว่าเพิ่มอัตราการเกิดพังผืดที่ปอดจากร้อยละ 1.7 เป็น 4.4 (ดังแสดงในตารางที่ 6) และหากเลือกที่จะฉาย IMN ควรจะให้ร่วมกับการฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลืองเหนือไหปลาร้าด้วย แพทย์รังสีรักษาควรจะต้องเลือกผู้ป่วยที่จะได้รับประโยชน์จากการฉายรังสีต่อมน้ำเหลือง IMN เพิ่มจากต่อมน้ำเหลืองเหนือไหปลาร้าได้แก่ผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งบริเวณกึ่งกลางหรือด้านในของเต้านม ร่วมกับมีการลุกลามต่อมน้ำเหลืองตั้งแต่ 4 ต่อมนขึ้นไป การตรวจ lymphoscintigraphy ร่วมกับการทำ IMN sentinel node biopsy อาจสามารถช่วยบอกว่ามีการลุกลามบริเวณต่อมน้ำเหลือง IMN หรือไม่^[78] ซึ่งอาจมีผลต่อการตัดสินใจฉายรังสีบริเวณ IMN ในอนาคต^[79, 80]

เทคนิคการฉายรังสี IMN โดยส่วนใหญ่ควรครอบคลุมตำแหน่งของ IMN ตั้งแต่ intercostal space ที่ 1-3 แต่อาจเพิ่มลงมาถึง intercostal space ที่ 5 ในผู้ป่วยที่มีก้อนบริเวณด้านล่างของเต้านม การฉายรังสีทำได้ทั้งการฉายรังสีแบบ 3 มิติซึ่งแบ่งเป็น

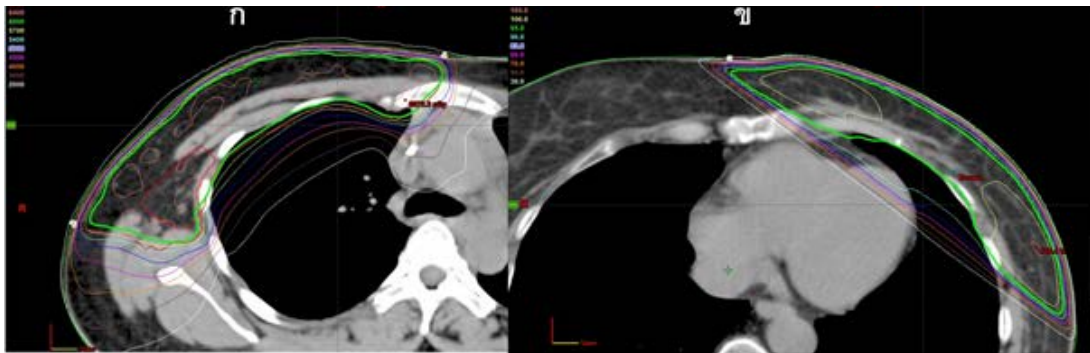
1. เทคนิค wide tangential กล่าวคือครอบคลุม IMN ด้วยการฉาย tangential field (ภาพที่ 1)
2. การต่อฟิลด์บริเวณด้านในของ medial tangential field ด้วย photon และ electron (ภาพที่ 2)
3. การฉายรังสีปรับความเข้ม (ภาพที่ 3) ซึ่งต้องระวังปริมาณรังสีที่เพิ่มขึ้นที่ปอด^[81]



ภาพที่ 1 แสดง เทคนิค wide tangential ครอบคลุม IMN ด้วยการฉาย tangential field เทคนิคนี้จะมีปริมาณรังสีบริเวณปอดมาก แต่สะดวกในการฉายเนื่องจากมีลำรังสีเดียว ไม่ต้องต่อฟิลด์ ควรมีวัดดูกำบังรังสี (ลูกศรทึบขาว) บริเวณด้านล่างที่พื้นที่ intercostal space ที่ 3-5 ไปแล้วเพื่อลดปริมาณรังสีที่ปอด และหัวใจ (กรณีเป็นด้านซ้าย) ก.แสดงเส้น isodose ข.แสดงภาพ digitally reconstructed radiograph (DRR)



ภาพที่ 2 แสดงการต่อฟิลด์บริเวณด้านในของ medial tangential field ด้วย photon และ electron ข้อดีคือสามารถลดปริมาณรังสีต่อปอดและหัวใจได้เนื่องจาก IMN field จะใช้ mixed photon electron โดยแพทย์รังสีรักษาดูเส้น isodose ที่เหมาะสมที่ครอบคลุม IMN โดยไม่ลงลึกถึงหัวใจมากนัก ข้อเสียคือจะต้องมีการต่อฟิลด์ทำให้เสียเวลาในการฉายรังสีมากขึ้นและอาจมี hot หรือ cold spot บริเวณที่มีการต่อฟิลด์

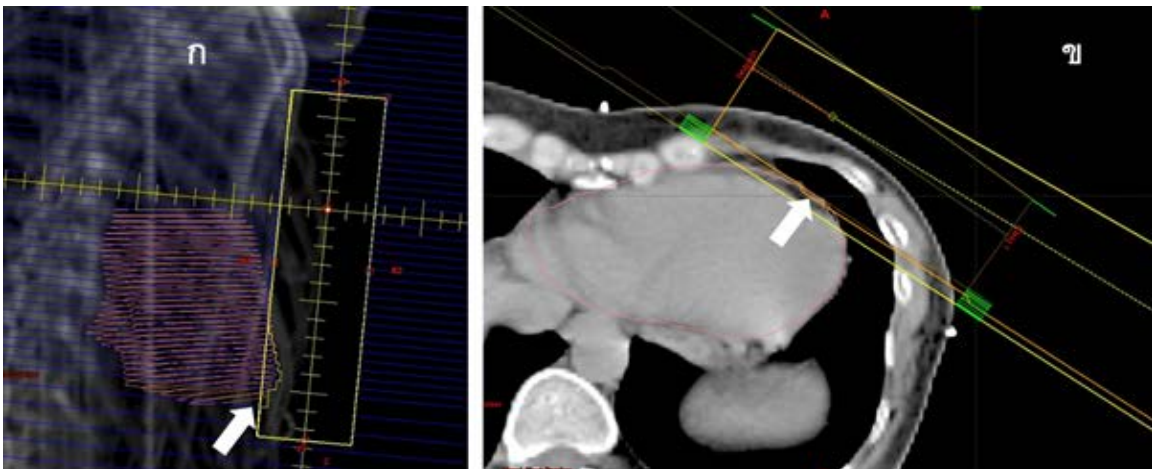


ภาพที่ 3 แสดงการฉายรังสีปรับความเข้มบริเวณเต้านม ซึ่งสามารถทำได้ทั้ง inverse planning หรือ forward planning ภาพ ก. แสดง isodose จากการฉายรังสีปรับความเข้มหมุนรอบตัวผู้ป่วย (VMAT) ซึ่งครอบคลุม IMN และเนื้อเต้านมตลอดจนต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ เทคนิคนี้มีปริมาณรังสีสูงขึ้นกว่าการฉายรังสีด้วย standard tangential field อีกทั้งแพทย์รังสีรักษาจะต้องวาด target volume และใช้ inverse planning ภาพ ข. แสดง isodose จากการฉายรังสี forward planning IMRT ด้วย standard tangential field ซึ่งจะเห็นว่ามียังปริมาณรังสีตกที่ปอดน้อยกว่า VMAT แต่มี hot spot บริเวณ medial และ lateral คล้ายการใส่ wedge แต่สามารถลด hot spot ได้ดีขึ้น และสามารถป้องกันบริเวณหัวใจได้

แพทย์รังสีรักษาควรเลือกเทคนิคการฉายรังสีที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย กล่าวคือในกรณีของเต้านมด้านขวาซึ่งการฉายรังสี IMN ด้วยเทคนิค wide tangential เป็นวิธีที่ง่ายที่สุด โดยมีผลกระทบต่อหัวใจน้อย ในขณะที่ผู้ป่วยที่เต้านมมีขนาดใหญ่ ก้อนมะเร็งอยู่ทางด้านซ้าย การฉายรังสีเทคนิคที่ 2 และ 3^[82] ช่วยให้ลดปริมาณรังสีต่อหัวใจได้ดีกว่าเป็นต้น อย่างไรก็ตามปริมาณรังสีที่ตกกระทบหัวใจมักมีความแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย ขึ้นกับกายวิภาคของผู้ป่วยและเทคนิคทางรังสีรักษา^[83] นอกจากนี้ควรระมัดระวังปริมาณรังสีต่อหัวใจในผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม anthracycline หรือ trastuzumab เนื่องจากมีผลต่อการทำงานของหัวใจ

เทคนิคอื่นที่ช่วยลดปริมาณรังสีต่อหัวใจได้แก่การปรับทิศทางลำรังสีให้โดนหัวใจน้อยที่สุด

การใช้ multileaf collimator บังหัวใจ (ภาพที่ 4) การฉายรังสีในท่านอนคว่ำ การฉายรังสีเพียงบางส่วนของเต้านม (partial breast irradiation, PBI) การฉายรังสีในท้องผ่าตัด (intraoperative radiation therapy) การใช้โปรตอนเป็นต้น^[84] นอกจากนี้ยังมีการใช้เทคนิคการหายใจเข้าสุดแล้วกลั้นใจในขณะที่ทำการฉายรังสีสามารถช่วยลดปริมาณรังสีต่อหลอดเลือดหัวใจได้มากกว่าการฉายรังสีด้วยเทคนิคการหายใจปกติ^[85-87] อย่างไรก็ตามการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาทางรังสีคณิต (dosimetric study) การใช้เทคนิคดังกล่าวจะมีประโยชน์ในทางคลินิกหรือไม่ในด้านการลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจเป็นเรื่องที่ต้องติดตามในอนาคต^[88, 89] เนื่องจากการเสียชีวิตจากโรคหัวใจในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษา มะเร็งเต้านมพบเพียงร้อยละ 0.3-1.2 เท่านั้น^[66, 90]



ภาพที่ 4 แสดงการใช้ multileaf collimator (MLC) บังหัวใจ ภาพ ก. แสดงภาพ DRR ลูกศรทึบแสดงการใช้ MLC มาบังหัวใจ ภาพ ข. แสดงภาพตัดขวางของการวางฟิลด์และเห็น MLC บังหัวใจ ข้อควรระวังของเทคนิคนี้คือในผู้ป่วยที่ก้อนมะเร็งอยู่ด้านล่างของเต้านมการบังหัวใจอาจบัง clinical target volume ไปด้วย

การลดจำนวนครั้งของการฉายรังสีให้สั้นลง (hypofractionation)

โดยปกติ การฉายรังสีหลังการผ่าตัดมะเร็งเต้านมใช้ปริมาณรังสีประมาณ 50 เกรย์ใน 25 ครั้ง กรณีที่ผ่าตัดสงวนเต้านมจะมีการให้รังสีเพิ่มเติมบริเวณ tumor bed ประมาณ 10-16 เกรย์ใน 5-8 ครั้ง รวมแล้วผู้ป่วยจะได้รับรังสีบริเวณเต้านม 60-66 เกรย์ใน 6-7 สัปดาห์ ซึ่งเป็นเวลาค่อนข้างนาน ผู้ป่วยบางรายอาจไม่สามารถมารับการฉายรังสีเสริมเนื่องจากบ้านไกล การเดินทางไม่สะดวก ว่างงานไม่ได้ มีภาระที่ไม่สามารถมาฉายรังสีเป็นระยะเวลาหลายสัปดาห์ ยังไม่นับค่าใช้จ่ายในการเดินทาง ค่าใช้จ่ายจากการฉายรังสีด้วย นอกจากนี้หากจำนวนครั้งของการฉายรังสีลดลงย่อมทำให้ผู้ป่วยใหม่เข้าถึงบริการทางรังสีมากขึ้น ระยะเวลารอคอยการฉายรังสีสั้นลง (short waiting list) อีกด้วย การฉายรังสีระยะสั้นมีหลายวิธี ได้แก่ การลดจำนวนครั้งของการฉายรังสี^[91-93] การฉายรังสีบริเวณ tumor bed ร่วมกับการฉายรังสีทั้งเต้านม (WBRT with simultaneous integrated boost (SIB)^[94-98]) หรือใช้เทคนิคการฉายรังสีวิธีอื่น เช่น accelerated partial breast irradiation^[99] การฉายรังสีในห้องผ่าตัด (intraoperative radiation therapy, IORT) เป็นต้น

การลดจำนวนครั้งของการฉายรังสีทั้งเต้านม (Whole breast hypofractionation)

แต่เดิมเชื่อว่าการฉายรังสีรักษามะเร็งเต้านมด้วยปริมาณรังสี ≤ 2 เกรย์/ครั้งช่วยให้สามารถควบคุมมะเร็งได้ดีโดยที่มีผลข้างเคียงต่อ

อวัยวะปกติน้อยกว่าการฉายรังสี > 2 เกรย์/ครั้ง ต่อมา มีการตั้งสมมุติฐานว่าอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่มะเร็งเต้านมมีค่า α/β มีค่า 3.5-4 เกรย์^[100, 101] ซึ่งใกล้เคียงกับ α/β 3.1-3.6 Gy ของเนื้อเยื่อเต้านมปกติ^[102] นั้นหมายความว่า การฉายรังสีด้วย conventional fractionation ไม่ได้มีประโยชน์เหนือ hypofractionation จึงทำให้มีการใช้ hypofractionation เพื่อทำการศึกษาวิจัยอย่างกว้างขวางดังนี้

รายงานการศึกษาแบบสุ่มด้วยการฉายรังสี hypofractionation รายงานแรกจาก Royal Marsden Hospital^[101] เปรียบเทียบการฉายรังสี รังสี 39 เกรย์ และ 41.6 เกรย์ ใน 13 ครั้ง เปรียบเทียบกับ 50 เกรย์ใน 25 ครั้ง โดยทั้งหมดให้การฉายรังสีใน 5 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ 39 เกรย์มีอัตราการกำเริบแย่กว่า 50 เกรย์ (HR 1.81; 0.96-3.41) การศึกษานี้ปิดการศึกษาไปก่อนเพื่อหลีกเลี่ยงการให้กับการศึกษา START A และไม่ได้รายงานถึงผลข้างเคียงระยะยาวตลอดจนความสวยงาม

การฉายรังสีทั้งเต้านมด้วย hypofractionation ได้รับการศึกษาเปรียบเทียบกับ การฉายรังสีทั้งเต้านมแบบปกติ (50 เกรย์ 25 ครั้ง ใน 5 สัปดาห์) ในหลายงานวิจัยได้แก่ Ontario randomized trial^[103, 104] ซึ่งให้ปริมาณรังสี 42.5 เกรย์ ใน 16 ครั้ง 3 สัปดาห์เปรียบเทียบกับ 50 เกรย์ ใน 25 ครั้ง 5 สัปดาห์ การศึกษานี้ไม่มีการให้รังสีเสริมบริเวณ tumor bed (tumor bed boost) และผู้ป่วยมีขนาดเต้านมไม่ใหญ่ (separation นับจากขอบ medial ถึง lateral ไม่เกิน 25 ซม.) พบว่าอัตราการเกิดการกำเริบ

ที่ 10 ปีเท่ากับร้อยละ 6.2 และ 6.7 ตามลำดับ โดยที่ความสวยงามไม่ได้แตกต่างกัน (ร้อยละ 69.8 เปรียบเทียบกับร้อยละ 71.3 ของผู้ป่วยมีความสวยงามระดับดีถึงดีเยี่ยม) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการฉาย hypofractionation ไม่ได้ดีน้อยกว่าการฉายรังสีแบบปกติ อย่างไรก็ตามเมื่อทำ subgroup analysis พบว่าผู้ป่วยที่เป็น high grade มีอัตราการกำเริบเฉพาะที่ที่ 10 ปีร้อยละ 15.6 ในกลุ่มที่ได้ hypofractionation ซึ่งแยกจากกลุ่มที่ได้การฉายรังสีปกติ (มีอัตราการกำเริบที่ 10 ปีเพียงร้อยละ 4.7) ($p=0.01$)

งานวิจัย START A (hypofractionation ซึ่งให้ปริมาณรังสี 39-41.6 เกรย์ 13 ครั้งใน 5 สัปดาห์)^[105] และ START B (hypofractionation 40 เกรย์ 15 ครั้งใน 3 สัปดาห์)^[106] ได้รายงานผลการศึกษาที่ 10 ปี^[100] ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ pT1-3a, pN0-1, M0 ที่ได้รับการผ่าตัดสงวนเต้านม 2236 ราย (START A) พบว่าอัตราการกำเริบเฉพาะที่ (local-regional relapse) ไม่แตกต่างกันระหว่าง 41.6 เกรย์ 50 เกรย์ (6.3% vs 7.4%, hazard ratio [HR] 0.91, 95% CI 0.59-1.38; $p=0.65$) หรือระหว่าง 39 เกรย์ และ 50 เกรย์ (8.8% vs. 7.4% HR 1.18, 95% CI 0.79-1.76; $p=0.41$) แต่ไม่พบความแตกต่างกันทางสถิติในด้านอัตราการแพร่กระจายและอัตราการรอดชีวิต อัตราการเกิดผลข้างเคียงจากการฉายรังสีที่พบบ่อยที่สุดคือเต้านมบวม ตึง บริเวณ tumor bed และ telangiectasia ในผู้ป่วยที่ได้รับรังสี 39 เกรย์น้อยกว่า 50 เกรย์ แต่กลุ่มที่ได้รับรังสี 41.6 เกรย์ไม่ได้แตกต่างจากกลุ่มที่ได้ 50 เกรย์

สำหรับผู้ป่วย 2215 รายใน START B พบว่า อัตราการกำเริบเฉพาะที่ของกลุ่มที่ได้รับ 40 เกรย์ไม่แตกต่างจากกลุ่ม 50 เกรย์ (4.3% vs 5.5%, HR 0.77, 95% CI 0.51-1.16; $p=0.21$) แต่การฉายรังสีระยะสั้นมีอัตราการรอดชีวิต อัตราการปลอดโรค และอัตราการแพร่กระจายดีกว่ากลุ่มที่ได้รับรังสี 50 เกรย์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ภาวะเต้านมหดตัว เต้านมบวม และ telangiectasia ในกลุ่ม 40 เกรย์พบน้อยกว่ากลุ่ม 50 เกรย์อย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน สิ่งที่แตกต่างจาก Ontario randomized trial คือผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็ง high grade ไม่ได้มีความเสี่ยงต่อการเกิดการกำเริบเฉพาะที่สูงขึ้นจากการฉายรังสี hypofractionation และเมื่อทำ subgroup analysis ก็พบว่าผู้ป่วยทุกกลุ่มอายุ เกรด ขนาดเต้านม ชนิดของการผ่าตัดหรือการให้ tumor bed boost ได้รับประโยชน์จาก hypofractionation เหมือนกัน สิ่งที่น่าสนใจอีกอย่างคือในการศึกษา START A-B มีอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจเพียงร้อยละ 0.5-1.7 เท่านั้น รายละเอียดดังตารางที่ 7

การลดจำนวนครั้งของการฉายรังสีทั้งเต้านมได้รับการยืนยันใน meta-analysis^[107, 108] ว่าอัตราการกำเริบเฉพาะที่ไม่แตกต่างกัน (Hazard Ratio (HR) 0.94, 95% CI 0.77 to 1.15) ช่วยลดผลข้างเคียงจากการฉายรังสีระยะสั้น (RR 0.32, 95% CI 0.22 to 0.45) แต่ผลข้างเคียงระยะยาวไม่แตกต่างกัน (RR 0.93, 95% CI 0.83 to 1.05) อัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านม (HR 0.91, 95% CI 0.78 to 1.06) และอัตราการปลอดการกำเริบไม่แตกต่างกัน (HR 0.93, 95% CI 0.82

to 1.05) เมื่อเปรียบเทียบกับ การฉายรังสีจำนวน ครั้งปกติ

ASTRO guideline 2018^[26] ได้แนะนำ การฉายรังสีทั้งเต้านมระยะสั้น (whole breast hypofractionation radiation therapy) สำหรับ ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ทุกกลุ่มอายุ ทุกระยะ ทุกเกรด ไม่ว่าจะได้รับยาเคมีชนิดใดๆ โดยมีข้อแม้ว่า การฉายรังสีเฉพาะเต้านมและไม่ฉายต่อมน้ำเหลือง ข้างเคียง (RNI) นักฟิสิกส์ควรจำกัดปริมาณ เต้านมที่ได้รับรังสีเกิน 105% ของปริมาณรังสีที่ จะให้แก่ผู้ป่วย โดย dose fractionation ที่แนะนำ คือ 40 เกรย์ใน 15 ครั้ง หรือ 42.5 เกรย์ใน 16 ครั้ง การลดจำนวนครั้งของการฉายรังสีเหลือสัปดาห์ละ ครั้ง (Once-weekly hypofractionation)

การฉายรังสีสัปดาห์ละครั้งได้รับรายงาน ตั้งแต่ปี 1987 ด้วยการฉายรังสีครั้งละ 6.5 เกรย์ จำนวน 5 ครั้ง ปริมาณรังสีรวม 32.5 เกรย์ ใน ผู้ป่วยสูงอายุ^[109] มีรายงานสนับสนุนการรักษาด้วย วิธีดังกล่าวว่ามีอัตราควบคุมโรคเฉพาะที่สูงและ ผลข้างเคียงพอรับได้ รายงานต่างๆ เหล่านี้มักมี ผู้ป่วยทั้งผู้ที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมและผู้ที่ได้รับ เพียงการตัดชิ้นเนื้อพิสูจน์เท่านั้น^[110-112] ต่อมา จึงมีการศึกษาเปรียบเทียบกับการฉายรังสี ปกติในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดสงวนเต้านม ดังรายงานของ UK FAST trial^[113] เป็นการศึกษา เปรียบเทียบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการ ผ่าตัดสงวนเต้านมจำนวน 915 ราย โดยมีขนาด ก้อนมะเร็ง < 3 ซม. ไม่มีการลุกลามต่อมน้ำเหลือง อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี ระหว่างการ ฉายรังสีทั้งเต้านมปริมาณ 28.5 หรือ 30 เกรย์ใน 5 ครั้ง (ฉายรังสีสัปดาห์ละครั้ง) เปรียบเทียบกับการ

ฉายรังสีปกติ 50 เกรย์ใน 5 สัปดาห์ เมื่อติดตาม การรักษา 2 ปีพบว่าผู้ป่วยที่ฉายรังสี 28.5 เกรย์มี ความเปลี่ยนแปลงที่เต้านม (ประเมินจากภาพถ่าย เทียบกับหลังผ่าตัด) เห็นได้ชัดเจนร้อยละ 3.7 ใน ขณะที่ความเปลี่ยนแปลงในกลุ่มที่ได้รับ 30 เกรย์ และ 50 เกรย์ เท่ากับร้อยละ 9.3 และ 1.7 ตาม ลำดับ อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนปานกลาง และรุนแรงที่เต้านมที่ 3 ปีในกลุ่ม 28.5, 30 และ 50 เกรย์เท่ากับร้อยละ 11.1, 17.3 และ 9.5 ตาม ลำดับ โดยภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยที่สุดคือ เต้านมหดตัว เต้านมตึง (induration) เต้านมบวม (edema) และ telangiectasia ตามลำดับ ผู้วิจัย สรุปว่าผลการรักษาในด้านความสวยงามและอัตรา ภาวะแทรกซ้อนของกลุ่ม 28.5 เกรย์เทียบเคียงได้ กับ 50 เกรย์ รายละเอียดดังตารางที่ 8

Sanz^[114] รายงานผลการศึกษาย้อนหลัง ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 70 ปีที่ไม่สะดวกในการ เดินทางมาฉายรังสี ในเบื้องต้นฉายรังสี 37.5 เกรย์ใน 6 ครั้ง (ฉายรังสีสัปดาห์ละครั้ง) จำนวน 441 ราย ต่อมาจึงลดปริมาณรังสีเพื่อลดผลข้าง เคียงระยะยาวเหลือ 30 เกรย์ใน 6 สัปดาห์อีก จำนวน 45 ราย ในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดมีผู้ป่วยที่ ได้รับการผ่าตัดสงวนเต้านมร้อยละ 79 และมีการ ฉายรังสีที่ต่อมน้ำเหลืองเหนือไหปลาร้าร้อยละ 15 พบว่าปริมาณรังสี 6.25 เกรย์ต่อสัปดาห์มีผล ข้างเคียงเฉียบพลัน (ผิวหนังอักเสบ) และระยะยาว (fibrosis, hyperpigmentation) สูงกว่ากลุ่ม ที่ได้รับ 5 เกรย์ต่อสัปดาห์แต่ไม่มีนัยสำคัญทาง สถิติ โดยผลข้างเคียงระยะเฉียบพลันที่พบบ่อย คือผิวหนังอักเสบเกรด 2 ขึ้นไปพบร้อยละ 35 และ 46.3 ตามลำดับ อัตราการรอดชีวิตของ

ตารางที่ 7 แสดงการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง hypofractionation และ conventional fractionation

งานวิจัย	Royal Marsden Hospital ^[96]	Ontario ^[98, 99]	START A ^[100]	START B ^[101]
จำนวนผู้ป่วย (คน)	1410	1234	2,236	2,215
Research design	different	non-inferiority	non-inferiority	non-inferiority
ปีที่วิจัย	1986-1998	1993-1996	1999-2002	1999-2001
primary outcome	local recurrence	local recurrence as first event	locoregional recurrence (chest wall, axilla, supraclavicular fossa)	locoregional recurrence (chest wall, axilla, supraclavicular fossa)
Median follow-up time	9.7 ปี	12 ปี	9.3 ปี	9.9 ปี
กลุ่มผู้ป่วย	T1-3, ≤ 1 positive node, M0	pT1-2 N0M0	pT1-3 pN0M0, invasive breast cancer, AC	pT1-3 pN0M0, invasive breast cancer, AC
Fractionation	42.9Gy/13Fx /5wks	39Gy/13Fx /5wks	42.5Gy/16Fx /3wks	50Gy/25Fx /5wks
จำนวนผู้ป่วย (คน)	466	474	470	612
ผ่าตัดสงวนเต้านม (%)	100	100	85.5	85.2
Sequential tumor bed boost	14Gy/7Fx	ไม่ใช้	10 Gy/5Fx	10 Gy/5Fx
boost (% of BCS)	75	74	61	60.4
T1 (%)		80	49.8	51.5
pN+		0	26.3	30.4
grade I-II		74	70.5	70.3
อายุ <50 ปี		25	23.9	23.1
		24	21.3	18.8
			21.3	22.4

งานวิจัย	Royal Marsden Hospital ^[96]				Ontario ^[98, 99]				START A ^[100]				START B ^[101]			
	42.9Gy/13Fx /5wks	39Gy/13Fx /5wks	50Gy/25Fx /5wks	42.5Gy/16Fx /3wks	50Gy/16Fx /3wks	50Gy/25Fx/3wks	41.6Gy/13Fx /5wks	39Gy/13Fx /5wks	50Gy/25Fx /5wks	50Gy/13Fx /5wks	39Gy/13Fx /5wks	50Gy/25Fx /5wks	40Gy/15Fx /3wks	50Gy/25Fx /5wks	40Gy/15Fx /3wks	50Gy/25Fx /5wks
Fractionation	10ปี 9.6	10ปี 14.8	10ปี 12.1	10ปี 6.2	10ปี 6.2	10ปี 6.7	10ปี 5.6	10ปี 8.1	10ปี 6.7	10ปี 8.1	10ปี 6.7	10ปี 3.8	10ปี 5.2	10ปี 3.8	10ปี 5.2	
Local recurrence (%)																
Locoregional recurrence(%)																
Distant relapse (%)																
Any relapse (%)																
OS (%)																
cardiac death (%)																
Ischemic heart disease (%)																
Late skin gr.2+/tel-angiectasia (%)																
Late subcutaneous gr.2+ (%)																
Breast shrinkage																
Breast edema																
Tumor bed induration																
Good+excellent cosmesis (%)																

*RTOG/EORTC radiation morbidity scale morbidity scale

ตารางที่ 8 แสดงการศึกษาการฉายรังสีเต้านมระยะสั้น

งานวิจัย/ผู้วิจัย	UK FAST ^[108]			Sanz (Spain) ^[109]	
จำนวนผู้ป่วย (คน)	915			486	
Research design	different, prospective			retrospective	
ปีที่วิจัย	2004-2007			1992-2016	
primary outcome	2 year change in photographic breast appearance				
Median follow-up time	37.3 เดือน			51 เดือน	
กลุ่มผู้ป่วย	T<3ซม., N0, M0 อายุ ≥50 ปี			ระยะ I-III, อายุ > 70 ปี	
Fractionation	28.5Gy/5Fx/5wks	30Gy/5Fx/5wks	50Gy/25Fx/5wks	30Gy/6Fx/6wks	37.5Gy/6Fx/6wks
n	305	308	302	45	441
ผ่าตัดสงวนเต้านม (%)	100%			79%	
Sequential tumor bed boost	ไม่มี			มี กรณี margin positive ฉายรังสีเพิ่มอีก 1-2 ครั้ง(สัปดาห์ละครั้ง)	
boost (% of BCS)				7.2	10.3
T1 (%)	81	80.9	84.8		
pN+	0	0	0		
grade I-II	88.5	88.3	89.4	62.3	
อายุ 50-70 ปี	86.3	83.5	84.5		
Local recurrence (%)				5ปี 3.5	
Distant relapse (%)				5ปี 10	
OS (%)				5ปี 74.2	
Acute dermatitis gr2+ (%)				35	46.3
Late skin gr.2+/telangiectasia (%)	n=15			8.7%	
Late moderate+marked change (%)	3ปี 11.1	3ปี 17.3	3ปี 9.5		
Breast shrinkage	n=106				
Breast edema	n=27			3.3%	
Tumor bed induration	n=40				
marked change (%)	2ปี 3.7	2ปี 9.3	2ปี 1.7		

*RTOG/EORTC radiation morbidity scale

ผู้ป่วยทั้งกลุ่มที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 74.2 อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 5 ปีร้อยละ 96.5

การลดจำนวนครั้งของการฉายรังสีให้ครบภายใน 1 สัปดาห์ (1-week hypofractionation)

UK-FAST Forward trial^[93] เป็นความพยายามที่จะลดระยะเวลาการฉายรังสีเหลือเพียง 5 ครั้ง (1 สัปดาห์) แทนที่จะฉายรังสีสัปดาห์ละครั้ง 5 สัปดาห์เหมือนใน UK-FAST trial ที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น การศึกษานี้มีเป้าหมายผู้ป่วยถึง 4000 ราย แต่ในเบื้องต้นได้รายงานผลการศึกษาด้านผลข้างเคียงระยะสั้นต่อผิวหนังในผู้ป่วย 352 ราย พบว่าการฉายรังสี 26-27 เกรย์ใน 5 ครั้ง 1 สัปดาห์พบว่ามีอัตราการเกิด RTOG toxicity grade 3 ประมาณร้อยละ 5.8-9.8 ซึ่งไม่ได้แย่กว่ากลุ่มที่ได้รับรังสี 40 เกรย์ใน 15 ครั้ง 3 สัปดาห์ซึ่งมีอัตราดังกล่าวที่ 13.6 และเมื่อประเมินด้วยเกณฑ์ CTCAE v4.03 พบว่าอัตราการเกิดผลข้างเคียง CTCAE grade 3 บริเวณผิวหนังอยู่ที่ร้อยละ 0-2.4 ในกลุ่มที่ฉายรังสี 26-27 เกรย์ใน 5 ครั้ง 1 สัปดาห์ ซึ่งไม่ได้แย่กว่าร้อยละ 0 ในกลุ่มที่ได้รับรังสี 40 เกรย์ใน 15 ครั้ง 3 สัปดาห์สำหรับอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ยังคงต้องรอผลการศึกษาในอนาคต

การฉายรังสีบางส่วนของเต้านม (partial breast irradiation, PBI)

แม้ว่าการฉายรังสีทั้งเต้านมจะเป็นการรักษาเสริมมาตรฐานและใช้เวลาในการฉายรังสีตั้งแต่ 3-6 สัปดาห์ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น

การฉายรังสีบางส่วนของเต้านมคือการลดปริมาตรของเต้านมเหลือเพียงตำแหน่งของ tumor bed และขอบเขตโดยรอบ โดยหลักการของ PBI มาจากข้อสังเกตที่ว่ากำเริบของมะเร็งหลังผ่าตัดสงวนเต้านมมักจะเกิดขึ้นบริเวณ tumor bed นอกจากนี้ยังมีเป้าหมายเพื่อลดระยะเวลาการฉายรังสีรวม หากเลือกกลุ่มผู้ป่วยที่เหมาะสมน่าจะทำให้อัตราการกำเริบไม่แย่กว่ากลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีเสริมทั้งเต้านม และอาจทำให้ผลข้างเคียงระยะยาวลดลงด้วย

การฉายรังสีบางส่วนของเต้านมมีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของการกำเริบเฉพาะที่ต่ำ ได้แก่ผู้ป่วยอายุมาก ก้อนมะเร็งขนาดเล็ก เป็นมะเร็งระยะต้นเป็นต้น โดยเริ่มจากมีรายงานการใช้ Mammosite ตั้งแต่ปี ค.ศ.2002^[115-118] และการฝังแร่ระยะใกล้ก่อน^[119-123] จากนั้นจึงเริ่มมีการฉายรังสีจากภายนอกและการฉายรังสีในห้องผ่าตัด^[124, 125] มีงานวิจัยขนาดใหญ่ที่น่าสนใจดังนี้

PBI ด้วยการฉายรังสีจากภายนอก (ตารางที่ 9) Accelerated partial breast irradiation (APBI) โดยลดระยะเวลาการฉายรังสีเหลือ 3 สัปดาห์

UK IMPORT LOW^[125] เป็นการศึกษา ระยะ 3 เพื่อเปรียบเทียบการฉายรังสีจากภายนอก 2 opposing tangential forward IMRT ทั้งเต้านมด้วย 3 เทคนิค ได้แก่กลุ่มที่ 1.ฉายรังสีทั้งเต้านม 40 เกรย์ ใน 15 ครั้ง 3 สัปดาห์ กลุ่มที่ 2. ฉายรังสีทั้งเต้านม 36 เกรย์ และ tumor bed 40 เกรย์ ใน 15 ครั้ง 3 สัปดาห์ และกลุ่มที่ 3. APBI

ตารางที่ 9 แสดงการศึกษาการฉายรังสีบางส่วนองเต้านม (PBI) ด้วยการใช้รังสีจากภายนอก

งานวิจัย	UK IMPORT LOW ^[125]	RAPID trial ^[126]	RTOG 0319 ^[127]	อิตาลี ^[128]
จำนวนผู้ป่วย (คน)	2018	2135	52	520
Research design	Prospective, phase III, non-inferiority	Prospective, phase III, non-inferiority	Prospective phase III	Prospective, phase III, non-inferiority
ปีที่วิจัย	2007-2010	2006-2011	2003-2004	2005-2013
primary outcome	ipsilateral local relapse	ipsilateral breast tumor recurrence	reproducibility among participated centers	ipsilateral local relapse
Median follow-up time	72.2 เดือน	36 เดือน	8 ปี	5 ปี
กลุ่มผู้ป่วย	อายุ ≥ 50 ปี ผ่าตัดสงวนเต้านม, unifocal, T ≤ 3 ซม. pN0-1, margin ≥ 2 มม.	อายุ ≥ 40 ปี ผ่าตัดสงวนเต้านม, DCIS หรือ IDC, T ≤ 3 ซม. pN0, margin ≥ 2 มม.	ระยะ I-II, T ≤ 3 ซม., unifocal, No EIC, margin ≥ 2 มม., pN0-1	อายุ ≥ 40 ปี ผ่าตัดสงวนเต้านม, DCIS หรือ IDC, T ≤ 2.5 ซม. pN0, margin ≥ 5 มม.
Fractionation	WBRT40 Gy/15Fx/3wks	WBRT42.5 Gy/16Fx/3wks หรือ 50Gy/25Fx/5wks	APBI 38.5Gy/10Fx-(bid)/5-8days	WBRT50 Gy/25Fx/5wks ตามด้วย tumor bed boost 10 Gy/5Fx
EQD2 (α/β=3)	45.36	48.08	52.75	60
EQD2 (α/β=4)	44.47	47.15	50.37	60
Tumor bed definition	PTV=surgical clips + 2.5cm	PTV=surgical clips + 2cm	PTV=excision cavity + 2-2.5 cm	PTV=surgical clips+ 2cm
n	674	673	1070	260
Sequential tumor bed boost (%)		21	NA	100
ขนาดก้อนมะเร็งเฉลี่ย (ซม)	1.2	1.1	1.2	0.9
T < 1.5 ซม. (%)	4	3	8	12.7
pN+ (%)		0	0	7.3
		62	< 2 ซม. = 84.7	< 2 ซม. = 94.2
		61	< 2 ซม. = 84.7	< 2 ซม. = 94.6

งานวิจัย	UK IMPORT LOW ^[125]		RAPID trial ^[126]		RTOG 0319 ^[127]		อิตาลี ^[128]	
Fractionation	WBRT40 Gy/15Fx/3wks	WBRT36/TBRT 40Gy 15Fx/3wk	APBI 40Gy 15Fx/3wk	WBRT42.5 Gy/16Fx/3wks หรือ 50Gy/25Fx /5wks	APBI 38.5Gy/10Fx- (bid)/5-8days	APBI 38.5Gy/10Fx- (bid)/5-8days	WBRT50 Gy/25Fx/5wks ตามด้วย tumor bed boost 10 Gy/5Fx	APBI 30Gy/5Fx /2weeks
grade II (%)	90	89	91	81	82	87.3	90	
อายุเฉลี่ย (ปี)	62	63	62					
อายุมากกว่า 50 ปี (%)				88	88	82.7	84.2	
Estrogen receptor + (%)	95	95	95	88	91	95.8	95.4	
Local recurrence (%)	5ปี 1.1	5ปี 0.2	5ปี 0.5			5ปี 1.5	5ปี 1.4	
Locoregional recurrence(%)	5ปี 1.1	5ปี 0.2	5ปี 0.8			5ปี 1.9	5ปี 1.5	
Distant relapse (%)	5ปี 1.4	5ปี 1.5	5ปี 1.6			5ปี 1.8	5ปี 1.5	
Any relapse (%)	5ปี 3.7	5ปี 3.4	5ปี 4.0					
OS (%)	5ปี 95	5ปี 95.9	5ปี 96.3			5ปี 86.5, 7ปี 78.8	5ปี 99.4	
contralateral breast cancer(%)	2	2	2			0	5ปี 1.6	
cardiac death (%)	1	<1	<1					
Late skin gr.2+/ telangiectasia (%)	1.6	3	0.6	1	4	4	0.8	
Late subcutaneous gr.2+ (%)				<1	<1			
Breast shrinkage (%)	18.4	13.6	13.9					
Breast edema (%)	4	3.2	1.7					
Tumor bed induration (%)	12.7	8.4	10.8	1	8			
Good+excellent cosmesis (%)				3ปี 83.4	3ปี 64.9*	99.2	100	

*p<0.001

WBRT: whole breast radiation therapy, TBRT: tumor bed radiation therapy, APBI: accelerated partial breast radiation therapy, DCIS: ductal carcinoma in situ, IDC: invasive ductal carcinoma, OS: overall survival

40 เกรย์ ใน 15 ครั้ง 3 สัปดาห์ (ใช้ 2 opposing tangential field เท่านั้น) แพทย์รังสีรักษา กำหนด tumor bed จาก surgical clip หรือ ภาพ CT simulation โดยขยายขอบเขตออกไป 15 มม. เป็น CTV-tumor bed และขยายอีก 10 มม. เป็น PTV-tumorbed การศึกษานี้มี ผู้ป่วยทั้งสิ้น 2018 ราย โดยคัดเลือกผู้ป่วยที่มี ก้อนขนาดเล็กกว่า 3 ซม. อายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป และผู้ป่วยเพียงร้อยละ 3 เท่านั้นเป็นระยะ pN1 และร้อยละ 95 มี estrogen receptor positive เมื่อติดตามการรักษา 72 เดือน พบว่าอัตราการ กำเริบเฉพาะที่ที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 1.1, 0.2 และ 0.5 ตามลำดับ ในขณะที่ผลข้างเคียงระยะ ยาวที่พบได้บ่อยคือเต้านมเล็กลง และตั้งบริเวณ ในแต่ละกลุ่ม tumor bed แต่การเกิดเต้านม บวมพบได้น้อยกว่ามาก ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า PBI ไม่ได้แย่ไปกว่าการฉายรังสีทั้ง เต้านม การศึกษานี้ตัวแปรต้นคือ ปริมาตรเต้านม ที่ฉายรังสี โดยไม่มีปัจจัยเรื่อง dose-time effect เนื่องจากใช้เวลากการฉายรังสีเท่ากันคือ 3 สัปดาห์

APBI และลดระยะเวลาการฉายรังสีเหลือน้อยกว่า 2 สัปดาห์

รายงานแรกที่จะกล่าวถึงคือการใช้การฉายรังสีจากภายนอกในการทำ APBI ซึ่งน่าสนใจเนื่องจาก non-invasive และใช้เครื่องมือเหมือนการฉายรังสีทั้งเต้านมปกติ RAPID trial^[126] เป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีจากภายนอกกลุ่มแรกได้รับ whole breast hypofractionation (42.5 เกรย์ใน 16 ครั้ง 3 สัปดาห์) หรือ conventional whole breast

50 เกรย์ใน 25 ครั้ง 5 สัปดาห์ (ผู้ป่วยกลุ่มแรกนี้ได้ conventional fractionation ร้อยละ 18) และกลุ่มที่สอง APBI ฉายรังสี 38.5 เกรย์ใน 10 ครั้ง 5-8 วัน (ฉายวันละ 2 ครั้ง ห่างกัน 6 ซม. โดยใช้ 3-5 non coplanar photon beams) หลังจากติดตามผลการรักษา 36 เดือนพบว่ากลุ่มที่ได้ APBI มี cosmetic score ชนิด fair to poor ที่ 3 ปี แย่กว่ากลุ่มแรก (29 % เปรียบเทียบกับ 16.5%, $p < 0.001$) ผู้ป่วยกลุ่มแรกไม่ว่าจะฉายรังสี 42.5 เกรย์ หรือ 50 เกรย์ไม่ได้มีผลต่อ cosmetic score ผลข้างเคียงระยะยาวเกรด 3 ไม่แตกต่างกัน แต่ผลข้างเคียงระยะยาวเกรด 2 ในกลุ่ม APBI พบได้บ่อยกว่ากลุ่มแรก (12% เปรียบเทียบกับ 3%) และพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ whole breast hypofractionation ตามด้วย tumor bed boost 10 เกรย์ไม่พบว่าทำให้ความสวยงามแย่ลง ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ telangiectasia และ breast induration สำหรับอัตราการกำเริบเฉพาะที่ซึ่งเป็นวัตถุประสงค์หลักของการศึกษานี้ยังไม่มีผลการรายงานผล ในขณะที่ RTOG 0319^[127] ซึ่งเป็นการศึกษาระยะที่ 1-2 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น 52 รายที่ได้รับ APBI ฉายรังสี 38.5 เกรย์ใน 10 ครั้ง 5-8 วัน (ฉายวันละ 2 ครั้ง ห่างกัน 6 ซม. โดยใช้ 3-5 non coplanar photon beams) เริ่มทำการศึกษาก่อน RAPID trial ได้รายงานอัตราการกำเริบเฉพาะที่เท่ากับร้อยละ 5.8 และ 7.7 ที่ 5 และ 7 ปีตามลำดับ อัตราการเกิดการกำเริบที่ต่อมน้ำเหลืองข้างเดียวกันร้อยละ 5.8 อัตราการเกิด locoregional failure เท่ากับร้อยละ 9.6 และ 11.5 ที่ 5 และ 7 ปีตามลำดับ อัตราการรอด

ชีวิตที่ 7 ปีเท่ากับร้อยละ 78.8 พบอัตราการเกิดผลข้างเคียงเกรด 3 ในผู้ป่วยเพียง 4 ราย (ร้อยละ 7.7)

การศึกษาจากอิตาลี^[128]ให้ APBI ด้วยเทคนิค IMRT ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น (T<2.5 ซม.) ที่อายุมากกว่า 40 ปี ผู้ป่วยกลุ่มแรกได้รับ whole breast RT 50 เกรย์ใน 25 ครั้ง (tangential field) ต่อด้วย boost 10 เกรย์ใน 5 ครั้งเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ 2 ได้ IMRT 30 เกรย์ใน 5 ครั้ง 2 สัปดาห์ โดยใช้ลำรังสี 4-5 coplanar fields มีผู้ป่วยเข้าร่วม 520 ราย เมื่อติดตามผลการรักษา 5 ปี พบอัตราการเกิดการกำเริบเฉพาะที่ร้อยละ 1.5 ในทั้งสองกลุ่ม อัตรารอดชีวิตที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 96.6 ในกลุ่มที่ฉายรังสีทั้งเต้านม และเท่ากับร้อยละ 99.4 ในกลุ่ม APBI ผลข้างเคียงระยะสั้นที่พบบ่อยคือผิวหนังเป็นผื่นแดง (พบได้ร้อยละ 66.5 ในกลุ่มฉายรังสีทั้งเต้านม และร้อยละ 19.9 ในกลุ่ม APBI) ผลข้างเคียงระยะยาวที่พบบ่อยคือ skin fibrosis (พบได้ร้อยละ 11.2 ในกลุ่มฉายรังสีทั้งเต้านม และร้อยละ 4.5 ในกลุ่ม APBI) เมื่อประเมินคุณภาพชีวิตที่ 2 ปีพบว่ากลุ่มที่ได้ APBI มีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่ากลุ่ม WBRT^[129] ความสวยงามของเต้านมที่ฉายรังสีตัดเทียมกันระหว่างการฉายรังสีทั้งเต้านมและ APBI ซึ่งต่างจากการศึกษา RAPID ที่พบว่ากลุ่ม APBI (3DCRT) มีความสวยงามน้อยกว่ากลุ่มฉายรังสีทั้งเต้านม ทั้งนี้อาจเป็นเพราะ conformality ของ APBI ด้วย 3DCRT แยกกว่า IMRT หรือเกิดจากการฉายรังสีวันละ 2 ครั้ง หรือเกิดจากเกณฑ์การประเมินความสวยงามที่แตกต่างกันระหว่าง RAPID และการศึกษาจาก

อิตาลีนี้ก็เป็นได้

การศึกษาเปรียบเทียบที่นำเสนอใจขนาดใหญ่ซึ่งกำลังรอผลการศึกษาระยะยาวคือ RTOG 0413^[130] ซึ่งมีผู้ป่วยเข้าร่วมมากกว่า 4200 ราย เปรียบเทียบระหว่าง whole breast irradiation กับ APBI (ด้วย multi-catheter brachytherapy, Mammosite หรือ conformal RT) การศึกษานี้ไม่ได้ใช้เทคนิค IMRT ยังไม่ได้รายงานผลด้านความสวยงาม แต่รายงานเบื้องต้นว่าผลข้างเคียงเกรด 3 น้อยกว่าร้อยละ 3 ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสี APBI ด้วย IMRT เปรียบเทียบกับ 3DCRT

APBI ด้วยการฉายรังสีในห้องผ่าตัด (intraoperative radiation therapy, IORT) (ตารางที่ 10)

การศึกษา APBI ในห้องผ่าตัดซึ่งมีข้อดีคือฉายรังสีเพียงครั้งเดียวและมักจะครอบคลุมบริเวณ tumor bed ด้วยปริมาณน้อยกว่าการฉายรังสีจากภายนอก มีการศึกษาที่สำคัญ 2 การศึกษา ได้แก่การฉายรังสีเอกซเรย์ 50 kV (TARGIT)^[124, 125] หรืออิเล็กทรอนิกส์ (ELIOT)^[131] ในห้องผ่าตัด

TARGIT A^[124, 125] มีผู้ป่วยเข้าร่วมทั้งหมด 3451 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่มแรก 1730 ราย ได้รับ WBRT เปรียบเทียบกับกลุ่มที่สอง 1721 ราย ได้รับ IORT ด้วยเอกซเรย์ 50 kV ปริมาณรังสี 20 เกรย์ที่ผิวของ applicator (ในกลุ่มนี้มีผู้ป่วยร้อยละ 15.2 ได้รับการฉายรังสีตามหลังด้วยเหตุผลต่างๆ เช่น margin < 1 มม., extensive in-situ component, invasive lobular carcinoma, lympho-vascular invasion, มีการแพร่กระจายต่อมน้ำเหลือง เป็นต้น)

ตารางที่ 10 แสดงการศึกษาเปรียบเทียบ intraoperative radiation therapy ในการรักษามะเร็งเต้านม

งานวิจัย	ELIOT ^[131]			TARGIT A ^[124, 125]		
จำนวนผู้ป่วย (คน)	1305			3451		
Research design	equivalence trial			non-inferiority trial		
ปีที่วิจัย	2000-2007			2000-2012		
primary outcome	ipsilateral tumor recurrence at 5 years			ipsilateral tumor recurrence at 5 years		
Median follow-up time	5.8 ปี			2 ปี 5 เดือน		
กลุ่มผู้ป่วย	อายุ 48-75 ปี, T<2.5 ซม.			อายุมากกว่า 45 ปี, T ≤ 3.5 ซม., N0-1, unifocal invasive ductal carcinoma		
Fractionation	WBRT 50 เกรย์/ 25 ครั้ง ต่อด้วย boost 10 เกรย์ ใน 5 ครั้ง	electron 21 เกรย์ที่ 90% isodose		WBRT ตามแต่ สถาบันที่เข้าร่วม เข้าร่วม (เทียบเท่า 50 เกรย์)	X-ray 50kV 20 เกรย์ที่ applicator surface	
EQD2 ($\alpha/\beta=4$)	131.2					
n	EBRT	ELIOT	p-value	EBRT	IORT	p-value
T < 1.0 ซม. (%)	30	31		39	39	0.273
T 1.1-2 ซม. (%)	54	57		48	48	
pN1 (%)	21	21		14	14	0.091
pN2 (%)	6	5		2	3	
grade I-II (%)	93	93		93	91	0.274
อายุมากกว่า 50 ปี (%)	91	90		94	92	0.09
Estrogen receptor + (%)	0.4	4.4	<0.0001	1.3	3.3	0.042
5Yr ipsilateral tumor recurrence (%)	0.3	1	0.03	0.9	1.1	0.609
5Yr regional recurrence (%)	1.7	1.1	0.34			
5Yr contralateral breast cancer (%)	4.8	5.1	0.94	3.2	3.9	NA
5Yr distant relapse (%)	4.8	5.1	0.94	3.2	3.9	NA
5Yr any relapse (%)				5.7	8.2	NS
5Yr OS (%)	96.9	96.8	0.59			
Death (%)	3.1	3.2	0.59	5.3	3.9	0.099
Breast cancer death (%)	2	2.1	0.56	1.9	2.6	0.56
Non breast cancer death (%)	1.1	1.1	0.93	3.5	1.4	0.0086

WBRT: whole breast radiation therapy, EBRT: external beam radiation therapy, NA: not available, NS: not significant different, OS: overall survival, EQD2: equivalent dose in 2 Gy/fraction

ผลการศึกษาพบว่าอัตราการกำเริบเฉพาะที่ที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 1.3 และ 3.3 ในกลุ่ม WBRT และ IORT ตามลำดับ ($p=0.042$) ผู้ป่วยในกลุ่ม IORT เมื่อจำแนกเป็น IORT อย่างเดียวเปรียบเทียบกับ IORT ตามด้วย WBRT พบว่าอัตราการกำเริบเฉพาะที่ลดลงประมาณ 3 เท่า (2.7% เปรียบเทียบกับ 0.9%) อัตราการเสียชีวิตในกลุ่ม WBRT เท่ากับร้อยละ 5.3 เปรียบเทียบกับ 3.9 ในกลุ่ม IORT ($p=0.099$) สิ่งที่น่าสังเกตคือ IORT สามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากสาเหตุที่ไม่ใช่มะเร็ง จาก ร้อยละ 3.5 เป็น 1.4 ($p=0.0086$) ทั้งนี้ มาจากการลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือด โรคหัวใจและมะเร็งชนิดอื่น ซึ่งอาจไม่เกี่ยวข้องกับเทคนิคการฉายรังสีก็เป็นได้^[132] ผลข้างเคียงที่ผิวหนังเกรด 3-4 เท่ากับ 13 ราย ในกลุ่ม WBRT เปรียบเทียบกับ 4 รายในกลุ่ม IORT ($p=0.029$) เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มีความเสี่ยงต่ำ โดยภาพรวมการศึกษานี้ยังต้องติดตามระยะยาวเนื่องจากรายงานขณะนี้ มีมัธยฐานการติดตามเพียง 29 เดือน มีการคาดการณ์ว่าผลการศึกษาสุดท้าย IORT อาจมีการกำเริบเฉพาะที่สูงถึงร้อยละ 7.1 ซึ่งสูงกว่าคาดการณ์ของ non-inferiority margin ที่ร้อยละ 2.5 ^[133, 134]

ELIOT^[131] มีผู้ป่วยเข้าร่วม 1305 ราย อายุมากกว่า 48 ปี ที่มีก้อนมะเร็งต่ำกว่า 2.5 ซม. โดยศึกษาระหว่างกลุ่มทดลองใช้อิเล็กตรอน ปริมาณ 21 เกรย์ที่ 90% isodose (โดยใช้เครื่องมือชื่อ NOVAC 7 ให้อิเล็กตรอนพลังงาน 3, 5, 7 and 9 Mev สามารถให้อัตราปริมาณรังสี 15-20 เกรย์/นาที่) เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

ที่ฉายรังสีทั้งเต้านม 50 เกรย์ ตามด้วย boost 10 เกรย์ (WBRT) เมื่อติดตามผู้ป่วยเฉลี่ย 5.8 ปี พบว่าอัตราการกำเริบเฉพาะที่ที่ 5 ปี เท่ากับ ร้อยละ 4.4 และ 0.4 ($p<0.0001$) ในแต่ละกลุ่มตามลำดับ กลุ่มที่ได้อิเล็กทรอนิกส์อนมีผลข้างเคียงที่ผิวหนังเช่น ผิวแดง ผิวแห้ง สีคล้ำ คัน น้อยกว่ากลุ่ม WBRT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การเกิด fibrosis, retraction, ปวด, fat necrosis มากกว่ากลุ่ม WBRT (5% เปรียบเทียบกับ 2%, $p=0.04$) ผู้วิจัยพบว่ากลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการกำเริบเมื่อใช้ electron IORT (อัตราการกำเริบเฉพาะที่ที่ 5 ปีมากกว่า 10%) ได้แก่ ก้อนใหญ่กว่า 2 ซม., pN2, grade 3, ER negative, triple negative เป็นต้น หากไม่มีปัจจัยดังกล่าวข้างต้นเลยจะมีอัตราการกำเริบที่ 5 ปีเพียงร้อยละ 1.7 เท่านั้น สำหรับกลุ่ม pN1 มีอัตราการกำเริบที่ 5 ปี ร้อยละ 5.3 เมื่อรักษาด้วย electron IORT^[135]

EIO^[136] แนะนำให้ใช้ electron IORT สำหรับผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงน้อยเท่านั้นได้แก่ อายุมากกว่า 60 ปี ขนาดก้อนน้อยกว่า 2 ซม. เกรด 1-2, estrogen receptor positive, Ki67 < 20, Luminal A สำหรับขนาดของ cone ที่แนะนำให้ใช้ในห่องผ่าตัดคือขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 6 ซม. กรณีที่มีชิ้นเนื้อชนิด invasive lobular carcinoma ควรได้รับการประเมินด้วย MRI ก่อนว่าไม่มีก้อนมะเร็งบริเวณอื่น

โดยสรุป IORT มีความเสี่ยงต่อการกำเริบเฉพาะที่มากกว่าการฉายรังสีทั้งเต้านม ผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ควรทำ IORT คืออายุน้อยกว่า 50 ปี^[137, 138] โดยปกติการคัดเลือกผู้ป่วยทำ IORT มักจะต้องคัดเลือกก่อนผ่าตัดว่าเป็นมะเร็งระยะต้นจาก

การตรวจเอกซเรย์เต้านมหรือภาพเอ็มอาร์อย่างไรก็ตามหากผ่าตัดแล้วตรวจพบว่าการแพร่กระจายต่อมน้ำเหลือง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การตรวจพบการแพร่กระจายมากกว่า 4 ต่อมน (ระยะ pN2) ผู้ป่วยควรได้รับการฉายรังสีที่เต้านมและต่อมน้ำเหลืองข้างเคียงด้วย โดยไม่จำเป็นต้อง boost เพราะได้รับ IORT บริเวณ tumor bed ไปแล้ว

APBI ด้วยการใส่แร่ระยะใกล้

การศึกษาของ GEC-ESTRO เป็นการศึกษาระยะที่ 3 (non-inferiority) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 1184 ราย กลุ่มแรก ฉายรังสีทั้งเต้านม 50-50.4 เกรย์ใน 5 สัปดาห์ตามด้วย boost 10 เกรย์ใน 5 ครั้งเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ 2 APBI ด้วย multicatheter interstitial brachytherapy ด้วยปริมาณรังสี 30.3-32.0 เกรย์ใน 7-8 ครั้ง พบว่าทั้ง 2 กลุ่มให้อัตราการกำเริบเฉพาะที่ ที่ 5 ปี น้อยกว่าร้อยละ 0.92 และ 1.44 ตามลำดับ^[139] โดยพบว่าผลข้างเคียงต่อผิวหนังเกรด 2-3 ที่ 5 ปี ในกลุ่มที่ได้ interstitial brachytherapy น้อยกว่ากลุ่มที่ฉายรังสีทั้งเต้านมอย่างมีนัยสำคัญ (6.9% เปรียบเทียบกับ 10.7% ; $p=0.020$)^[140] เช่นเดียวกับการศึกษาระยะที่ 3 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม pT1 pN0-1mi M0, grade 1-2 จำนวน 258 รายโดย Polgar ที่พบว่าอัตราการกำเริบที่ 10.2 ปีอยู่ที่ร้อยละ 5.9 ในกลุ่ม APBI (36.4 เกรย์ใน 7 ครั้ง) และร้อยละ 5.1 ในกลุ่มฉายรังสีทั้งเต้านม (50 เกรย์ใน 25 ครั้ง) และกลุ่มที่ได้ APBI มีความสวยงามระดับดี-ดีเลิศสูงกว่ากลุ่มที่ฉายรังสีทั้งเต้านม (81% เปรียบเทียบกับ 63%, $P<0.01$)

โดยอัตราการรอดชีวิต อัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็ง และอัตราการปลอดโรคไม่แตกต่างกันระหว่าง APBI และ WBRT^[141] สำหรับการศึกษาอื่นๆ ที่ไม่ใช่การศึกษาแบบสุ่มล้วนให้ผลใกล้เคียงกันกล่าวคือการใส่แร่มีอัตราการควบคุมโรคที่ 5 ปีอยู่ที่ร้อยละ 97^[123] และที่ 12 ปีอยู่ที่ร้อยละ 85^[121] โดยมีความสวยงามระดับดีถึงดีเลิศ ร้อยละ 66-68^[120, 121] อัตราการเกิด fat necrosis ร้อยละ 15-35 และ telangiectasia ร้อยละ 34-45^[120, 121]

สำหรับเครื่องมืออื่นๆ ที่ใช้ในการใส่แร่ระยะใกล้ได้แก่ balloon brachytherapy ซึ่งมีผลิตภัณฑ์ออกจำหน่ายหลายแบบ เช่น Mammosite, Axxent, Contura, Strut Adjusted Volume Implant (SAVI) และ ClearPath เป็นต้น^[142] โดยพบว่าความสวยงามและผลข้างเคียงของการใช้ balloon brachytherapy ใกล้เคียงกับการใช้ multicatheter interstitial brachytherapy^[143] และมีอัตราการกำเริบเฉพาะที่ประมาณร้อยละ 1.6-5.7^[142]

การศึกษา meta-analysis และข้อแนะนำในการทำ APBI ของ ASTRO และ ESTRO

Cochrane review^[144] ได้รวบรวมงานวิจัย 7 รายงาน (ผู้ป่วยรวม 7586 ราย) ระหว่าง APBI เปรียบเทียบการฉายรังสีเต้านมทั้งเต้านมแบบ conventional และ hypofractionation ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นพบว่า อัตราการปลอดการกำเริบเฉพาะที่ในผู้ป่วยที่ได้รับ APBI แย่กว่ากลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีทั้งเต้านม (hazard ratio (HR) 1.62, 95% confidence interval (CI)

1.11 to 2.35; 6 การศึกษา, ผู้ป่วย 6820 ราย) ความสวยงามที่ประเมินโดยแพทย์ในกลุ่ม APBI แย่กว่ากลุ่มฉายรังสีทั้งเต้านม (odds ratio (OR) 1.51, 95% CI 1.17 to 1.95, 5 การศึกษา, ผู้ป่วย 1720 ราย) แต่ไม่พบว่ามีความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิต อัตราการปลอดการแพร่กระจายและอัตราการปลอดการกำเริบ ผลข้างเคียงระยะสั้นในกลุ่ม APBI ดีกว่า แต่การเกิด telangiectasia และ fat necrosis ในกลุ่ม APBI แย่กว่ากลุ่มที่ฉายรังสีทั้งเต้านม

Vaidya^[145] รายงานผลการศึกษา meta-analysis ในผู้ป่วย 4489 รายจากงานวิจัย 5 รายงานพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ APBI มีอัตราการเสียชีวิตจากโรคอื่นที่ไม่ใช่มะเร็งเต้านมน้อยกว่าการฉายรังสีทั้งเต้านม (ความแตกต่าง 1.1%, $p=0.023$) และข้อมูลจากงานวิจัย 4 รายงาน (ผู้ป่วย 4231 ราย) พบว่าอัตราการเสียชีวิตโดยรวมน้อยกว่าการฉายรังสีทั้งเต้านม (ความแตกต่าง 1.3%, $p=0.05$) แต่อัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมไม่แตกต่างกันระหว่าง APBI และ WBRT

การศึกษาของ Liu^[146] รายงานผลสอดคล้องกับ 2 การศึกษาข้างต้นโดยพบว่า APBI มีอัตราการกำเริบเฉพาะที่ที่ 5 ปีแย่กว่า WBRT (HR 2.26, 95% CI 1.52-3.37, $p<0.0001$) และอัตราการเสียชีวิตจากโรคอื่นที่ไม่ใช่มะเร็งเต้านมน้อยกว่าการฉายรังสีทั้งเต้านม (HR 0.61; 95%CI 0.39-0.94, $p=0.02$) แต่อัตราการรอดชีวิต อัตราการกำเริบที่ต่อมน้ำเหลือง อัตราการแพร่กระจายไม่แตกต่างกัน

เนื่องจากการศึกษา APBI ส่วนใหญ่ทำในผู้ป่วยที่ไม่มีการแพร่กระจายต่อมน้ำเหลืองรักแร้ จึงแนะนำว่าในผู้ป่วยที่มีการลุกลามต่อมน้ำเหลืองรักแร้ควรฉายรังสีทั้งเต้านม ซึ่งอาจให้ร่วมกับการฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง

ASTRO guideline ปี 2017^[147] แนะนำว่า APBI เหมาะสมในผู้ป่วยดังต่อไปนี้ อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี ขอบเขตการผ่าตัดอย่างน้อย 2 มม. ระยะ Tis หรือ T1 โดยกลุ่ม DCIS ควรเป็นผู้ป่วยที่มีเกณฑ์ดังต่อไปนี้ครบทุกข้อได้แก่ 1) Screen-detected 2) เกรด 1-2 3) ขนาดน้อยกว่า/เท่ากับ 2.5 ซม. 4) ขอบเขตการผ่าตัดอย่างน้อย 3 มม. ในขณะที่ ESTRO^[148] ให้คำแนะนำคล้ายกัน ดังสรุปในตารางที่ 10

ในประเทศไทยยังมีการใช้เทคนิค APBI ค่อนข้างน้อย ไม่ว่าจะเป็นการฉายรังสีจากภายนอก การฉายรังสีในห้องผ่าตัด หรือการใส่แร่ การเลือกผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงน้อยช่วยให้สามารถประหยัดทรัพยากรทางรังสีรักษาได้ และยังช่วยลดผลข้างเคียงจากการรักษา แม้ว่าจะมีความเสี่ยงต่อการกำเริบเฉพาะที่สูงขึ้น (โดยเฉลี่ยที่ 5 ปี อัตราการกำเริบเฉพาะที่ใน APBI ไม่ควรเกินร้อยละ 4 และถ้าให้ดีที่สุดไม่ควรเกินร้อยละ 1.5) การเลือกผู้ป่วยที่คาดว่าจะติดตามการรักษาได้ดี เป็นอีกประเด็นสำคัญในการเลือกผู้ป่วยด้วย

การละเว้นการฉายรังสีเสริมในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับการผ่าตัดสงวนเต้านม (≥ 70 ปี)

รายงานการศึกษาย้อนหลังพบว่าผู้ป่วยสูงอายุมักมีอัตราการกำเริบเฉพาะที่ต่ำกว่าผู้ป่วยที่อายุน้อย^[149] จึงมีความพยายามทำการศึกษาไป

ตารางที่ 10 แสดงแนวทางปฏิบัติในการเลือกใช้เทคนิคการฉายรังสีเต้านมบางส่วนของ ASTRO และ GEC-ESTRO

APBI	ASTRO ^[147]		GEC-ESTRO ^[148]	
Factors	เหมาะสม	ไม่เหมาะสม	เหมาะสม	ไม่เหมาะสม
ปัจจัยของผู้ป่วย	ควรระมัดระวัง	ไม่เหมาะสม	ควรระมัดระวัง	ไม่เหมาะสม
อายุ (ปี)	>50	40 to 49 และเข้าเกณฑ์เหมาะสมทุกข้อ	>50	<40 หรือ 40-49 ที่ไม่เข้าเกณฑ์ควรระมัดระวัง
BRCA1/2 mutation	ไม่มี	NA	Present	>40-50
Pathologic factors				
Tumor size, ขนาดก้อนมะเร็ง (ซม.)	≤2	2.1-3.0	>3	<40
T stage	Tis, T1	T2	T3 or T4	pT1-2 (≤30 มม.) pT2 (>30 มม.), pT3, pT4
DCIS	ถ้ามีเกณฑ์ต่างๆ ครบ ได้แก่ 1. screen detected 2. grade 1-2 3. ขนาด ≤ 2.5 ซม. 4. ขอบเขตการ ผ่าตัด ≥ 3 มม.	≤ 3 cm in size และไม่เข้าเกณฑ์ เหมาะสม	If >3 cm in size	-
Margins	Negative อย่างน้อย 2 มม.	Close (<2 mm)	Positive	Negative, but close (<2 มม.)
Grade	Any	NA	NA	Any

APBI	ASTRO ^[147]		GEC-ESTRO ^[148]	
Factors	เหมาะสม	ควรรักษาตัว	เหมาะสม	ควรรักษาตัว
	ไม่มี	Limited/focal	Extensive	Not allowed
LVI	ไม่มี	Limited/focal	Extensive	Not allowed
ER status	Positive	Negative	NA	Any
Multicentricity	Unicentric only	NA	If present	Unicentric
Multifocality	Clinically unifocal with total size ≤2 ซม.	Clinically unifocal with total size 2.1 - 3.0 ซม.	If microscopically multifocal >3 cm in total size or if clinically multifocal	Multifocal (limited within 2 cm of the index lesion)
พยาธิวิทยา	Invasive ductal or other favorable subtypes* *	Invasive lobular	NA	IDC, ILC, mucinous, tubular, medullary, and colloid cc
Invasive lobular carcinoma				Allowed
EIC	Not allowed	≤ 3 cm in size	If >3 cm in size	Not allowed
Associated LCIS	Allowed	NA	NA	Allowed
ปัจจัยต่อมน้ำเหลือง				
N stage	pN0 (I-, I+)	NA	pN1, pN2, pN3	pN1mi, pN1a (by SLNB or ALND)
Nodal surgery	SN Bx or ALND	NA	None performed	pNx; ≥pN2a (4 or more positive nodes)
ปัจจัยการรักษา				
การให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด	Not allowed	NA	If used	Not allowed
				If use

NA: not available, LVI: lymphovascular space invasion, EIC: extensive intraductal component, DCIS: ductal carcinoma in situ, LCIS: lobular carcinoma in situ, SLNB: sentinel lymph node biopsy, ALND: axillary lymph node dissection

ข้างหน้าเพื่อเปรียบเทียบการละเว้นการฉายรังสีในผู้ป่วยอายุ 70 ปีขึ้นไป และมักจะเลือกกลุ่มผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคดีร่วมด้วยได้แก่ ก้อนมะเร็งขนาดเล็ก, hormone receptor positive, และไม่มีการลุกลามต่อมน้ำเหลือง ดังรายงานต่อไปนี้

รายงาน meta-analysis ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีปัจจัยพยากรณ์โรคดี (T1-T2N0) 2387 ราย จาก 4 งานวิจัยพบว่า การให้ tamoxifen ร่วมกับการฉายรังสีเสริม (40-50 เกรย์ ต่อด้วย boost tumor bed อีก 10-14 เกรย์) สามารถลดอัตราการกำเริบที่เต้านมที่ 5 ปี จากร้อยละ 6 เป็นร้อยละ 1 เมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ tamoxifen อย่างเดียว (relative risk 0.18, 95% CI 0.10-0.34) และลดอัตราการกำเริบที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้จากร้อยละ 1.2 เป็นร้อยละ 0.3 (relative risk 0.28, 95%CI 0.10-0.81) แต่ไม่พบว่าช่วยลดอัตราการแพร่กระจายหรือเพิ่มอัตราการรอดชีวิต การศึกษานี้มี number needed to treat (NNT) เท่ากับ 21 รายต่อการป้องกันการกำเริบที่เต้านม 1 ราย^[150] สิ่งที่ต้องย้ำเตือนคืองานวิจัยนี้ละเว้นการฉายรังสี แต่ผู้ป่วยสูงอายุยังได้รับยาต้านฮอร์โมนเพื่อลดโอกาสเกิดการกำเริบที่เต้านมและลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมอยู่

การละเว้นการฉายรังสีเสริมในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดสงวนเต้านมแต่อายุน้อยกว่า 70 ปี

สำหรับผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคดี เช่น ระยะ T1-2N0 หรือ T1N0 grade I หรือ ก้อนมะเร็ง <3 ซม., NO, grading 1-2, ER positive หรือแม้กระทั่งก้อนน้อยกว่า 1 ซม. แต่ไม่เข้าเกณฑ์

สูงอายุพบว่ายังมีความจำเป็นต้องฉายรังสีเสริมหลังผ่าตัดสงวนเต้านมเพื่อช่วยลดอัตราการกำเริบเฉพาะที่^[151-155] แม้ว่าจะไม่พบว่าการฉายรังสีเสริมจะช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิต

ข้อมูลงานรวบรวมงานวิจัย (pooled analysis of randomized trials) พบว่าการละเว้นการฉายรังสีเสริมทำให้เกิดการกำเริบเฉพาะที่สูงขึ้น (relative risk) ประมาณ 3 เท่า และทำให้เกิดการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น 1.086 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับรังสีเสริม^[156] ซึ่งข้อมูลดังกล่าวสอดคล้องกับข้อมูลของ EBCTCG (ดังแสดงในตารางที่ 3) ในที่นี้จะขอกกล่าวถึงข้อมูลจากงานวิจัยขนาดใหญ่ได้แก่ NSABP B-06 ซึ่งเปรียบเทียบการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 1851 รายที่มีก้อนที่เต้านมขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 ซม. ด้วยการสุ่มการรักษา 3 อย่างคือ 1) การผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า 2) การผ่าตัดสงวนเต้านมตามด้วยการฉายรังสีเสริม 50 เกรย์ ใน 25 ครั้งที่เต้านมทั้งเต้า และ 3) การผ่าตัดสงวนเต้านมโดยไม่ฉายรังสีเสริม พบว่าเมื่อติดตามผู้ป่วยไป 20 ปี ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีเสริมหลังผ่าตัดสงวนเต้านมมีอัตราการกำเริบที่เต้านมข้างเดียวกันต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับรังสีเสริม (ร้อยละ 14.3 เปรียบเทียบกับ 39.2, $p < 0.001$) อัตราการกำเริบที่ตีขึ้นจากการฉายรังสีเสริมพบได้ทั้งในผู้ป่วยที่มีการลุกลามต่อมน้ำเหลืองรักแร้และไม่ลุกลามต่อมน้ำเหลืองรักแร้ แต่ไม่พบความแตกต่างของอัตราการอยู่รอดปลอดโรค (DFS) อัตราการปลอดการแพร่กระจายที่ 20 ปีและอัตราการอยู่รอดในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม^[157]

การศึกษา BASO II^[152] ศึกษาในผู้ป่วย 1135 ราย โดยคัดเลือกผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 70 ปี pT1N0M0 hormone receptor positive ไม่พบ lymphovascular invasion และขอบเขตการผ่าตัดเพียงพอ ให้ผลการศึกษาสอดคล้องกัน กล่าวคือผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดอย่างเดียวโดยไม่มีการรักษาเสริมมีอัตราการรอดการกำเริบเฉพาะที่ (local relapse free survival) ร้อยละ 83 ที่ 10 ปี ซึ่งแยกว่ากลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีเสริมอย่างเดียว (93%) กลุ่มที่ได้รับ tamoxifen เสริม (20 มก. 5 ปี) อย่างเดียว (93%) และกลุ่มที่ได้รับ tamoxifen ร่วมกับการฉายรังสีเสริม (100%) ปริมาณรังสีที่ใช้เท่ากับ 40 เกรย์ ใน 15 ครั้ง ถึง 50 เกรย์ใน 25 ครั้ง โดยแนะนำให้ทำ tumor bed boost ด้วย

การศึกษา GBSG-V^[154] ทำในประเทศเยอรมันมีผู้ป่วยในงานวิจัยจำนวน 347 ราย โดยคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยระยะ pT1N0M0 อายุ 45-75 ปี ก่อนมะเร็งเกรด 1-2 ที่ไม่พบ lymphovascular invasion ไม่พบ extensive intraductal component เป็น hormone receptor positive และขอบเขตการผ่าตัดก้อนมะเร็งอย่างน้อย 2 มม. พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดสงวนเต้านมอย่างเดียวมีอัตรา event free survival ที่ 8 ปี (45 %) แยกว่ากลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีเสริมอย่างเดียว (78 %) กลุ่มที่ได้รับ tamoxifen เสริม 30 มก.ระยะ 2 ปี (78 %) และกลุ่มที่ได้รับ tamoxifen ร่วมกับการฉายรังสีเสริม (78%) นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดอย่าง

เดียวมีอัตราการรอดชีวิตแยกว่าอีก 3 กลุ่มที่เหลือ แต่เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยในงานวิจัยมีไม่มากพอ จึงไม่สามารถบอกความแตกต่างทางสถิติได้ชัดเจน

สรุป

บทความนี้ได้กล่าวถึงบทบาทของการฉายรังสีในมะเร็งเต้านมระยะต้น ซึ่งปัจจุบันมีปริมาณการฉายรังสี เทคนิคการฉายรังสี และ dose fractionation หลากรูปแบบ ตั้งแต่การฉายรังสีเต้านมทั้งเต้า/ผนังทรวงอก ร่วมกับการฉายรังสีต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง โดยมีการพัฒนาจากการฉายรังสีด้วย conventional fractionation เป็น hypofractionation จนถึง extreme hypofractionation คือฉายรังสีให้จบภายใน 1 สัปดาห์ ในขณะที่เดียวกันงานวิจัยเกี่ยวกับการฉายรังสีบางส่วนของเต้านม (partial breast irradiation) ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 50 ปีก็มีระยะเวลาติดตามผลนานขึ้น ซึ่ง PBI มีหลายรูปแบบ ตั้งแต่การใส่แร่ระยะใกล้ การฉายรังสีในท้องผ่าตัด จนถึงการฉายรังสีจากภายนอกทั้งเทคนิคการฉายรังสี 3 มิติและการฉายรังสีปรับความเข้ม นอกจากนี้ในผู้ป่วยสูงอายุ (มากกว่า 70 ปี) ยังมีทางเลือกในการไม่ฉายรังสีรักษาเสริมด้วย แพทย์รังสีรักษาควรเลือกการรักษาโดยพิจารณาจากปัจจัยเสี่ยงต่อการกำเริบต่างๆที่ได้จากข้อมูลทางคลินิกทั้งหมดเพื่อเลือกการฉายรังสีที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย และอย่าลืมคำนึงถึงปัจจัยทางเศรษฐกิจ ปัจจัยทาง logistic และข้อจำกัดของแต่ละสถาบันในการให้การรักษานี้ด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Khuhaprema T SP, Attasara P,, Sriplung H WS, Sumitsawan Y. Cancer in Thailand Vol V, 2001-2003 Bangkok,. 2012.
2. Imsamran W, Chaiwerawattana A, Wiangnon S, Pongnikorn D, Suwanrungrung K, Sangrajrang S, et al. Cancer in Thailand: Vol. VIII, 2010–2012. National Cancer Institute, Thailand 2015.
3. Chang CL, Tsai HC, Lin WC, Chang JH, Hsu HL, Chow JM, et al. Dose escalation intensity-modulated radiotherapy-based concurrent chemoradiotherapy is effective for advanced-stage thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2017;125:73-9.
4. <http://www.chulacancer.net/service-statistics-inner.php?id=654>.
5. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, 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 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014;383:2127-35.
6. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. 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* 2011;378:1707-16.
7. Verma V, Vicini F, Tendulkar RD, Khan AJ, Wobb J, Edwards-Bennett S, et al. Role of Internal Mammary Node Radiation as a Part of Modern Breast Cancer Radiation Therapy: A Systematic Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:617-31.
8. Edge SB BD, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed: Springer; 2010.
9. Amin MB ES, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017.
10. Veronesi U. NIH consensus meeting on early breast cancer. *Eur J Cancer* 1990;26:843-4.
11. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, 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;347:1227-32.
12. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens M-R, Van Limbergen E, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology* 2012;13:412-9.
 13. Taylor ME, Perez CA, Halverson KJ, Kuske RR, Philpott GW, Garcia DM, et al. Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:753-64.
 14. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Oswald MJ, Outlaw ED, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol* 2004;22:2303-12.
 15. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Outlaw ED, Strom EA, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2005;103:689-95.
 16. Polgar C, Fodor J, Orosz Z, Major T, Takacsi-Nagy Z, Mangel LC, et al. Electron and high-dose-rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer first results of the randomized Budapest boost trial. *Strahlenther Onkol* 2002;178:615-23.
 17. Harms W, Krempien R, Hensley FW, Berns C, Fritz P, Wannemacher M. 5-year results of pulsed dose rate brachytherapy applied as a boost after breast-conserving therapy in patients at high risk for local recurrence from breast cancer. *Strahlenther Onkol* 2002;178:607-14.
 18. Reitsamer R, Peintinger F, Kopp M, Menzel C, Kogelnik HD, Sedlmayer F. Local recurrence rates in breast cancer patients treated with intraoperative electron-boost radiotherapy versus postoperative external-beam electron-boost irradiation. A sequential intervention study. *Strahlenther Onkol* 2004;180:38-44.
 19. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet

- JM, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997;15:963-8.
20. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3259-65.
 21. Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot JC, Jager JJ, et al. The influence of the boost in breast-conserving therapy on cosmetic outcome in the EORTC “boost versus no boost” trial. EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:677-85.
 22. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:47-56.
 23. Vrieling C, van Werkhoven E, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, 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;3:42-8.
 24. Kindts I, Laenen A, Depuydt T, Weltens C. Tumour bed boost radiotherapy for women after breast-conserving surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:Cd011987.
 25. Poortmans PM, Collette L, Horiot JC, Van den Bogaert WF, Fourquet A, Kuten A, et al. Impact of the boost dose of 10 Gy versus 26 Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomised EORTC boost trial. *Radiother Oncol* 2009;90:80-5.
 26. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C, et al.

- Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2018;8:145-52.
27. Sedlmayer F, Reitsamer R, Wenz F, Sperk E, Fussl C, Kaiser J, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) as boost in breast cancer. *Radiat Oncol* 2017;12:23.
 28. Ahn SG, Bae SJ, Lee HW, Yoon CI, Kim JW, Lee IJ, et al. A phase II study investigating the acute toxicity of targeted intraoperative radiotherapy as tumor-bed boost plus whole breast irradiation after breast-conserving surgery in Korean patients. *Breast Cancer Res Treat* 2018.
 29. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Wenz F, Massarut S, Keshtgar M, et al. Long-term results of targeted intraoperative radiotherapy (Targit) boost during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1091-7.
 30. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Massarut S, Wenz F, Murphy O, et al. Targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) yields very low recurrence rates when given as a boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1335-8.
 31. Fastner G, Sedlmayer F, Merz F, Deutschmann H, Reitsamer R, Menzel C, et al. IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: long term results of an ISIORT pooled analysis. *Radiother Oncol* 2013;108:279-86.
 32. Serkies K, Jaskiewicz J, Dziadziuszko R, Jassem J. Pulsed-dose-rate peri-operative brachytherapy as an interstitial boost in organ-sparing treatment of breast cancer. *J Contemp Brachytherapy* 2016;8:492-6.
 33. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337:949-55.

34. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353:1641-8.
35. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:116-26.
36. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol* 2006;24:2268-75.
37. Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:1220-9.
38. Gebski V, Lagleva M, Keech A, Simes J, Langlands AO. Survival effects of postmastectomy adjuvant radiation therapy using biologically equivalent doses: a clinical perspective. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:26-38.
39. Sharma R, Bedrosian I, Lucci A, Hwang RF, Rourke LL, Qiao W, et al. Present-day locoregional control in patients with t1 or t2 breast cancer with 0 and 1 to 3 positive lymph nodes after mastectomy without radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2899-908.
40. Botteri E, Gentilini O, Rotmensz N, Veronesi P, Ratini S, Fraga-Guedes C, et al. Mastectomy without radiotherapy: outcome analysis after 10 years of follow-up in a single institution. *Breast Cancer Res Treat* 2012;134:1221-8.
41. McBride A, Allen P, Woodward W, Kim M, Kuerer HM, Drinka EK, et al. Locoregional recurrence risk for patients with T1,2 breast cancer with 1-3 positive lymph nodes

- treated with mastectomy and systemic treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:392-8.
42. Kunkler IH, Canney P, van Tienhoven G, Russell NS. Elucidating the role of chest wall irradiation in 'intermediate-risk' breast cancer: the MRC/EORTC SUPREMO trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008;20:31-4.
43. Fisher B, Montague E, Redmond C, Deutsch M, Brown GR, Zauber A, et al. Findings from NSABP Protocol No. B-04-comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. I. Radiation compliance and its relation to treatment outcome. *Cancer* 1980;46:1-13.
44. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941-6.
45. Bromham N, Schmidt-Hansen M, Astin M, Hasler E, Reed MW. Axillary treatment for operable primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:Cd004561.
46. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546-53.
47. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol* 2007;25:3657-63.
48. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703-20.
49. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:297-305.

50. Savolt A, Peley G, Polgar C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovacs E, 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.
51. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *Jama* 2011;305:569-75.
52. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multi-centre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:1303-10.
53. Guenther JM, Hansen NM, DiFronzo LA, Giuliano AE, Collins JC, Grube BL, et al. Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes. *Arch Surg* 2003;138:52-6.
54. Barco I, Garcia-Fernandez A, Chabrera C, Fraile M, Vallejo E, Lain JM, et al. The appropriate axillary procedure after a positive sentinel node in breast cancer patients: the “Hopital Tenon” score revisited. A two-institution study. *Clin Transl Oncol* 2016;18:1098-105.
55. Pohlodek K, Bozikova S, Meciarova I, Mucha V, Bartova M, Ondrias F. Prediction of additional lymph node involvement in breast cancer patients with positive sentinel lymph nodes. *Neoplasma* 2016; 63:427-34.
56. Rouzier R, Uzan C, Rousseau A, Guillot E, Zilberman S, Meyer C, et al. Multicenter prospective evaluation of the reliability of the combined use of two models to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with metastatic sentinel lymph nodes:

- the MSKCC nomogram and the Tenon score. Results of the NOTEGS study. *Br J Cancer* 2017;116:1135-40.
57. Yildiz R, Urkan M, Hancerliogullari O, Kilbas Z, Ozturk E, Menten MO, et al. Comparison of five different popular scoring systems to predict nonsentinel lymph node status in patients with metastatic sentinel lymph nodes: a tertiary care center experience. *Springerplus* 2015;4:651.
 58. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *Jama* 2017;318:918-26.
 59. Jagsi R, Chadha M, Moni J, Ballman K, Laurie F, Buchholz TA, et al. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. *J Clin Oncol* 2014;32:3600-6.
 60. Savolt A, Polgar C, Musonda P, Matrai Z, Renyi-Vamos F, Toth L, et al. Does the result of completion axillary lymph node dissection influence the recommendation for adjuvant treatment in sentinel lymph node-positive patients? *Clin Breast Cancer* 2013;13:364-70.
 61. Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, Bufalino R, Morabito A, Galluzzo D, et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg* 1985;202:702-7.
 62. Cody HS, 3rd, Urban JA. Internal mammary node status: a major prognosticator in axillary node-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1995;2:32-7.
 63. Estourgie SH, Nieweg OE, Olmos RA, Rutgers EJ, Kroon BB. Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann Surg* 2004;239:232-7.
 64. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Valagussa P, Zucali R. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial. *Eur J Cancer* 1999;35:1320-5.
 65. Huang O, Wang L, Shen K, Lin H, Hu Z, Liu G, 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;107:379-87.
66. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:307-16.
67. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:317-27.
68. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, Maingon P, Dubois JB, Datchary J, 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;86:860-6.
69. Haffty BG, Whelan T, Poortmans PM. Radiation of the Internal Mammary Nodes: Is There a Benefit? *J Clin Oncol* 2016;34:297-9.
70. Thorsen LB, Offersen BV, Dano H, Berg M, Jensen I, Pedersen AN, et al. DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:314-20.
71. Obedian E, Haffty BG. Internal mammary nodal irradiation in conservatively-managed breast cancer patients: is there a benefit? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:997-1003.
72. Fowble B, Hanlon A, Freedman G, Nicolaou N, Hoffman J, Sigurdson E, et al. Internal mammary node irradiation neither decreases distant metastases nor improves survival in stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:883-94.
73. Olson RA, Woods R, Speers C, Lau J, Lo A, Truong PT, 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;83:e35-41.
74. Chang JS, Park W, Kim YB, Lee IJ, Keum KC, Lee CG, et al. Long-term Survival Outcomes Following Internal Mammary Node Irradiation

- in Stage II-III Breast Cancer: Results of a Large Retrospective Study With 12-Year Follow-up. *International Journal of Radiation Oncology* Biology*Physics* 2013;86:867-72.
75. Courdi A, Chamorey E, Ferrero J-M, Hannoun-Lévi J-M. Influence of internal mammary node irradiation on long-term outcome and contralateral breast cancer incidence in node-negative breast cancer patients. *Radiotherapy and Oncology* 2013;108:259-65.
76. Aleknavičius E, Atkočius V, Kuzmickiene I, Steponavičiene R. Postmastectomy internal mammary nodal irradiation: A long-term outcome. *Medicina* 2014;50:230-6.
77. Kim KH, Noh JM, Kim YB, Chang JS, Keum KC, Huh SJ, et al. Does internal mammary node irradiation affect treatment outcome in clinical stage II-III breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy? *Breast Cancer Res Treat* 2015;152:589-99.
78. Hindie E, Grohéux D, Hennequin C, Zanotti-Fregonara P, Vercellino L, Berenger N, et al. Lymphoscintigraphy can select breast cancer patients for internal mammary chain radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1081-8.
79. Qiu PF, Cong BB, Zhao RR, Yang GR, Liu YB, Chen P, et al. Internal Mammary Sentinel Lymph Node Biopsy With Modified Injection Technique: High Visualization Rate and Accurate Staging. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1790.
80. Nikolaevich NS, Vasilevich KS. Why do we need irradiation of internal mammary lymph nodes in patients with breast cancer: Analysis of lymph flow and radiotherapy studies. *Rep Pract Oncol Radiother* 2017;22:37-41.
81. Aznar MC, Duane FK, Darby SC, Wang Z, Taylor CW. Exposure of the lungs in breast cancer radiotherapy: A systematic review of lung doses published 2010-2015. *Radiother Oncol* 2018;126:148-54.
82. Osman SO, Hol S, Poortmans PM, Essers M. Volumetric modulated arc therapy and breath-hold in image-guided locoregional left-sided breast irradiation. *Radiother Oncol* 2014;112:17-22.

83. Taylor CW, Wang Z, Macaulay E, Jagsi R, Duane F, Darby SC. 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;93:845-53.
84. Taylor CW, Kirby AM. Cardiac Side-effects From Breast Cancer Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015;27:621-9.
85. Sakka M, Kunzelmann L, Metzger M, Grabenbauer GG. Cardiac dose-sparing effects of deep-inspiration breath-hold in left breast irradiation : Is IMRT more beneficial than VMAT? *Strahlenther Onkol* 2017;193: 800-11.
86. Pham TT, Ward R, Latty D, Owen C, Gebiski V, Chojnowski J, et al. Left-sided breast cancer loco-regional radiotherapy with deep inspiration breath-hold: Does volumetric-modulated arc radiotherapy reduce heart dose further compared with tangential intensity-modulated radiotherapy? *J Med Imaging Radiat Oncol* 2016;60: 545-53.
87. Drost L, Yee C, Lam H, Zhang L, Wronski M, McCann C, et al. A Systematic Review of Heart Dose in Breast Radiotherapy. *Clin Breast Cancer* 2018.
88. Corradini S, Ballhausen H, Weingandt H, Freisleder P, Schonecker S, Niyazi M, et al. Left-sided breast cancer and risks of secondary lung cancer and ischemic heart disease : Effects of modern radiotherapy techniques. *Strahlenther Onkol* 2018;194:196-205.
89. Shah C, Badiyan S, Berry S, Khan AJ, Goyal S, Schulte K, et al. Cardiac dose sparing and avoidance techniques in breast cancer radiotherapy. *Radiother Oncol* 2014;112:9-16.
90. Taylor C, Correa C, Duane FK, Aznar MC, Anderson SJ, Bergh J, et al. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. *J Clin Oncol* 2017;35:1641-9.
91. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, Hahn CA, Hardenbergh PH, Ibbott GS, et al. Fractionation for Whole

- Breast Irradiation: An American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Evidence-Based Guideline. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 2011;81: 59-68.
92. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C, et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Practical Radiation Oncology* 2018;8:145-52.
 93. Brunt AM, Wheatley D, Yarnold J, Somaiah N, Kelly S, Harnett A, et al. Acute skin toxicity associated with a 1-week schedule of whole breast radiotherapy compared with a standard 3-week regimen delivered in the UK FAST-Forward Trial. *Radiother Oncol* 2016;120: 114-8.
 94. Dewan A, Chufal KS, Dewan AK, Pahuja A, Mehrotra K, Singh R, et al. Simultaneous integrated boost by Intensity Modulated Radiotherapy (SIB-IMRT) in patients undergoing breast conserving surgery - A clinical and dosimetric perspective. *J Egypt Natl Canc Inst* 2018;30:165-71.
 95. Scorsetti M, Alongi F, Fogliata A, Pentimalli S, Navarria P, Lobefalo F, et al. Phase I-II study of hypofractionated simultaneous integrated boost using volumetric modulated arc therapy for adjuvant radiation therapy in breast cancer patients: a report of feasibility and early toxicity results in the first 50 treatments. *Radiat Oncol* 2012;7:145.
 96. Fiorentino A, Mazzola R, Ricchetti F, Giaj Levra N, Fersino S, Naccarato S, et al. Intensity modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost in early breast cancer irradiation. Report of feasibility and preliminary toxicity. *Cancer Radiother* 2015;19:289-94.
 97. Martin A, Murray L, Sethugavalar B, Buchan C, Williams GF, Sen M, et al. Changes in Patient-reported Swallow Function in the Long Term After Chemoradiotherapy for Oropharyngeal Carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2018;30: 756-63.
 98. Son SH, Choi KH, Kim SW. Dosimetric comparison of simultaneous

- integrated boost with whole-breast irradiation for early breast cancer. *PLoS One* 2017;12:e0173552.
99. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, Titley J, Agrawal RK, Alhasso A, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;390:1048-60.
100. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, 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;14:1086-94.
101. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, 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;7:467-71.
102. Yarnold J, Ashton A, Bliss J, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Radiother Oncol* 2005;75:9-17.
103. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362:513-20.
104. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1143-50.
105. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008;9:331-41.

106. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bentzen SM, 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;371:1098-107.
107. Hickey BE, James ML, Lehman M, Hider PN, Jeffery M, Francis DP, et al. Fraction size in radiation therapy for breast conservation in early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:Cd003860.
108. Valle LF, Agarwal S, Bickel KE, Herchek HA, Nalepinski DC, Kapadia NS. 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; 162:409-17.
109. Rostom AY, Pradhan DG, White WF. Once weekly irradiation in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:551-5.
110. Ortholan C, Hannoun-Levi JM, Ferrero JM, Largillier R, Courdi A. Long-term results of adjuvant hypofractionated radiotherapy for breast cancer in elderly patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:154-62.
111. Maher M, Campana F, Mosseri V, Dreyfus H, Vilcoq JR, Gautier C, et al. Breast cancer in elderly women: a retrospective analysis of combined treatment with tamoxifen and once-weekly irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:783-9.
112. Courdi A, Ortholan C, Hannoun-Levi JM, Ferrero JM, Largillier R, Balu-Maestro C, et al. Long-term results of hypofractionated radiotherapy and hormonal therapy without surgery for breast cancer in elderly patients. *Radiother Oncol* 2006;79:156-61.
113. Agrawal RK, Alhasso A, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, Bliss P, Bloomfield D, et al. First results of the randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015). *Radiother Oncol* 2011;100: 93-100.
114. Sanz J, Zhao M, Rodriguez N, Granado R, Foro P, Reig A, et al.

- Once-Weekly Hypofractionated Radiotherapy for Breast Cancer in Elderly Patients: Efficacy and Tolerance in 486 Patients. *Biomed Res Int* 2018;2018:8321871.
115. Shah NM, Wazer DE. The MammoSite balloon brachytherapy catheter for accelerated partial breast irradiation. *Semin Radiat Oncol* 2005;15:100-7.
116. Scott AM, Callier MC, Lashley M, Cole DA, Dale PS. A 12-Year Single-Institution Experience with Accelerated Partial Breast Irradiation. *Am Surg* 2018;84:1261-3.
117. Beitsch P, Vicini F, Keisch M, Haffty B, Shaitelman S, Lyden M. Five-year outcome of patients classified in the “unsuitable” category using the American Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) Consensus Panel guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation: an analysis of patients treated on the American Society of Breast Surgeons MammoSite(R) Registry trial. *Ann Surg Oncol* 2010;17 Suppl 3: 219-25.
118. Benitez PR, Keisch ME, Vicini F, Stolier A, Scroggins T, Walker A, et al. Five-year results: the initial clinical trial of MammoSite balloon brachytherapy for partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *Am J Surg* 2007;194:456-62.
119. Polgar C, Major T, Fodor J, Sulyok Z, Somogyi A, Lovey K, et al. Accelerated partial-breast irradiation using high-dose-rate interstitial brachytherapy: 12-year update of a prospective clinical study. *Radiother Oncol* 2010;94:274-9.
120. Rabinovitch R, Winter K, Kuske R, Bolton J, Arthur D, Scroggins T, et al. RTOG 95-17, a Phase II trial to evaluate brachytherapy as the sole method of radiation therapy for Stage I and II breast carcinoma-year-5 toxicity and cosmesis. *Brachytherapy* 2014;13:17-22.
121. Hattangadi JA, Powell SN, MacDonald SM, Mauceri T, Ancukiewicz M, Freer P, et al. Accelerated partial breast irradiation with low-dose-rate interstitial implant brachytherapy after wide local excision: 12-year

- outcomes from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:791-800.
122. Genebes C, Chand ME, Gal J, Gautier M, Raoust I, Ihrai T, et al. Accelerated partial breast irradiation in the elderly: 5-year results of high-dose rate multicatheter brachytherapy. *Radiat Oncol* 2014;9:115.
 123. Ferraro DJ, Garsa AA, DeWees TA, Margenthaler JA, Naughton M, Aft R, et al. Comparison of accelerated partial breast irradiation via multicatheter interstitial brachytherapy versus whole breast radiation. *Radiat Oncol* 2012;7:53.
 124. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:91-102.
 125. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Saunders C, et al. An international randomised controlled trial to compare TARGETed Intraoperative radiotherapy (TARGIT) with conventional postoperative radiotherapy after breast-conserving surgery for women with early-stage breast cancer (the TARGIT-A trial). *Health Technol Assess* 2016;20:1-188.
 126. Olivetto IA, Whelan TJ, Parpia S, Kim DH, Berrang T, Truong PT, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol* 2013;31:4038-45.
 127. Rabinovitch R, Moughan J, Vicini F, Pass H, Wong J, Chafe S, et al. Long-Term Update of NRG Oncology RTOG 0319: A Phase 1 and 2 Trial to Evaluate 3-Dimensional Conformal Radiation Therapy Confined to the Region of the Lumpectomy Cavity for Stage I and II Breast Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:1054-9.
 128. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, Simontacchi G, Pallotta S, Saieva C, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modu-

- lated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2015; 51:451-63.
129. Meattini I, Saieva C, Miccinesi G, Desideri I, Francolini G, Scotti V, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: Health-related quality of life final analysis from the Florence phase 3 trial. *Eur J Cancer* 2017;76:17-26.
130. NSABP B-39, RTOG 0413: A Randomized Phase III Study of conventional whole breast irradiation versus partial breast irradiation for women with stage 0, I, or II breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006;4:719-21.
131. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1269-77.
132. Harness JK, Silverstein MJ, Wazer DE, Riker AI. Radiotherapy for breast cancer, the TARGIT-A trial. *Lancet* 2014;383:1718-9.
133. Silverstein MJ, Fastner G, Maluta S, Reitsamer R, Goer DA, Vicini F, et al. Intraoperative radiation therapy: a critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials. Part 2--TARGIT. *Ann Surg Oncol* 2014;21: 3793-9.
134. Haviland JS, A'Hern R, Bentzen SM, Whelan T, Bliss JM. Radiotherapy for breast cancer, the TARGIT-A trial. *Lancet* 2014;383:1716-7.
135. Silverstein MJ, Fastner G, Maluta S, Reitsamer R, Goer DA, Vicini F, et al. Intraoperative radiation therapy: a critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials. Part 1--ELIOT. *Ann Surg Oncol* 2014;21: 3787-92.
136. Goer DA SM. The Emerging Role of Intraoperative Radiation Therapy [IORT] in Breast Cancer. In Riker A. (eds) *Breast Disease*. Springer, New York, NY. 2015.
137. Ott OJ, Hildebrandt G, Potter R, Hammer J, Lotter M, Resch A, et al. Accelerated partial breast irradiation with multi-catheter

- brachytherapy: Local control, side effects and cosmetic outcome for 274 patients. Results of the German-Austrian multi-centre trial. *Radiother Oncol* 2007;82:281-6.
138. Shah C, Wilkinson JB, Lyden M, Beitsch P, Vicini FA. Predictors of local recurrence following accelerated partial breast irradiation: a pooled analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e825-30.
139. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387:229-38.
140. Polgar C, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:259-68.
141. Polgar C, Fodor J, Major T, Sulyok Z, Kasler M. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol* 2013;108:197-202.
142. Njeh CF, Saunders MW, Langton CM. Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A review of available techniques. *Radiat Oncol* 2010;5:90.
143. Strauss JB, Dickler A. Accelerated partial breast irradiation utilizing balloon brachytherapy techniques. *Radiother Oncol* 2009;91:157-65.
144. Hickey BE, Lehman M, Francis DP, See AM. Partial breast irradiation for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:Cd007077.
145. Vaidya JS, Bulsara M, Wenz F, Coombs N, Singer J, Ebbs S, et al. Reduced Mortality With Partial-Breast Irradiation for Early Breast

- Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:259-65.
146. Liu G, Dong Z, Huang B, Liu Y, Tang Y, Li Q, et al. Efficacy and safety of accelerated partial breast irradiation: a meta-analysis of published randomized studies. *Oncotarget* 2017;8:59581-91.
147. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol* 2017;7:73-9.
148. Polgar C, Van Limbergen E, Potter R, Kovacs G, Polo A, Lyczek J, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Europeen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010;94:264-73.
149. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Lopchinsky RA, Bernstein JL. The consequence of undertreating breast cancer in the elderly. *J Am Coll Surg* 2001;192:698-707.
150. Chesney TR, Yin JX, Rajaei N, Tricco AC, Fyles AW, Acuna SA, et al. Tamoxifen with radiotherapy compared with Tamoxifen alone in elderly women with early-stage breast cancer treated with breast conserving surgery: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2017;123:1-9.
151. Killander F, Karlsson P, Anderson H, Mattsson J, Holmberg E, Lundstedt D, et al. No breast cancer subgroup can be spared postoperative radiotherapy after breast-conserving surgery. Fifteen-year results from the Swedish Breast Cancer Group randomised trial, SweBCG 91 RT. *European Journal of Cancer* 2016; 67:57-65.
152. Blamey RW, Bates T, Chetty U, Duffy SW, Ellis IO, George D, et al. Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis: British Association of Surgical

- Oncology (BASO) II trial. *European Journal of Cancer* 2013;49: 2294-302.
153. Potter R, Gnant M, Kwasny W, Tausch C, Handl-Zeller L, Pakisch B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68:334-40.
154. Winzer KJ, Sauerbrei W, Braun M, Liersch T, Dunst J, Guski H, et al. Radiation therapy and tamoxifen after breast-conserving surgery: Updated results of a 2x2 randomised clinical trial in patients with low risk of recurrence. *European Journal of Cancer* 2010;46: 95-101.
155. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER, et al. Tamoxifen, Radiation Therapy, or Both for Prevention of Ipsilateral Breast Tumor Recurrence After Lumpectomy in Women With Invasive Breast Cancers of One Centimeter or Less. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20:4141-9.
156. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:115-21.
157. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year 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; 347:1233-41.