

## سرطان الثدي Breast Cancer

ألين شين وكاترين بوي وأليسون بيفان ولورانس و. مارجوليس

### نقاط هامة

- أكثر السرطانات شيوعاً بين النساء في الولايات المتحدة (باستثناء الجلد).
- ثاني سبب للوفاة عند السيدات.
- أكثر عوامل الخطورة أهمية بالنسبة لسرطان الثدي هو السن.
- الخطورة تتأثر بالسن عند البلوغ و سن أول حمل و سن اليأس والتاريخ المرضي العائلي.
- استخدام الاستروجين الخارجي يزيد من خطر حدوث سرطان الثدي.
- حوالي ١٠٪ من سرطانات الثدي تكون مصاحبة لطفرات صبغية.
- حاملي BRCA1 تكون عندهم احتمالية بنسبة ٣٦ - ٥٦٪ لحدوث سرطان الثدي مدى الحياة.
- الحافات الداخلية والخارجية لنسيج الثدي هي عظمة القص والخط الإبطي المتوسط.
- الحافات العلوية والسفلية هي الضلعة الأمامية الثانية والضلعة الأمامية السادسة.
- التصريف الليمفاوي الأولي يكون إلى العقد الليمفاوية الإبطية واللبنية الداخلية والتي أعلى الترقوة.
- العقد الليمفاوية الإبطية تنقسم إلى ٣ مجموعات بعلاقتها بالعضلة الصدرية الصغرى.
- المستوى الأول (الإبطي المنخفض) = العقد التي أسفل وخارج العضلة الصدرية الصغرى.
- المستوى الثاني (الإبطي المتوسط) = العقد التي تحت العضلة الصدرية الصغرى مباشرة. وعقد روتر تعتبر في المستوى الثاني.

• المستوى الثالث (العقد القمية أو تحت الترقوة) = العقد التي أعلى ومن جهة الداخل من العضلة الصدرية الصغرى.

• الحالة الباثولوجية للعقد الليمفاوية الإبطية هي أهم عامل يؤثر على نتيجة الورم.  
• العقد الليمفاوية اللبنية الداخلية تقع في الفراغ الثالث الذي بين الضلوع على مسافة ٣ - ٣,٥ سم من خط منتصف الجسم.

• السرطانة القنوية الموضعية تمثل ١٥ - ٢٠٪ من جميع سرطانات الثدي.  
• السرطانة القنوية الموضعية تمثل تحديد الخلايا السرطانية خلال الغشاء القاعدي.  
• العوامل المؤثرة على نتيجة السرطانة القنوية الموضعية تتضمن حجم الورم والهوامش والدرجة وموت الخلايا والسن.

• السرطانة الفصية الموضعية هي علامة لوجود السرطان على الجانبين.  
• السرطانة القنوية الارتشاحية هي أكثر سرطانات الثدي انتشاراً.  
• السرطانة الفصية الارتشاحية لها نتيجة مشابهة للسرطانة القنوية.  
• السرطانة الفصية يصاحبها خطر السرطان على الجانبين ومتعدد البؤر.  
• السرطانات الأنبوبية والنخاعية والمخاطية عامة لها نتيجة أفضل.  
• مرض باجيت هو عبارة عن تضمين الحلمة بالورم عادة من السرطانة التي تحتها.  
• تعدد المراكز هو مرض في أرباع متعددة ويمنع فيه العلاج التحفظي للثدي.  
• تعدد البؤر هو وجود بؤر متعددة للورم خلال نفس الربع وهو ليس مانعاً للعلاج التحفظي للثدي.  
• المكون الممتد داخل القنوات يكون عندما تكون نسبة ٢٥٪ أو أكثر من الورم الأولي عبارة عن سرطانة قنوية موضعية تقع خلال وبجوار المكون المنتشر.

• المكون الممتد داخل القنوات ليس عامل خطورة مستقلاً للانتكاسة عندما يتم وضع الهوامش في الاعتبار.

• المريضات الأصغر يكن في خطورة أعلى من الانتكاسة الموضعية.  
• الهوامش الإيجابية والامتداد الليمفاوي يكون مصاحباً لارتفاع الانتكاسة الموضعية.

## الورم المتقدم موضعياً

- معدل سرطان الثدي المتقدم موضعياً هو في انخفاض باستخدام تصوير الثدي بالأشعة السينية.
- الورم المتقدم موضعياً = المرحلة III وبعض المرحلة IIB (T3NO).
- الورم المتقدم موضعياً يمكن أن ينقسم إلى: ورم قابل للجراحة و ورم غير قابل للجراحة.
- علامات الورم غير القابل للجراحة: تورم الذراع - السوائل - الورم الالتهابي.
- علامات هاجن الوخيمة: تورم الجلد - التقرح - تثبيت الصدر - العقد الثابتة/ المتصقة ببعضها.
- إجراءات تشخيص الانتشار تكون مهمة بسبب النسبة العالية لحدوث الانتشار البعيدة.
- تضمين العقد اللمفية الداخلية يكون أكثر احتمالاً مع الأورام التي ناحية الداخل والعقد الإبطية.
- السرطانة الالتهابية هي تشخيص إكلينيكي يتم تأكيده بالنتائج الباثولوجية.
- السرطانة الالتهابية تأتي على هيئة تورم سريع وسخونة وارتشاح.
- الكتلة الموجودة لا تعتبر سرطانة التهابية.
- الباثولوجي المميز للورم الالتهابي هو الامتداد إلى الأوعية الليمفاوية في الجلد.
- أكثر المواقع شيوعاً في الفشل الموضعي هو جدار الصدر.

## إجراءات التشخيص

## Work up

- التاريخ المرضي المميز لسرطان الثدي يتضمن عوامل الخطورة والتاريخ النسائي وحالة الحيض والفحص الطبي العام.
- فحص الثدي (حجم الورم - السوائل - جدار الصدر والجلد - تغيرات الحلمة - تماثل الثديين).
- فحص العقد الليمفاوية (الإبطية والتي أعلى الترقوة والتي أسفل الترقوة).
- تصوير الثدي بالأشعة السينية وفحص الموجات فوق الصوتية.
- أخذ عينة مع دراسة مستقبلات الاستروجين والبروجيستيرون: حالة Her-2-neu.
- صورة دم وكيمياء الدم.
- أشعة سينية على الصدر.

- مسح العظام وتصوير الرأس والأشعة المقطعية على البطن (عندما تكون لها حاجة إكلينيكية وفي حالة الورم المتقدم موضعياً).
- التقييم الهستولوجي الواعي لعينات الثدي.

## تصنيف المراحل Staging

## الورم الأولي Primary tumor

- TX: الورم الأولي لا يمكن تقييمه.
- TO: لا يوجد دليل على وجود ورم أولي.
- Tis: ورم موضعي.
- Tis(D) سرطانة موضعية: سرطانة قنوية موضعية.
- Tis(L) سرطانة موضعية: سرطانة فصية موضعية.
- Tis(Paget'S): سرطانة باجيت موضعية.
- T1: ورم ٢ سم أو أقل في بعده الأكبر.
- T1mic: امتداد ميكروسكوبي ١ , ٠ سم أو أقل في بعده الأكبر.
- T1a: ورم أكبر من ١ , ٠ سم ولكن ليس أكثر من ٥ , ٠ سم في بعده الأكبر.
- T1b: ورم أكبر من ٥ , ٠ سم ولكن ليس أكثر من ١ سم أو أقل في بعده الأكبر.
- T1c: ورم أكبر من ١ سم ولكن ليس أكثر من ٢ سم في بعده الأكبر.
- T2: ورم أكبر من ٢ سم ولكن ليس أكثر من ٥ سم في بعده الأكبر.
- T3: ورم أكبر من ٥ سم في بعده الأكبر.
- T4: ورم بأي حجم مع وجود امتداد مباشر إلى جدار الصدر أو الجلد.
- T4a: الامتداد إلى جدار الصدر بدون تضمين العضلة الصدرية.
- T4b: تورم أو تقرح للجلد أو الثدي أو عقد بالجلد محددة على نفس الجانب الذي به الورم.
- T4c: كلا من T4a و T4b.
- T4d: سرطانة التهايبية.

**العقد الليمفاوية في المنطقة Regional lymph nodes**

NX: الانتشار إلى العقد الليمفاوية في المنطقة لا يمكن تقييمه.

NO: لا يوجد انتشار إلى العقد الليمفاوية في المنطقة.

N1: الانتشار إلى عقدة ليمفاوية واحدة قابلة للحركة على نفس الجانب.

N2: الانتشار إلى عقدة ليمفاوية ملتصقة أو ثابتة على نفس الجانب أو إلى العقد الليمفاوية اللبئية على نفس

الجانب بشكل مرئي إكلينيكي في غياب الدليل الإكلينيكي على الانتشار إلى العقد الإبطية.

N2a: الانتشار إلى العقد الليمفاوية الإبطية على نفس الجانب وتكون العقد ملتصقة ببعضها أو بمناطق أخرى.

N2b: الانتشار الظاهر إكلينيكي إلى العقد الليمفاوية اللبئية الداخلية على نفس الجانب وفي غياب الدليل

الإكلينيكي على وجود انتشار إلى العقد الليمفاوية الإبطية.

N3: الانتشار إلى العقد التي أسفل الترقوة على نفس الجانب مع وجود أو عدم وجود تضمين للعقد الليمفاوية

الإبطية أو الانتشار الظاهر إكلينيكي إلى العقد الليمفاوية اللبئية الداخلية على نفس الجانب مع وجود دليل

إكلينيكي على الانتشار إلى العقد الليمفاوية الإبطية أو الانتشار إلى العقد التي أعلى الترقوة في نفس الجانب مع

تضمين أو عدم تضمين العقد الليمفاوية الإبطية أو اللبئية الداخلية.

N3a: الانتشار إلى العقد الليمفاوية التي أسفل الترقوة على نفس الجانب.

N3b: الانتشار إلى العقد الليمفاوية اللبئية الداخلية والعقد الليمفاوية الإبطية على نفس الجانب.

N3c: الانتشار إلى العقد الليمفاوية التي أعلى الترقوة.

العقد الظاهرة إكلينيكي = ظاهرة بالأشعة (باستثناء تصوير الأوعية الليمفاوية أو بالفحص الإكلينيكي أو الورم

المرئي باثولوجيا).

**التصنيف الباثولوجي**

pNX: العقد الليمفاوية في المنطقة لا يمكن تقييمها.

pNO: لا يوجد انتشار إلى العقد الليمفاوية هستولوجيا. لا يوجد فحص إضافي لخلايا الورم المنعزلة.

pNO(i-): لا يوجد انتشار إلى العقد الليمفاوية هستولوجيا. فحص خلايا الورم المنعزلة سلبي.

pNO(i+): لا يوجد انتشار إلى العقد الليمفاوية هستولوجيا. فحص خلايا الورم المنعزلة إيجابي ولا يوجد تجمع

للخلايا أكبر من ٢, ٠ مم.

- pNO(moH): لا يوجد انتشار إلى العقد الليمفاوية هستولوجيا. النتائج الجزئية سلبية.
- pNO(moI+): لا يوجد انتشار إلى العقد الليمفاوية هستولوجيا. النتائج الجزئية إيجابية.
- pN1: الانتشار إلى ١ - ٣ عقد ليمفاوية إبضية و/ أو إلى العقد الليمفاوية اللبئية الداخلية مع ورم ميكروسكوبي مكتشف بواسطة تشريح العقدة الليمفاوية الخفيرة ولكنه غير ظاهر إكلينيكيًا.
- pN1 mi: انتشارات ميكروسكوبية (من ٢, ٠ - ٢ مم).
- pN1a: انتشارات ١ - ٣ عقد ليمفاوية إبضية.
- pN1b: الانتشار إلى العقد اللبئية الداخلية مع ورم ميكروسكوبي مكتشف بواسطة تشريح العقدة الليمفاوية الخفيرة ولكنه غير ظاهر إكلينيكيًا.
- pN1c: الانتشار إلى ١ - ٣ عقد ليمفاوية إبضية وإلى العقد الليمفاوية اللبئية الداخلية مع ورم ميكروسكوبي مكتشف بواسطة تشريح العقدة الليمفاوية الخفيرة ولكنه غير ظاهر إكلينيكيًا.
- pN2: الانتشار إلى ٤ - ٩ عقد ليمفاوية إبضية أو انتشار ظاهر إكلينيكيًا إلى العقد اللبئية الداخلية في غياب الانتشار إلى العقد الإبضية.
- pN2a: الانتشار إلى ٤ - ٩ عقد ليمفاوية إبضية (حجم الانتشار بالعقدة أكبر من ٢, ٠ مم).
- pNb: انتشار ظاهر إكلينيكيًا إلى العقد اللبئية الداخلية في غياب الانتشار إلى العقد الإبضية.
- pN3: الامتداد إلى ١٠ عقد إبضية أو أكثر (حجم الورم في العقدة أكبر من ٢, ٠ مم) أو الانتشار إلى العقد التي تحت الترقوة أو انتشار ظاهر إكلينيكيًا إلى العقد اللبئية الداخلية مع وجود انتشار إلى عقدة إبضية أو أكثر أو الانتشار إلى ٣ عقد إبضية مع انتشار ميكروسكوبي إلى العقد اللبئية الداخلية أو إلى العقد الليمفاوية التي أعلى الترقوة في نفس الجانب.
- pN3a: الامتداد إلى ١٠ عقد إبضية أو أكثر (حجم الورم في العقدة أكبر من ٢, ٠ مم) أو الانتشار إلى العقد التي تحت الترقوة.
- pN3b: انتشار ظاهر إكلينيكيًا إلى العقد اللبئية الداخلية مع وجود انتشار إلى عقدة إبضية أو أكثر أو الانتشار إلى ٣ عقد إبضية مع انتشار ميكروسكوبي إلى العقد اللبئية الداخلية.
- pN3c: الانتشار إلى العقد الليمفاوية التي أعلى الترقوة في نفس الجانب.

الانتشار البعيد	
MX: الانتشار البعيد لا يمكن تقييمه.	
MO: لا يوجد انتشار بعيد.	
M1: وجود انتشار بعيد.	
المقاومة لمدة ٥ سنوات	مجموعات المراحل Stage grouping
١٠٠:٠٪	TisNOMO :0
٩٨:I٪	TINOMO :I
٨٨:IIA٪	T2NOMO, TO-INI MO :IIA
٧٦:IIIB٪	T3NOMO, T2N1MO :IIB
٥٦:IIIA٪	T3N1M O,TO-3N2MO :IIIA
٤٩:IIIB٪	T4NO-2MO :IIIB
١٦:IV٪	Any T, N3 MO :IIIC
	Any T, any N, MJ :IV
هذه التقسيمات مستخدمة بإذن من اللجنة الأمريكية لسرطان (AJCC) - شيكاغو. والمصدر الأصلي لهذه المادة هو دليل تصنيف مراحل السرطان للجنة الأمريكية لسرطان - الطبعة السادسة المنشورة بواسطة سبرنجر فيرياج بنيويورك <a href="http://www.springeronline.com">www.springeronline.com</a> .	

### توصيات العلاج

#### Treatment recommendations

(نقاط عامة)

#### السرطانة القنوية الموضعية

- علاج السرطانة القنوية الموضعية يتم وضعه بشكل مفرد طبقاً للمميزات الإكلينيكية والباثولوجية وتفضيلات المريض.
- هناك اختاران: الاستئصال الكلي للثدي و العلاج التحفظي للثدي مع استئصال الورم +/- علاج إشعاعي.

- العلاج الإشعاعي عليه اختلاف بالنسبة للسرطانات القنوية الموضعية المستأصلة الصغيرة منخفضة الدرجة التي بدون موت للخلايا.
- البيانات السابقة فشلت في التعرف على نوع من السرطانة القنوية الموضعية يحتاج إلى العلاج الإشعاعي.
- تاموكسيفين بالنسبة للسرطانة القنوية الموضعية يقلل الانتكاسة الموضعية بعد استئصال الورم + العلاج الإشعاعي مع أن الفائدة المطلقة تكون صغيرة.

#### المرحلة المبكرة

- العلاج التحفظي يكون معادلاً لاستئصال الثدي بالنسبة لورم المراحل المبكرة.
- العلاج التحفظي باستخدام استئصال الورم + العلاج الإشعاعي يعتبر تقليدياً للعناية.
- الاستئصال يبقى للمرضى غير المؤهلين للعلاج التحفظي لأسباب طبية أو جراحية أو شخصية.
- موانع العلاج التحفظي تتضمن تعدد المراكز ونسبة حجم الورم إلى الثدي والأورام المتقدمة موضعياً والتكلسات الميكروسكوبية المنتشرة والهوامش الإيجابية المقاومة والعلاج الإشعاعي السابق للثدي والحمل ومرض الكولاجين الوعائي (نسبياً).
- المحاولات لتعريف أنواع من أورام المرحلة المبكرة لا تحتاج إلى علاج إشعاعي كانت غير ناجحة.
- تضمين العقد الليمفاوية هو من موانع العلاج التحفظي.
- تشريح العقدة الليمفاوية الخافرة يكون مطلوباً بالنسبة للأورام الأولية الصغيرة مع العقد الإبطية السلبية إكلينيكيًا.

- العلاج الكيماوي المساعد يوصى به عامة بالنسبة للأورام الأكبر من ١ سم أو العقد الإيجابية.
- العلاج الكيماوي المساعد يقلل الانتكاسة الموضعية بعد استئصال الورم + العلاج الإشعاعي.
- تراستوزوماب (هيرسبتين) هو جسم مضاد بشري من أجل HER2/neu ويكون مطلوباً أيضاً بالنسبة للمرضى الذين عندهم زيادة تعبير لـ HER2/neu.

#### الأورام المتقدمة موضعياً

- المنهج متعدد الأنظمة يكون مهماً جداً لكل المرضى مع العلاج التقليدي - المقاومة الكلية ٥٠ - ٦٠٪ عند ٥ سنوات و ٣٠ - ٤٠٪ عند ١٠ سنوات.

- المنهج التقليدي هو العلاج باستئصال الثدي.
- الاستئصال الجذري المعدل: استئصال الثدي حتى مستوى العضلة الصدرية الصغرى.
- تشريح المستوى الثالث من العقد الليمفاوية الإبطية يتم مع الاستئصال الجذري المعدل للثدي.
- الاستئصال الكلي (البسيط) هو استئصال الثدي بدون تشريح الإبط.
- العلاج الإشعاعي الموازي يغطي نسبة كبيرة من العقد الإبطية في المستويين الأول والثاني.
- محاولات العلاج الإشعاعي بعد الاستئصال المبكرة كانت محدودة بالاختيار والتقنية وعدم وجود علاج عام.

- المحاولات العشوائية أظهرت وجود الاستفادة في المقاومة الكلية من العلاج الإشعاعي بعد الاستئصال.
- دواعي العلاج الإشعاعي بعد الاستئصال: T3/T4 والهوامش الإيجابية والانتشار المرئي خارج كبسولة العقد الليمفاوية والعقد الإيجابية الأكبر من ٤ في العدد.
- بالنسبة لتضمين ١ - ٣ عقد إبطية تكون الحاجة للعلاج الإشعاعي بعد الاستئصال غير واضحة.
- ضع في الاعتبار حجم الورم والهوامش والامتداد إلى الفراغ الوعائي الليمفاوي ومدى تشريح الإبط عند اتخاذ القرار.

- العلاج الإشعاعي بعد الاستئصال يكون مطلوباً بالنسبة للورم المتبقي المرئي أو التشريح غير الكافي للعقد الليمفاوية.
- العلاج الكيماوي المساعد كعلاج أولي يكتسب انتشاراً متزايداً.
- مميزات العلاج الإشعاعي المساعد: تقييم الاستجابة وزيادة معدل العلاج التحفظي.
- العلاج الكيماوي المساعد يحول ٢٠ - ٣٠٪ من المرضى غير المؤهلين إلى مؤهلين بالنسبة للعلاج التحفظي.

- الاستجابة الإكلينيكية التامة والاستجابة الباثولوجية تعتمد على مدى الورم في البداية.
- بالنسبة للأورام المتقدمة موضعياً: ٢٠ - ٤٠٪ تحدث لهم استجابة إكلينيكية تامة بعد العلاج الكيماوي المساعد و ١٠ - ٢٠٪ تحدث عندهم استجابة باثولوجية.
- الاستجابة الإكلينيكية كثيراً ما لا تتعلق بالاستجابة الباثولوجية.
- حوالي ٣/١ من ذوي الاستجابة الإكلينيكية التامة يكون عندهم ورم باثولوجي متبقياً.

- العلاج التحفظي قد يكون ممكناً بعد العلاج الكيماوي بالنسبة للمرضى المختارين بشكل جيد.
- دواعي اختيار العلاج التحفظي بعد العلاج الكيماوي التحفظي تبقى غير معروفة.
- أشعة الرنين المغناطيسي في تقييم الاستجابة للعلاج الكيماوي المساعد يبدو أنها واعدة.
- العلاج الكيماوي المساعد يوصى به لكل المرضى ذوي الأورام المتقدمة موضعياً.
- العلاج الهرموني المساعد يوصى به عامة بالنسبة للأورام إيجابية ER.
- العلاج الإشعاعي يمكن عادة أن يبدأ خلال ٢ - ٤ أسابيع بعد الجراحة.
- بالنسبة للمرضى الذين يستقبلون علاجاً كيميائياً يبدأ العلاج الإشعاعي بعد ٣ - ٤ أسابيع من الجلسة الأخيرة.
- الوقت المتوسط لانتكاسة سرطان الثدي هو ٢ - ٥ سنوات ولكن قد يحدث في فترة تصل إلى ١٥ - ٢٠ سنة.

المرحلة	العلاج الموصى به
السرطانة القنوية الموضعية	العلاج التحفظي باستخدام استئصال الورم +/- العلاج الإشعاعي. والعلاج الإشعاعي يكون مطلوباً عامة بالنسبة لكل المرضى من أجل تقليل الانتكاسة الموضعية ولكن بعض المرضى قد لا يختارونه مثلاً المرضى ذوو الأورام الصغيرة الأقل من ٥, ٠ سم ومفردة المركز ومنخفضة الدرجة المستأصلة مع عدم وجود هوامش إيجابية. بديلاً عن ذلك الاستئصال الكلي للثدي بدون تشريح العقد الليمفاوية ويكون مطلوباً بالنسبة للتكلسات الميكروسكوبية المنتشرة والأورام متعددة البؤر والهوامش الإيجابية المقاومة أو طبقاً لرغبة المريض. ضع العلاج بالتاموكسيفين في الاعتبار بالنسبة للأورام إيجابية ER.
السرطانة الفصية الموضعية	الملاحظة عن قرب طويلة المدى +/- تاموكسيفين من أجل خفض الخطورة. إذا كانت المريضة صغيرة وهرمون FH قوي أو هناك سبب جيني ضع في الاعتبار الاستئصال الوقائي للثديين.

<p>العلاج التحفظي باستخدام استئصال الورم والتصنيف الجراحي للمراحل + العلاج الإشعاعي.</p> <p>البعض يعتبرون العلاج الإشعاعي اختياريًا بالنسبة للمرضى T1NO و ER الإيجابي الأكبر من ٧٠ سنة الذين يستقبلون علاجًا هرمونيًا مساعدًا.</p> <p>بديلا عن ذلك: استئصال كلي للثدي مع تصنيف جراحي إبطي + علاج إشعاعي حسب الحاجة.</p> <p>علاج كيميائي مساعد وعلاج هرموني مساعد و/ أو تراستوزوماب حسب الحاجة.</p>	I – IIB (T1-2NO-1)
<p>علاج كيميائي مساعد ثم جراحة (استئصال للثدي أو علاج تحفظي) مع تصنيف جراحي إبطي + علاج إشعاعي.</p> <p>بديلا عن ذلك: استئصال كلي للثدي مع تصنيف إبطي جراحي + علاج إشعاعي.</p> <p>العلاج الكيميائي المساعد والعلاج الهرموني و/ أو تراستوزوماب حسب الحاجة.</p>	IIB (T3NO) & IIIA)
<p>علاج كيميائي مساعد ثم جراحة (استئصال للثدي أو علاج تحفظي) مع تصنيف جراحي إبطي + علاج إشعاعي.</p> <p>العلاج الكيميائي المساعد والعلاج الهرموني و/ أو تراستوزوماب حسب الحاجة.</p>	IIIB-IIIC
<p>العلاج الكيميائي المساعد والعلاج الهرموني و/ أو تراستوزوماب حسب الحاجة.</p> <p>ضع في الاعتبار ثنائي الفوسفانات من أجل الانتشار إلى العظام.</p> <p>العلاج الإشعاعي التلطيفي قد يكون مطلوبًا.</p>	IV
<p>إجراءات التشخيص: التاريخ المرضي والفحص الطبي وتصوير الثديين بالأشعة السينية والأشعة المقطعية على الصدر والبطن والحوض وفحص الموجات فوق الصوتية للإبط +/- الثديين وعلامات الورم في الدم وضع في الاعتبار أشعة الرنين المغناطيسي على الثدي.</p> <p>العلاج: العلاج الكيميائي ثم تشريح العقد الليمفاوية + علاج إشعاعي للثدي والإبط +/- أعلى البطينات.</p>	العقد الليمفاوية الإبطية المنعزلة

<p>بديلا عن ذلك: استئصال كلي للثدي مع تشريح العقد الليمفاوية الإبطية + العلاج الإشعاعي يكون مطلوبا. الكيميائي المساعد والعلاج الهرموني و/ أو تراستوزوماب حسب الحاجة.</p>	
<p>أثناء الحمل الثلاثة الشهور الأولى: ناقش إنهاء الحمل. وإذا لم يتم إنهاء الحمل يتم عمل استئصال للثدي وتشريح للعقد الليمفاوية الإبطية ثم علاج كيميائي (حسب الحاجة) في الثلاثة شهور الثانية + / - علاج إشعاعي بعد الولادة و/ أو علاج هرموني. الثلاثة شهور الثانية والثلاثة شهور الثالثة من الحمل: جراحة (استئصال أو علاج تحفظي) + تشريح للعقد الليمفاوية الإبطية ثم علاج كيميائي مساعد (حسب الحاجة) + / - علاج إشعاعي بعد الولادة و/ أو علاج هرموني. بديلا عن ذلك: علاج كيميائي مساعد ثم جراحة (استئصال أو علاج تحفظي) وتشريح للعقد الليمفاوية الإبطية بعد الولادة + / - علاج إشعاعي و/ أو علاج هرموني.</p>	

## الدراسات

## Studies

## تجارب الوقاية

• NSABP P-1 (INatl Cancer Inst 1998): ١٣٣٨٨ مريضاً في خطر مرتفع للإصابة بسرطان الثدي (أكبر من ٦٠ سنة عمراً - ٣٥ إلى ٥٩ سنة مع توقع خطر في ٥ سنوات على الأقل ٦٦, ١٪ اعتماداً على نموذج جيل - تاريخ مرضي بالسرطانة الفصية الموضعية) تم علاجهم عشوائياً بالعلاج الوهمي مقابل تاموكسيفين لمدة ٥ سنوات. وعند ٦٩ شهراً من المتابعة قلل تاموكسيفين الخطورة النسبية لسرطان الثدي المنتشر بنسبة ٤٩٪ وسرطان الثدي غير المنتشر بنسبة ٥٠٪. ومع ذلك فإن الانخفاضات في الخطورة المطلقة كانت ٢٪ فقط و ٩, ٠٪ حسب الترتيب.

## دراسات السرطانة القنوية الموضعية

• NSABP B-17 (ICO 1998 Sentin Oncol 2001): ٨١٨ مريضاً يعانون من سرطانة الثدي القنوية الموضعية (هوامش سلبية) تم علاجهم عشوائياً باستئصال الورم مقابل استئصال الورم + ٥٠ جراحي العلاج الإشعاعي.

وبعد ١٢ سنة من المتابعة وجد أن إضافة العلاج الإشعاعي قلل معدلات الفشل الموضعي غير المنتشر من ١٥٪ إلى ٨٪ والفشل الموضعي المنتشر من ١٧٪ إلى ٨٪ (الفشل الموضعي الكلي: ٣٢٪ إلى ١٦٥).

• **EORTC 10853 (Lancet 2000):** ١٠١٠ مرضى يعانون من السرطانة القنوية الموضعية (هوامش سلبية) تم علاجهم عشوائياً باستئصال الورم مقابل الاستئصال + ٥٠ جراي العلاج الإشعاعي. وبعد ٤ سنوات من المتابعة وجد أن العلاج الإشعاعي قلل معدلات الفشل الموضعي (المنتشر وغير المنتشر) من ١٦٪ إلى ٩٪.

• **NSABP B-24 (Lancet 1999 Sernin Oncol 2001):** ١٨٠٤ مرضى يعانون من سقم (١٦٪ هوامش إيجابية) تم علاجهم باستئصال الورم و ٥٠ جراي العلاج الإشعاعي ثم عشوائياً بالعلاج الوهمي مقابل تاموكسيفين (٢٠ مجم يومياً لمدة ٥ سنوات). وبعد ٧ سنوات من المتابعة وجد أن إضافة تاموكسيفين قلل معدل الفشل الموضعي (المنتشر وغير المنتشر) من ١١٪ إلى ٨٪ والأحداث المضادة من ٩, ٤٪ إلى ٣, ٢٪.

• **VNPI (Silverstein, Am I Surg 2003):** دراسة على ٧٠٦ مريضاً يعانون من سرطان الثدي مع أو بدون العلاج الإشعاعي وتم التسجيل بأربعة معاملات: حجم الورم (أقل من ١, ٥ سم ومن ١, ٦ إلى ٤ سم وأكبر من ٤, ١ سم) والباثولوجي (درجة غير عالية بدون موت للخلايا ودرجة غير عالية مع موت للخلايا ودرجة عالية) والهوامش (أكبر من ١ سم و من ٠, ١ - ٠, ٩ سم وأقل من ١ سم) والسن (أكبر من ٦٠ سنة و من ٤٠ - ٦٠ سنة و أقل من ٤٠ سنة). وبالنسبة للخطورة المنخفضة (التسجيل ٤ و ٥ و ٦) لم يكن هناك اختلاف كبير في المقاومة الخالية من المرض لمدة ١٢ سنة (أكبر من ٩٠ - ٩٥٪) مع أو بدون العلاج الإشعاعي. وبالنسبة للخطورة المتوسطة (التسجيل ٧ و ٨ و ٩) إضافة العلاج الإشعاعي أدى إلى فائدة في المقاومة الخالية من المرض بنسبة ١٢ - ١٥٪. وبالنسبة للخطورة المرتفعة (التسجيل ١٠ و ١١ و ١٢) تمت التوصية باستئصال الثدي بسبب زيادة الفشل الموضعي في مدة ٥ سنوات (٥٠٪) مع أو بدون العلاج الإشعاعي.

• **Silverstein (NEH/I 1999):** دراسة على ٤٦٩ مريضاً تم علاجهم باستئصال الورم مع أو بدون العلاج الإشعاعي. بالنسبة لعدد ٩٠ مريضاً الذين تم إجراء لهم استئصال للورم أكبر من ١ سم فقط مع المتابعة المتوسطة لمدة ٨١ مريضاً كان معدل الانتكاسة ٢, ٢ مقابل ٢, ٥ (الفائدة لا شيء).

• **Wong (J Clin Oncol 2006):** تجربة للمرحلة الثانية على ١٥٨ سيدة في الدرجة الأولى أو الثانية من السرطانة القنوية الموضعية بحجم أقل من ٢, ٥ سم عند التصوير بالأشعة السينية مع هوامش نهائية أكبر من

١ سم تمت ملاحظتهن بعد استئصال الورم (لا العلاج الإشعاعي أو تاموكسيفين). الفشل الموضوعي عند ٥ سنوات كان ١٢٪.

• (UKCCR (Lancet 2003): ١٧٠١ مريض بعد استئصال الورم (هوامش سلبية) وكانوا يعانون من السرطانة القنوية الموضوعية تم علاجهم عشوائياً بالعلاج الإشعاعي ٥٠ جراي أو تاموكسيفين لمدة ٥ سنوات أو لا شيء منها أو كلاهما. وبالمتابعة المتوسطة لمدة ٥٣ شهر كانت معدلات أحداث الثدي ٨٪ و ١٨٪ و ٢٢٪ و ٦٪ حسب الترتيب. وعند تحليل هؤلاء المعالجين عشوائياً بالعلاج الإشعاعي مقابل بدون العلاج الإشعاعي وجد أن العلاج الإشعاعي قلل الفشل الموضوعي (المنتشر أو غير المنتشر) في نفس الثدي من ١٤٪ إلى ١٦٪.

#### دراسات المراحل المبكرة

• (NSABP B-04 (NEIM 2002): ١٠٧٩ مريضاً عندهم العقد الليمفاوية الإبطية سلبية إكلينيكية تم علاجهم عشوائياً بذراع من ثلاثة أذرع: الاستئصال الجذري للثدي مقابل الاستئصال الكلي للثدي بدون تشريح الإبط ولكن باستخدام العلاج الإشعاعي بعد الجراحة مقابل الاستئصال الكلي للثدي + تشريح العقد الليمفاوية الإبطية إذا كانت العقد الليمفاوية إيجابية باثولوجيا. وأيضاً ٥٨٦ مريضاً يعانون من عقد ليمفاوية إبطية إيجابية إكلينيكية تم علاجهم عشوائياً بذراع من ذراعين: (الاستئصال الجذري للثدي مقابل الاستئصال الكلي للثدي بدون تشريح العقد الليمفاوية الإبطية ولكن مع استخدام العلاج الإشعاعي بعد الجراحة). ولم يستقبل أحدٌ علاجاً كيميائياً مساعداً. وبالمتابعة عند ٢٥ سنة وجد أنه لا توجد اختلافات كبيرة في الفشل الموضوعي أو المقاومة الخالية من المرض أو المقاومة الكلية بين المجموعات الثلاثة من المرضى الذين عندهم العقد الليمفاوية الإبطية سلبية إكلينيكية أو مرضى المجموعتين الذين عندهم العقد الليمفاوية الإبطية إيجابية.

• (NSABP B-06 (NEIII/I 2002): ١٨٥١ مريض في المرحلة II / I من سرطان الثدي (٤سم - هوامش سلبية) تم علاجهم عشوائياً باستخدام الاستئصال الكلي للثدي مقابل استئصال الورم فقط مقابل استئصال الورم + ٥٠ جراي العلاج الإشعاعي. وعند ٢٠ سنة من المتابعة وجد أنه لا توجد اختلافات بين الثلاثة مجموعات من ناحية المقاومة الخالية من المرض أو المقاومة الكلية أو المقاومة الخالية من الانتشار البعيد. وإضافة العلاج الإشعاعي إلى استئصال الورم قللت من الفشل الموضوعي من ٣٩٪ إلى ١٤٪.

• (EORTC 10801 (I Nat! Cancer Inst 2000): ٩٠٢ مريض في المرحلة II / I من سرطان الثدي تم علاجهم عشوائياً بالاستئصال الجذري المعدل للثدي مقابل استئصال الورم + ٥٠ جراي العلاج الإشعاعي + تعزيز. وعند ١٠ سنوات من المتابعة وجد أنه لا توجد اختلافات في المقاومة الكلية (٦٦ مقابل ٦٥٪) ولكن كانت هناك اختلافات في معدلات الفشل الموضوعي (٢, ٠٪ مقابل ٢٠٪). ومع ذلك ٤٨٪ من مجموعة استئصال الورم كانت عندهم هوامش إيجابية.

• (Milan I (NEIM 2002): ٧٠١ مريض في المرحلة TINO من سرطان الثدي تم علاجهم عشوائياً باستخدام الاستئصال الجذري مقابل استئصال ربع الثدي + ٥٠ جراي العلاج الإشعاعي. وعند ٢٠ سنة من المتابعة وجد أنه لا توجد اختلافات في المقاومة الكلية (٥٩ مقابل ٥٨٪) أو المقاومة المختصة بسرطان الثدي (٧٦ مقابل ٧٤٪). ومع ذلك الفشل الموضوعي كان ٢, ٠٪ مقابل ٨, ٨٪.

• (Mi lan III (Ann Oncol 2001): ٥٧٠ مريضاً يعانون من أورام أقل من ٢, ٥ سم تم علاجهم عشوائياً باستخدام الجراحة فقط (استئصال ربع الثدي + تشريح الإبط) مقابل الجراحة + ٥٠ جراي العلاج الإشعاعي. وعند ١٠ سنوات من المتابعة وجد أن إضافة العلاج الإشعاعي قللت من الفشل الموضوعي (من ٢٣, ٥ إلى ٨, ٥٪) ولكن لم يكن هناك اختلاف في المقاومة الكلية. والمرضى الأقل من ٤٥ سنة عمراً كانت عندهم أعلى معدلات الفشل الموضوعي ولكنهم أيضاً حصلوا على معظم الاستفادة من العلاج الإشعاعي.

• (EORTC boost trial (NEIM 2001): ٥٥٦٩ مريضاً في المرحلة II / I من سرطان الثدي تم علاجهم باستئصال الورم (هوامش سلبية) ثم عشوائياً باستخدام ٥٠ جراي العلاج الإشعاعي مقابل ٥٠ جراي + ١٦ جراي تعزيز. التعزيز قلل من الفشل الموضوعي من ٣, ٧٪ إلى ٣, ٤٪ وكانت الفائدة الكبرى عند المرضى الأقل من ٤٠ سنة.

• (Lyon boost trial (ICO 1997): ١٠٢٤ مريضاً يعانون من سرطان الثدي في مرحلة مبكرة تم علاجهم باستئصال الورم (ورم ٣سم) وتشريح العقد الليمفاوية الإبطية و ٥٠ جراي العلاج الإشعاعي ثم عشوائياً بالتعزيز مقابل عدم استخدام التعزيز. وعند ٣ سنوات من المتابعة المتوسطة وجد أن إضافة التعزيز قلل من الفشل الموضوعي (٦, ٣ مقابل ٤, ٥٪). ولم تكن هناك اختلافات في الاستجابة الجمالية بين الذراعين.

• (NSABP B-21 (ICO 2002): ١٠٠٩ مريضات تم علاجهن باستئصال الورم بالنسبة لأورام أقل من ١ سم ثم عشوائياً باستخدام تاموكسيفين مقابل العلاج الإشعاعي + علاج وهمي مقابل العلاج الإشعاعي و تاموكسيفين. وعند ٨ سنوات من المتابعة وجد أن كلا من تاموكسيفين و العلاج الإشعاعي مستقلين قللا الفشل الموضوعي (٥, ٦ و ٩ و ٣ و ٨, ٢٪). ومع ذلك لم تختلف المقاومة الكلية أو المقاومة الخالية من الانتشار البعيد بين المجموعات الثلاثة.

• (CALGB C9343/INT trial (NEIM 2004): ٦٣٦ مريضاً (أقل من ٧٠ سنة عمرا) في المرحلة TINO و ER+ من سرطان الثدي تم علاجهم باستئصال الورم ثم عشوائياً باستخدام تاموكسيفين + العلاج الإشعاعي مقابل تاموكسيفين وحده. إضافة العلاج الإشعاعي إلى تاموكسيفين أدى إلى تحسن الفشل الموضوعي لمدة ٥ سنوات من ٠٪ مقابل ٤٪. ولم يكن هناك اختلاف في المقاومة الخاصة بسرطان الثدي أو المقاومة الكلية.

• (PMH/Canada (NEJM 2004): ٧٦٩ مريضاً في المرحلة I / II من سرطان الثدي تم علاجهم باستئصال الورم ثم عشوائياً باستخدام تاموكسيفين + العلاج الإشعاعي مقابل تاموكسيفين فقط. إضافة العلاج الإشعاعي إلى تاموكسيفين قللت من الانتكاسة الموضوعية لمدة ٥ سنوات (٧, ٧ مقابل ٦, ٠٪) وأدت إلى تحسن المقاومة الخالية من المرض (٩١ مقابل ٨٤٪). وبالنسبة للمرضى الذين يعانون من مرض أقل من ١ سم مع ER+ كان الفشل الموضوعي ٦, ٢٪ مقابل ٠٪. وعند ٨ سنوات وجد أن إضافة العلاج الإشعاعي قللت الانتكاسة الموضوعية من ٦, ١٧ إلى ٥, ٣٪ مع ٨٦ مريضاً في خطورة.

• (Scottish trial (Lancet 1996): ٥٨٥ مريضاً في المرحلة IVI من سرطان الثدي تم علاجهم باستئصال الورم (الأورام الأقل من ٤ سم والهوامش المرئية أكبر من ١ سم) وجميع المرضى استقبلوا علاج عام (تاموكسيفين إذا كانت ER+ أو CMF إذا كانت ER-). الفشل الموضوعي كان ٥, ٢٤٪ مع العلاج العام المساعد فقط مقابل ٨, ٥٪ عند إضافة العلاج الإشعاعي. ولذلك فإن العلاج العام لا يستفيد من إضافة العلاج الإشعاعي.

• (NSABP B-20 (J Natl CancerInst 1997): ٢٣٠٦ مريضاً تم علاجهم بالجراحة من سرطان الثدي مع العقد الليمفاوية سلبية باثولوجيا و ER+ ثم عشوائياً باستخدام تاموكسيفين وحده مقابل تاموكسيفين + العلاج الكيماوي MF مقابل تاموكسيفين + العلاج الكيماوي CMF. وعند ٥ سنوات من المتابعة وجد أن إضافة العلاج الكيماوي إلى تاموكسيفين أدت إلى نتائج أفضل في المقاومة الخالية من المرض (٨٥ مقابل ٩٠٪).

• (NSABP B-18 (J Natl Cancer Inst Monogr 2001): ١٥٢٣ مريضاً يعانون من سرطان الثدي تم علاجهم عشوائياً باستخدام العلاج الكيماوي AC × ٤ قبل الجراحة مقابل العلاج الكيماوي AC × ٤ بعد الجراحة. وعند ٩ سنوات من المتابعة وجد أنه لا يوجد اختلاف كبير في المقاومة الخالية من المرض أو المقاومة الخالية من الانتشار البعيد أو المقاومة الكلية. والمرضى المتخصصون للعلاج الكيماوي قبل الجراحة أجريت لهم BCT أكثر من المرضى المخصصين للعلاج الكيماوي بعد الجراحة وخاصة بين المرضى ذوي الورم الأكبر من ٥ سم عند الدخول في الدراسة.

• (JCRT sequencing (ICO 20 05): ٢٤٤ مريضاً يعانون من سرطان الثدي في المرحلة IVI تم علاجهم باستئصال الورم ثم عشوائياً بالعلاج الكيماوي المعتمد على دوكسوروبوسين ثم العلاج الإشعاعي مقابل العلاج الإشعاعي المساعد ثم أربع جلسات من نفس العلاج الكيماوي. عند ١١ سنة من المتابعة وجد أنه لا توجد اختلافات في المقاومة الكلية أو الانتشار البعيد أو وقت أي حدث أو موقع الفشل الأول. وبالنسبة للهوامش القريبة كانت الانتكاسة الموضعية ٣٢٪ مع استخدام العلاج الكيماوي أولاً مقابل ٤٪ مع العلاج الإشعاعي أولاً وبالنسبة للهوامش الإيجابية كانت الانتكاسة الموضعية ٢٠ - ٢٣٪ في كلا الذراعين من العلاج.

• (NSABP B-14 (NEJM 1989): ٢٦٤٤ مريضاً تم علاجهم بالجراحة من سرطان الثدي ثم عشوائياً باستخدام تاموكسيفين × ٥ سنوات مقابل علاج وهمي. وعند ٤ سنوات من المتابعة وجد أن تاموكسيفين المساعد قلل الفشل الموضعي (من ٣ إلى ١٪) وأدى إلى تحسن المقاومة الخالية من المرض (من ٧٧ إلى ٨٣٪). ولم يكن هناك اختلاف في المقاومة الكلية.

• (ATAC Trial (Lancet 2002): ٩٣٦٦ مريضة في سن اليأس تم علاجهن من سرطان الثدي في المرحلة المبكرة باستخدام أناستروزول أو تاموكسيفين أو كليهما. أناسترازول وحده أدى إلى تحسن المقاومة الخالية من المرض لمدة ٣ سنوات مقارنة باستخدام تاموكسيفين (٨٩ مقابل ٨٧٪) أو كليهما (٨٧٪). وتم تحمل أناسترازول بشكل أفضل من ناحية الآثار الجانبية.

• (Goss (N Eng L Med 2003): ٥١٨٧ مريضة في سن اليأس تم علاجهن من سرطان الثدي عشوائياً باستخدام ليتروزول (٥, ٢ مجم) أو علاج وهمي يوميا لمدة ٥ سنوات. إضافة ليتروزول أدت إلى تحسن المقاومة الخالية من المرض لمدة ٤ سنوات (من ٨٧ إلى ٩٣٪).

• **IVcin i (J Natl Cancer Int 2003):** تجربة للمرحلة الثانية على ١٩٩ مريضاً يعانون من سرطان الثدي في المرحلة المبكرة تم علاجهم بالإشعاعي محدود المجال إلى مكان الورم فقط (المعدل المنخفض للجرعة ٦٠٪ والمعدل المرتفع للجرعة ٤٠٪). وعند ٦٥ شهراً من المتابعة المتوسطة كان الفشل الموضوعي ١٪ وتمت المقارنة بمرضى تم علاجهم بإشعاع الثدي كله.  
دراسات السرطانات المتقدمة موضعياً

• **EBCiCG RT (Lancet 2005):** تحليل ميتا لعدد ٧٨ تجربة عشوائية تضمنت ٤٢٠٠٠ سيدة. العلاج الإشعاعي بعد BCS و العلاج الإشعاعي بعد استئصال الثدي مع تنظيف الإبط في حالة الأورام إيجابية العقد الليمفاوية الإبطية نتج عن تحسن مطلق في الانتكاسة الموضوعية لمدة ٥ سنوات (فائدة ١٧ - ١٩٪) ووفيات سرطان الثدي لمدة ١٥ سنة (٤, ٥٪ فائدة). العلاج الإشعاعي أدى إلى انخفاضات مشابهة في خطر الانتكاسة الموضوعية (حوالي ٧٠٪ انخفاض) بغض النظر عن السن أو الدرجة أو حجم الورم أو حالة ER أو كمية العقد الليمفاوية المتضمنة. وبين المريضات اللواتي تم علاجهن بالعلاج العام كانت الاستفادة المطلقة من العلاج الإشعاعي على الانتكاسة الموضوعية ووفيات سرطان الثدي ٢٠٪ (عند ٥ سنوات) و ٩, ٥٪ (عند ١٥ سنة) حسب الترتيب. ولذلك فإن العلاج الموضوعي الأفضل أضاف إلى تأثير العلاج العام في الانتكاسة الموضوعية والذي يمكن ترجمته إلى فائدة في وفيات سرطان الثدي (نسبة ٤ : ١). والعلاج الإشعاعي كان مصاحباً له زيادة في سرطان الثدي الآخر وسرطان الرئة ووفيات من أمراض القلب. وإضافة العلاج الإشعاعي أدت إلى تحسن المقاومة الكلية لمدة ٥ سنوات بنسبة ٥, ٣٪ بعد BCS وبنسبة ٤, ٤٪ بعد استئصال الثدي مع تنظيف الإبط من العقد الليمفاوية الإيجابية.

• **EBCTCG chemo/HT (Lancet 2005):** تحليل ميتا لعدد ١٩٤ تجربة عشوائية على حوالي ١٥٠٠٠٠ سيدة. ٦ شهور من العلاج الكيماوي المعتمد على أنثراسيكلين قللت معدل وفيات سرطان الثدي السنوية بنسبة ٣٨٪ بالنسبة للسيدات الأقل من ٥٠ سنة في العمر (فائدة مطلقة ١٥ سنة : ١٠ / ١٥٪ بالنسبة للعقد الليمفاوية السلية / الإيجابية) وبنسبة ٢٠٪ بالنسبة للسيدات ما بين ٥٠ - ٦٩ سنة في العمر (فائدة مطلقة ١٥ سنة : ٥ / ٦٪ بالنسبة للعقد الليمفاوية السلية / الإيجابية). العلاج الكيماوي المعتمد على أنثراسيكلين كان أكثر تأثيراً من العلاج الكيماوي CMF. واستخدام تاموكسيفين لمدة ٥ سنوات بالنسبة لـ ER+ (أي سن) قلل من معدل وفيات سرطان الثدي عند الحيوانات بنسبة ٣١٪ (الفائدة المطلقة ٥ سنوات: بدون العلاج الكيماوي ١٢٪ ومع إضافة العلاج

الكيميائي ١١٪ والأقل من ٥٠ سنة عمرا ١٠٪ والأكثر من ٥٠ سنة ١٢٪ وللعقد الليمفاوية السلبية ٩٪ وللعقد الليمفاوية الإيجابية ١٦٪). وتاموكسيفين لمدة ٥ سنوات كان أفضل بشكل كبير من تاموكسيفين لمدة ١-٢ سنة.

• **Cuzick (ICO 1994):** تحليل ميتا لعدد ٨ تجارب عشوائية لاستخدام العلاج الإشعاعي بعد استئصال الثدي. عند ١٠ سنوات من المتابعة وجد أن العلاج الإشعاعي بعد الاستئصال أدى إلى تحسن المقاومة الخاصة بسرطان الثدي ولكن هذا التحسن كان مصاحب له ارتفاع في الوفيات بسبب أمراض القلب. ومع ذلك ما زال هناك ارتفاع في المقاومة الكلية مع إضافة العلاج الإشعاعي.

• **Danish 82b (New Engl J Med 1997):** ١٧٠٨ مريضة قبل سن اليأس تم علاجهن باستئصال الثدي الجذري المعدل ثم عشوائياً بالعلاج الكيميائي CMF المساعد وحده مقابل العلاج الكيميائي + العلاج الإشعاعي (٥, ٣٧ جري / ١٨ جزء). بالمتابعة المتوسطة عند ١١٤ شهراً وجد أن إضافة العلاج الإشعاعي قللت من الانتكاسة المرضية (٣٢٪ مقابل ٩٪). والعلاج الإشعاعي أيضاً أدى إلى تحسن المقاومة الخالية من المرض لمدة ١٠ سنوات (٣٤ مقابل ٤٨٪) و المقاومة الكلية (٤٥٪ مقابل ٥٤٪). والتحسن في التحكم المرضي والمقاومة الكلية تمت ملاحظته في جميع المجموعات بغض النظر عن حجم الورم أو عدد العقد الليمفاوية المتضمنة.

• **Danish 82c (Lancet 1999):** ١٤٦٠ مريضة بعد سن اليأس تم علاجهن بالاستئصال الجذري المعدل للثدي ثم عشوائياً بالتاموكسيفين المساعد وحده مقابل تاموكسيفين + العلاج الإشعاعي (٤٨ - ٥٠ جري). وعند ١٠ سنوات من المتابعة وجد أن إضافة العلاج الإشعاعي أدت إلى تحسن الفشل المرضي (٣٥ مقابل ٨٪) والمقاومة الخالية من المرض (٢٤ مقابل ٣٦٪) و المقاومة الكلية (٣٦ مقابل ٤٥٪).

• **British-Columbia trial (J Natl Cancer Inst 2005):** ٣١٨ مريضة قبل سن اليأس تم علاجهن بالاستئصال الجذري المعدل (العقد الليمفاوية إيجابية) ثم عشوائياً بالعلاج الكيميائي CMF وحده مقابل العلاج الكيميائي + العلاج الإشعاعي. وعند ٢٠ سنة من المتابعة وجد أن إضافة العلاج الإشعاعي أدت إلى تقليل الفشل المرضي (من ٢٦ إلى ١٠٪) وتحسن المقاومة الخاصة بسرطان الثدي (من ٣٨ إلى ٥٣٪) والمقاومة الكلية (٣٧ إلى ٤٧٪).

• **Whelan (ICO, 2000):** تحليل ميتا لعدد ١٨ تجربة لما بعد استئصال الثدي (٦٣٦٧ مريضاً) أوضحت أن إضافة العلاج الإشعاعي بعد الاستئصال قللت الفشل المرضي بنسبة ٧٥٪ وأدت إلى تحسن المقاومة الكلية بنسبة ١٧٪.

• **ECOG. Recht (ICO 1999): ٢٠١٦** مريضًا تم علاجهم باستئصال الثدي والعلاج الكيماوي المساعد CMF بدون العلاج الإشعاعي أوضحت أن الفشل الموضوعي لمدة ١٠ سنوات كان ١٣٪ بالنسبة لأولئك الذين عندهم عقد ليمفاوية إيجابية بعدد ١ - ٣ عقدة مقارنة بنسبة ٢٩٪ بالنسبة لأولئك الذين عندهم أكثر من ٤ عقد ليمفاوية.

• **ECO G, Fowble (JCO 1988): ١٠٣١** مريضًا تم علاجهم باستئصال الثدي والعلاج الكيماوي المعتمد على دوكتوروبوسين بدون العلاج الإشعاعي المساعد. الفشل الموضوعي لمدة ١٠ سنوات كان ٤٪ و ١٠٪ و ٢١٪ و ٢٢٪ بالنسبة للمرضى ذوي العقد الليمفاوية المتضمنة بعدد ٠ و ١-٣ و ٤-٩ وأكثر من ١٠.

• **Katz (ICO 2000): ١٠٣١** مريضًا تم علاجهم باستئصال الثدي والعلاج الكيماوي المعتمد على دوكتوروبوسين بدون العلاج الإشعاعي المساعد وتبين بالتحليل أن العقد الليمفاوية الأكثر من ٤ والورم الأكبر من ٥ سم والهوامش القريبة/ الإيجابية والامتداد الليمفاوي والورم متعدد المراكز هي مؤشرات مستقلة للفشل الموضوعي.

• **Katz (IJROBP 2001): ٣٧٢** مريضًا يعانون من سرطان في الثدي متقدم موضعيا تم علاجهم بالعلاج الكيماوي AC × ٤. وبالمتابعة المتوسطة عند ٥٨ شهرًا وجد أن ١٢٪ من المرضى كان عندهم استجابة باثولوجية في كل من الورم الأولي والعقد الليمفاوية الإبطية. والمقاومة الكلية لمدة ٥ سنوات كانت أعلى بشكل ملحوظ عند المرضى ذوي الاستجابة الباثولوجية مقابل أولئك الذين ليس عندهم استجابة باثولوجية (٨٩٪ مقابل ٦٤٪).

• **K uerer (JCO 1999): ٣٤٠** مريضًا تم علاجهم بالعلاج الكيماوي + BCT ووجد أن المعدلات المنخفضة من الفشل الموضوعي (٥٪ عند ٥ سنوات) يمكن الحصول عليها عند استخدام خواص اختيار مناسبة.

• **Chen (ICO 2004): ٦٧٩** مريضًا تم علاجهم بالعلاج الكيماوي + استئصال الثدي مع أو بدون العلاج الإشعاعي بعد الاستئصال. عند ١٠ سنوات من المتابعة وجد أن إضافة العلاج الإشعاعي قللت من الفشل الموضوعي (١١٪ مقابل ٢٢٪) وحسنت المقاومة الخاصة بسرطان الثدي مع أورام T3 أو المرحلة III وبالنسبة للمرضى ذوي العقد الليمفاوي الإيجابية الأكثر من ٤.

• **A STRO post-mastectomy consensus (IJROBP 1999):** تمت التوصية باستخدام العلاج الإشعاعي بعد الاستئصال بالنسبة للمرضى الأكبر من ٤ عقد ليمفاوية إيجابية. ويجب تضمين العقد الليمفاوية الإيجابية من ١ - ٣ في البروتوكول. وهناك اختلاف في الرأي على المواقع التي تتطلب العلاج الإشعاعي.

- **ASCO post-mastectomy consensus (ICO 2001)**: تمت التوصية باستخدام العلاج الإشعاعي بعد الاستئصال بالنسبة للمرضى الأكبر من ٤ عقد ليمفاوية إيجابية في المرحلة T3 أو المرحلة III. ولم يكن هناك دليل كافٍ على عمل توصيات بالنسبة للمرضى الذين عندهم عقد ليمفاوية إيجابية من ١-٣ عقدة.
- **N SABP B-31 & NCCTG N9831 (Romond, NEJM 2005)**: ٣٣٥١ مريضاً يعانون من عقد ليمفاوية إيجابية تم استئصالها أو عقد سلبية مرتفعة الخطورة و HER2+ تم علاجهم عشوائياً بالعلاج الكيماوي (دوكسوروبوسين وسيكلوفوسفاميد وباكليتاكسيل) مقابل العلاج الكيماوي + تراستوزوماب. تراستوزوماب أدى إلى زيادة المقاومة الخالية من المرض لمدة ٣ سنوات (من ٧٥ إلى ٨٧٪) والمقاومة الكلية (من ٩٢ إلى ٩٤٪) ولكن صاحبه زيادة في خطر فشل القلب أو وفيات القلب (٣-٤٪).
- **HERA BIG 01-01 (Piccart-Gebhart, NEJM 2005)**: ٥٠٩٠ مريضاً تم علاجهم بالجراحة +/- العلاج الإشعاعي والعلاج الكيماوي +/- HT مع زيادة التعبير عن HER2 تم علاجهم عشوائياً بالملاحظة أو تراستوزوماب لمدة عام (كل ٣ أسابيع) أو تراستوزوماب لمدة عامين. بالتحليل وجد أن تراستوزوماب لمدة عام أدى إلى تحسن المقاومة الخالية من المرض لمدة عامين (من ٧٧ إلى ٨٦٪) ولكن لم يكن هناك اختلاف في المقاومة الكلية (٩٥-٩٦٪).

### تقنيات العلاج الإشعاعي: للمرحلة المبكرة

#### RT Techniques

#### التمثيل وتصميم المجال Simulation and field design

- وضع المريض في الوضع راقداً على الظهر مع التثبيت بالأجهزة.
- الذراع في الوضع بعيداً وملفوف ناحية الخارج.
- وضع سلك على جميع الندبات الجراحية.
- الحجم المستهدف هو الثدي كله باستخدام مجال موازٍ.
- وضع علامة على الحافات الداخلية والخارجية والعلوية والسفلية للمجال.
- الحافة الداخلية في وسط عظمة القص.
- الحافة الخارجية بعد نسيج الثدي المحسوس بمسافة ٢ سم (خط منتصف الإبط).

- الحافة السفلية تبعد عن الثانية التي أسفل الثدي بمسافة ٢ سم.
- الحافة العليا عند رأس الترقوة أو الفراغ الثاني بين الضلوع.
- الحافة العميقة (داخل الصدر) يجب أن تكون غير مفرقة وتبقى مشتركة.
- مركز التساوي يوضع في مركز مجال العلاج.
- عامة، ١-٢ سم من الرئة في مجال العلاج تكون مقبولة.
- بالنسبة لإصابات الجانب الأيسر قلل مساحة القلب في المجال الموازي.
- التخطيط بالأشعة المقطعية شائعاً بشكل متزايد ويسمح بتوزيع للجرعة أكثر صحة.
- نادراً ما تكون هناك حاجة لعلاج الإبط المشرح بشكل كامل حيث إن الفشل في الإبط غير شائع.
- التقنية الموازية العالية يمكن أن تستخدم لعلاج نسبة أكبر من الإبط.
- عند استخدام مجال ثالث يجب الانتباه إلى التوافق في المقاييس مع المجالات الموازية.
- منع نصف الحزمة بالنسبة للحافة السفلية للمجال الذي أعلى الترقوة من أجل إزالة تفريق الأشعة.
- تفريق المجالات الموازية من أعلى يمكن إزالته باستخدام تقنيات متنوعة.
- المجال الذي أعلى الترقوة يكون مائلاً بزاوية ١٠-١٥ درجة خارجياً من أجل الحفاظ على الحبل الشوكي بعيداً.

- الحافة السفلى للمجال الذي أعلى الترقوة توضع على الوجه السفلي لرأس الترقوة.
- الحافة العليا للمجال الذي أعلى الترقوة تكون فوق المفصل بين الاخرمي الترقوي وقمة الفقرة الصدرية الأولى / الضلعة الأولى.

- الحافة الداخلية للمجال الذي أعلى الترقوة توضع عند عنققات الفقرات.
- الحافة الخارجية للمجال الذي أعلى الترقوة هي الزائدة الحلقية أو خارج رأس عظمة الذراع.
- التقنية أحادية تساوي المركز يمكن أن توظف أيضاً من أجل علاج المجال الذي أعلى الترقوة.
- العلاج الإشعاعي للسلسلة اللبنية الداخلية عليه اختلاف في الرأي.
- العلاج الإشعاعي للسلسلة اللبنية الداخلية يتم باستخدام إلكترونات متوافقة أو باستخدام مجال موازٍ واسع.

- المجال التعزيزي يكون مع المجال المقابل باستخدام الإلكترونات لمكان الورم.
- الإشعاع الجزئي للثدي أصبح شائعاً بشكل متزايد مع أنه ما زال تحت البحث.

#### وصفات الجرعة Dose prescriptions

- ٤٥ - ٥٠ جراي عند ٨, ١ - ٢ جراي للجزء للثدي كله مع المجالات الموازية.
- ٤٥ - ٥٠ جراي عند ٨, ١ - ٢ جراي للجزء لأعلى الترقوة (عند التضمين).
- الإشعاع التعزيزي بالإلكترونات من أجل إحضار مكان الورم كله يكون بجرعة ٦٠ - ٦٦ جراي.
- طاقة الإلكترون يتم اختيارها للسماح بنسبة ٨٥ - ٩٠٪ من خط الجرعة المساوية للوصول إلى المستهدف.

- كل مجال يجب علاجه على أساس يومي من الاثنين إلى الجمعة.
- الجرعة الكبيرة في البداية لا يجب أن تستخدم.

#### تقنيات العلاج الإشعاعي: للمرحلة المتقدمة موضعياً

##### RT Techniques

##### التمثيل وتصميم المجال Simulation and field design

- المريض يوضع بنفس الطريقة مثل أورام المرحلة المبكرة.
- الحجم المستهدف يتضمن جدار الصدر وأعلى الترقوة.
- يتم وضع سلك لاماكن الندبات ومواقع التصريف.
- ندبة الاستئصال كلها والمشابك الجراحية ومواقع التصريف يتم تضمينها في مجال العلاج.
- انتبه للتوافق في القياسات مع المجال الذي أعلى الترقوة لتجنب زيادة الجرعة عند التقاء المجالات.
- المجال التعزيزي يتم باستخدام الإلكترونات في مجال مقابل لجدار الصدر أو الجلد.
- العلاج التحفظي بعد الاستجابة الجيدة للعلاج الكيماوي المساعد يتطلب علاجاً إشعاعياً ثلاثي المجال.
- العلاج الإشعاعي يكون للعقد اللبنية الداخلية إذا كانت إيجابية إكلينيكية أو باثولوجيا وفيها عدا ذلك يكون إشعاع العقد اللبنية الداخلية عليه خلاف في الرأي وفي تحكم أخصائي العلاج الإشعاعي للأورام. والعلاج المخطط بالأشعة المقطعية يجب عمله لكل الحالات التي يتم فيها إشعاع العقد اللبنية الداخلية.

**Dose prescriptions** وصفات الجرعة

- ٤٥ - ٥٠ جراي عند ٨, ١ - ٢ جراي للجزء لجدار الصدر مع المجالات الموازية.
- ٤٥ - ٥٠ جراي عند ٨, ١ - ٢ جراي للجزء لأعلى الترقوة (عند التضمين).
- ضع في الاعتبار الإشعاع التعزيزي بالإلكترونات من أجل إحضار مكان الورم كله يكون بجرعة ٦٠ جراي بالنسبة للمرضى مرتفعي الخطورة.
- تكون هناك حاجة عادة لمجالين من الإلكترونات من أجل تغطية الجلد والنسيج الذي تحت الجلد.
- طاقة الإلكترون يتم اختيارها للسماح بنسبة ٨٥ - ٩٠٪ من خط الجرعة المساوية للوصول إلى المستهدف.
- كل مجال يجب علاجه على أساس يومي من الاثنين إلى الجمعة.
- الجرعة الكبيرة في البداية يجب أن تستخدم كل يومين حتى يحدث توسف بالرطوبة.

**Dose limitations** حدود الجرعة

- هدف العلاج هو تحقيق التوزيع المتجانس خلال الحجم المستهدف.
- يجب الانتباه لكمية نسيج الرئة والقلب في مجال العلاج.
- استخدام الأوتاد والوزن يمكن أن يحقق توزيع أفضل للجرعة.
- تقنية المجال خلال المجال باستخدام العلاج الإشعاعي معدل الجرعة الثابت تستخدم عادة من أجل الوصول بتوزيع الجرعة إلى المستوى الأمثل.

**المضاعفات****Complications**

- تفاعلات حادة في الجلد.
- مشاكل جمالية (تورم - تليف - توسع في الشعيرات)
- ارتشاح ليمفاوي في الطرف العلوي: ١ - ٥٪ خطورة مع العلاج الإشعاعي وحده و ١٠٪ خطورة مع تشريح العقد الليمفاوية الإبطية و ١٢٪ خطورة مع تشريح الإبط مع العلاج الإشعاعي و ٦ - ١٢٪ خطورة مع تشريح الإبط + العلاج الإشعاعي الإبطي / لأعلى الترقوة.
- متأخرة:

## المتابعة

## Follow up

- التاريخ المرضي والفحص الطبي بانتظام.
- تصوير الثدي بالأشعة السينية سنويا.
- التقييم الجمالي.
- المتابعة كل ٣-٦ شهور في السنوات من ١-٣ و كل ٦ شهور في السنوات من ٤-٥ ثم سنويا.

## المراجع

- Arriagada R, Le MG, Mouriessse H, et al. Long-term effect of internal mammary chain treatment. Results of a multivariate analysis of 1195 patients with operable breast cancer and positive axillary nodes. *Radiother Oncol* 1988;11:213-222.
- Bartelink H, Horiot JC, Poortsmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;245:1378-1387.
- Bellon JR, Come SE, Belman RS, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:1934-1940.
- Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, et al. Risk factors for recurrence and metastases after breast-conserving therapy for ductal carcinoma in-situ: analysis of European organization for research and treatment cancer trial 10853. *J Clin Oncol* 2001;19:226-2271.
- Boice JD, Harvey EB, Blettner M, et al. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326:781-785.
- Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995;332: 901-906.
- Brito RA, Valero V, Buzdar AU, et al. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: the university of texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2001;19:628-633.
- Buchholz TA, Tucker SL, Masullo L, et al. Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. *J Clin Oncol* 2001;20:17-23.
- Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 2004;350:1430-1441.
- Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2004;22:2303-2312.
- Chen AM, Obedian E, Haffty BG. Breast-conserving therapy in the setting of collagen vascular disease. *Cancer J* 2001;7:480-491.

- Cole BF, Gelber RD, Gelber S, et al. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized clinical trials with quality-adjusted survival analysis. *Lancet* 2001;358:277-286.
- Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994;12:447-453.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;366:2087-2106.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717.
- Esserman L, Kaplan E, Partridge S, et al. MRI phenotype is associated with response to doxorubicin and cyclophosphamide neoadjuvant chemotherapy in stage III breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:549-559.
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, 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;347:1233-1241.
- Fisher B, Bryant J, Dignam JL, 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. *N Engl J Med* 2002;20:4141-4149.
- Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2672-2685.
- Fisher B, Cosantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor positive tumors. *N Engl J Med* 1989;320:479-484.
- Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;16;90:1371-1388.
- Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the national surgical adjuvant breast and bowel project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:684-690.
- Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from the national surgical adjuvant breast and bowel project B-17. *J Clin Oncol* 1998;16:441-452.
- Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1673-1682.
- Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: national surgical adjuvant breast and bowel project B-24 randomized controlled trial. *Lancet* 1999;353:1993-2000.

- Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty-five year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002; 347:567-575.
- Fisher B, Land S, Mamounas E, et al. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin Oncol* 2001;28:400-418.
- Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, et al. Randomized controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. *Lancet* 1996;348:708-713.
- Fowble B, Gray R, Gilchrist K, et al. Identification of a subgroup of patients with breast cancer and histologically positive axillary lymph nodes receiving adjuvant chemotherapy who may benefit from postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 1988;6:1107-1117.
- Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early stage breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:963-970.
- Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996;78:1921-1928.
- Galper S, Recht A, Silver B, et al. Factors associated with regional nodal failure in patients with early stage breast cancer with 0-3 positive axillary lymph nodes following tangential irradiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:1157-1166.
- Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793-1802.
- Haffty BG, Fischer D, Rose M, et al. Prognostic factors for local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient: a cautious interpretation of the data. *J Clin Oncol* 1991;9:997-1003.
- Harris JR, Halpin-Murphy P, McNeese M, et al. Consensus statement on postmastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:989-990.
- Huang EH, Tucker SL, Strom EA, et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 2004; 22:4639-4647.
- Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:971-977.
- Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi GN, et al. Inflammatory breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1992;10:1014-1024.
- Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breast conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomized phase III trial 10853. *Lancet* 2000;353:528-533.
- Katz A, Buchholz TA, Strom EA, et al. Recursive partitioning analysis of locoregional recurrence following mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:397-403.
- Katz A, Strom EA, Buchholz TA, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy:

- implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 2000;18:2817-2827.
- Krag D, Weaver D, Ashikaga A, et al. The sentinel node in breast cancer. *N Engl J Med* 1998;339:941-946.
- Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathological primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;14:460-469.
- Meric F, Buchholz TA, Mirza NQ, et al. Long-term complications associated with breast-conservation surgery and radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2002;9:543-549.
- Morrow M, Strom EA, Bassett LW, et al. Standard for breast conservation therapy in the management of breast carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2002;52:277-230.
- Olson JE, Neuberg D, Pandya KJ, et al. The role of radiotherapy in the management of operable locally advanced breast carcinoma. *Cancer* 1997;79:1138-1149.
- Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997;337:949-955.
- Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial. *Lancet* 1999;353:1641-1648.
- Park CC, Mitsumori M, Nixon A, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 2000;18:1668-1675.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-1672.
- Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337:956-962.
- Ragaz J, Olivotto I, Spinelli J, 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;97:116-126.
- Recht A, Come SE, Henderson IC, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1356-1361.
- Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: guidelines of the American society of clinical oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1539-1569.
- Recht A, Gray R, Davidson NE, et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the eastern cooperative oncology group. *J Clin Oncol* 1999;17:1689-1700.

- Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:963-968.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-1684.
- Shapiro CL, Recht A. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2001;344:1997-2008.
- Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999;340:1455-1461.
- Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2003;186:337-343.
- Singletary SE, McNeese MD, Hortobagyi GN, et al. Feasibility of breast-conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer* 1992;69:2849-2852.
- Strom EA, McNeese MD. Postmastectomy irradiation: rationale for treatment field selection. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:247-253.
- The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 2002;359:2131-2139.
- UK Coordinating Committee on Cancer Research. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:95-102.
- Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European organization for research and treatment of cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1143-1150.
- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early stage breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-1232.
- Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993;328:1587-1591.
- Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001;12:997-1003.
- Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981;305:6-11.
- Veronesi U, Salvadori, Luini A, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast: long-term results of three randomized trials on 1973 patients. *Eur J Cancer* 1995;31:1574-1599.

- Veronesi U, Zucali R, Luini A. Local control and survival in early breast cancer: the Milan Trial. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 1986;12: 717-720.
- Vicini FA, Kestin L, Chen P, et al. Limited-field radiation therapy in the management of early stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1205-1211.
- Whelan TJ, Julian J, Wright J, et al. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:1220-1229.
- Wong JS, Kaelin CM, Troyan SL, et al. Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2006;24:1031-1036.
- Wong JS, Recht A, Beard CJ, et al. Treatment outcome after tangential radiation therapy without axillary dissection in patients with early-stage breast cancer and clinically negative axillary lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:915-920.