Advanced Multidisciplinary Therapy for Primary Mammary Carcinoma Optimises Chances of Recovery

العلاج المتقدم متعدد التخصصات للسرطان الثديي الأولي يعزز فرص التعافي

Keywords: Mammary carcinoma, radiation therapy for breast cancer, chemotherapy for breast cancer, plastic surgery, sentinel lymphadenectomy, breast surgery, breast reconstruction, systemic therapy

Introduction

Mammary carcinoma is the most common malignant tumour in women, accounting for more than 1.5 million new diagnoses per year worldwide. The lifetime risk is estimated at 12.9%, i.e. about one in eight women is diagnosed with breast cancer in the course of their lives [1].

The treatment of primary mammary carcinoma has become an interdisciplinary task comprising surgery, radiation therapy and/or chemotherapy, targeted antibody therapy and plastic surgery. Treatment at a certified breast center guarantees best possible interdisciplinary therapy according to the latest guidelines.

In addition to oncological safety and cure, aesthetics and the restoration of the female body image are important aspects in the treatment of affected patients. Barely 100 years ago, a breast cancer diagnosis entailed the removal of the female breast as part of a mutilating surgery, because breast cancer was assumed to be a local disease. Over the past decades, however, not only the understanding of the disease and tumour biology but also the surgical treatment of mammary carcinoma has improved significantly, making it possible to conserve the breast in many cases (in more than 75% of all cases of mammary carcinoma). But even if the entire breast or the entire breast tissue needs to be removed, experienced centres now offer patients various reconstruction options tailored to their specific needs [2].

Breast cancer is a systemic disease that may primarily or secondarily affect the bones, liver, lungs and other organs. The use of systemic drugs (chemotherapy, antibody therapy or antihormone therapy) at specific target locations significantly increases not only the chances of survival but also the chances of recovery [3]. Drug therapy, in

الكلمات الأساسية: السرطان الثديي، العلاج بالأشعة لسرطان الثدي، المعالجة الكيميائية لسرطان الثدي، جراحة تجميلية، اسْتِئْصالُ العُقْدَةِ اللِّمْفِيَّة الخفير، جراحة الثدي، اسْتِبْناء الثدي، علاج شامل

مقدمة

يعد السرطان الثديي الورم الخبيث الأكثر شيوعًا لدى النساء، يمثل أكثر من ١,٥ مليون تشخيص جديد كل عام في جميع أنحاء العالم. وتُقدر المخاطر مدى الحياة بنسبة ١٢,٩٪، ما يعادل حوالي واحدة من ثمانية سيدات مصابة بسرطان الثدي في حياتهم [١].

أصبح علاج السرطان الثديي الأولي مهمة متعددة التخصصات تشمل جراحة وعلاج بالأشعة و/أو معالجة كيميائية وعلاج الأجسام المضادة المستهدفة والجراحة التجميلية. ويضمن العلاج في مركز أورام الثدي المعتمد أفضل أنواع العلاج متعدد التخصصات الممكنة وفقًا للمبادئ التوجيهية الأخيرة. بالإضافة إلى أن السلامة والشفاء المتعلقين بالأورام، والأمور التجميلية واستعادة صورة جسد المرأة من الجوانب المهمة في علاج المرضى المتضررين. بالكاد قبل ١٠٠ عام، استلزم تشخيص سرطان الثدي استئصال ثدي المرأة كجزء من جراحة بالإستئصال، لأنه من المفترض أن سرطان الثدي مرض موضعي. ومع ذلك، على مدى العقود الماضية، لم تتطور فكرة فهم طبيعة المرض وبيولوجية الورم فحسب بل أيضًا العلاج الجراحي للسرطان الثديي تحسن بشكل كبير، مما يجعل من الممكن الحفاظ على شكل الثدي في العديد من الحالات (في أكثر من ٧٥٪ من إجمالي الحالات المصابة بالسرطان الثديي). لكن حتى في حالة يحتاج الثدي بالكامل أو نسيج الثدي كله إلى الاستئصال، توفر حاليًا المراكز ذات الخبرة للمرضى خيارات متعددة لإعادة بناء الثدي مصممة خصيصًا لاحتياجاتها الخاصة [٢].

يعد سرطان الثدي مرض شامل قد يؤثر بشكل أساسي أو ثانوي على العظام والكبد والرئتين والأعضاء الأخرى. كما أن استخدام الأدوية الشاملة (العلاج الكيميائي أو علاج الأجسام المضادة أو العلاج

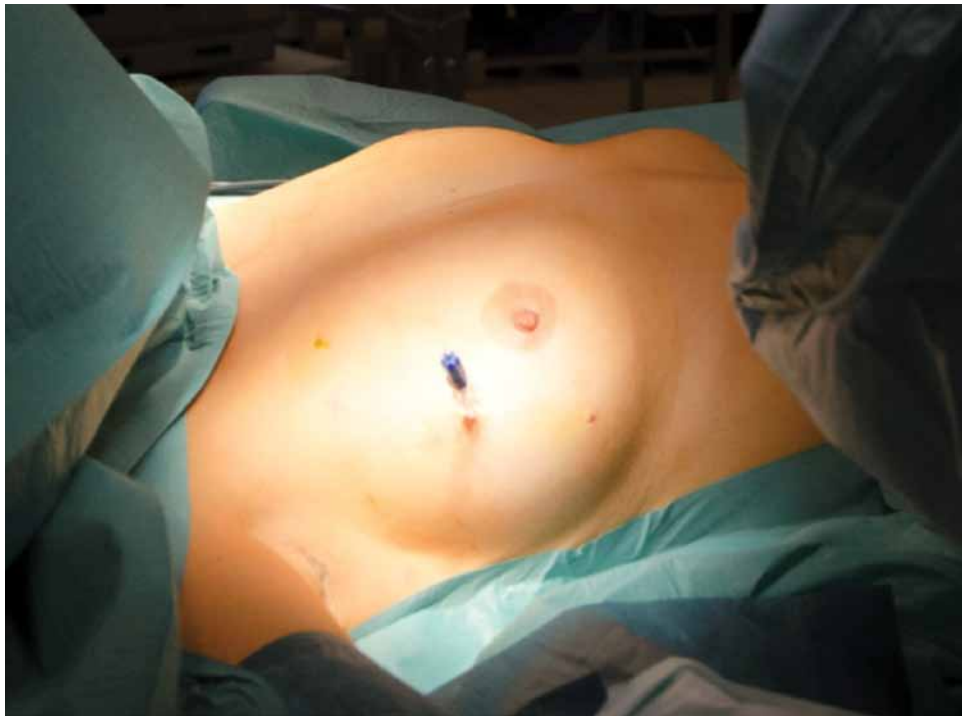

Fig. 1: Preoperative wire marking of a mammary carcinoma

الصورة ١: وضع علامة بالسلك للسرطان الثديي السابق للجراحة

particular, is subject to constant change and is being investigated in numerous research projects at our centre.

The therapeutic approaches summarised in this article are the result of international studies. They are developed in line with the St. Gallen International Breast Cancer Conference and the guidelines of the Breast Committee of the AGO (Gynaecological Oncology Working Group) [4].

Histology and Stage Classification

Most mammary carcinomas develop in the upper outer quadrant of the breast, with the most common form being invasive carcinoma (no special type, NST), followed by invasive-lobular, medullary, tubular, mucinous and papillary carcinomas [5]. A punch biopsy specimen can already provide insights into the specific tumour biology. The hormone receptor status (HR), the grading (G1-G3), the HER2 status (an epidermal growth factor), the Ki 67 (surface protein of cell membranes) and uPA/PAI-1 (proteases) are examined. In addition, advanced gene expression assays allow a better assessment of the aggressiveness of HR-positive, HER2-negative tumours. All these factors help determine the best possible therapy for the patient, since certain mammary carcinomas should initially be treated by means of chemotherapy (e.g. triple-negative or HER2-positive mammary carcinoma). The TNM system (T=tumour, N=node, M=metastasis) is used for stage classification. This formula and the description of tumour biology make it possible to compare and evaluate the findings on a national scale, since these parameters describe extent of the disease. This comparability also helps the breast centre continue a treatment started at an external facility or abroad.

المضاد للهرمون) في أماكن معينة مستهدفة لا يعزز بشكل كبير فرص البقاء على قيد الحياة فحسب لكن أيضًا يعزز فرص التعافي [٣].

يخضع العلاج بالأدوية، على وجه التحديدظن للتغيير المستمر ويجرى التحقق منه في العديد من مشروعات البحث في مركزنا.

تعد الأساليب العلاجية الواردة في هذا المقال نتيجة للدراسات الدولية. ويتم تطويرها للتماشى مع مؤتمر سانت جالين الدولي لأورام الثدي والمبادئ التوجيهية للجنة AGO لأورام الثدي (مجموعة العمل للأورام النسائية) [٤].

علم الأنسجة وتصنيف المرحلة

تتطور معظم الأورام السرطانية الثديية في الربع الخارجي العلوي من الثدي، إلى جانب الشكل الأكثر شيوعًا يكون سرطان غَزوي (نوع غير محدد، اختبار عدم الإجهاد NST)، يعقبه فُصَيصِيّ غَزوي وسرطان لُبِّيّ وأَنْبوبِيّ ومُوسينِيّ وحُلَيمِيّ [٥]. يمكن أن يوفر نموذج الخَزْعَةُ بالمِقْراض رؤى داخل بيولوجية ورم معين.

يتم فحص حالة مستقبل الهرمونات (HR)، والتدرج (G١–G٣)، وحالة HER٢ (عامل النمو البشرَوي)، وKi٦٧ (بروتين السطح للأغشية الخلوية) و uPA/PAI-1 (بروتيان). بالإضافة إلى ذلك، تتيح فحوصات الجينات المتقدمة أفضل تقييم شراسة ورم مستقبل الهرمونات الإيجابي، و HER٢ السلبي. تساعد كافة هذه العوامل في تحديد أفضل علاج ممكن للمريض، حيث يتعين معالجة بعض السرطانات الثديية بصورة أولية بالعلاج الكيميائي (على سبيل المثال، السرطان الثديي الثلاثي السلبي أو HER٢ الإيجابي). ويُستخدم نظام تصنيف الورم والعقد والنقائل (T=الورم، N=العقد، M=النقائل) في تصنيف المرحلة. تجعل تركيبة بيولوجيا الورم ووصفها من الممكن مقارنة النتائج وتقييمها على نطاق وطني، حيث أن هذه المعايير تصف حجم

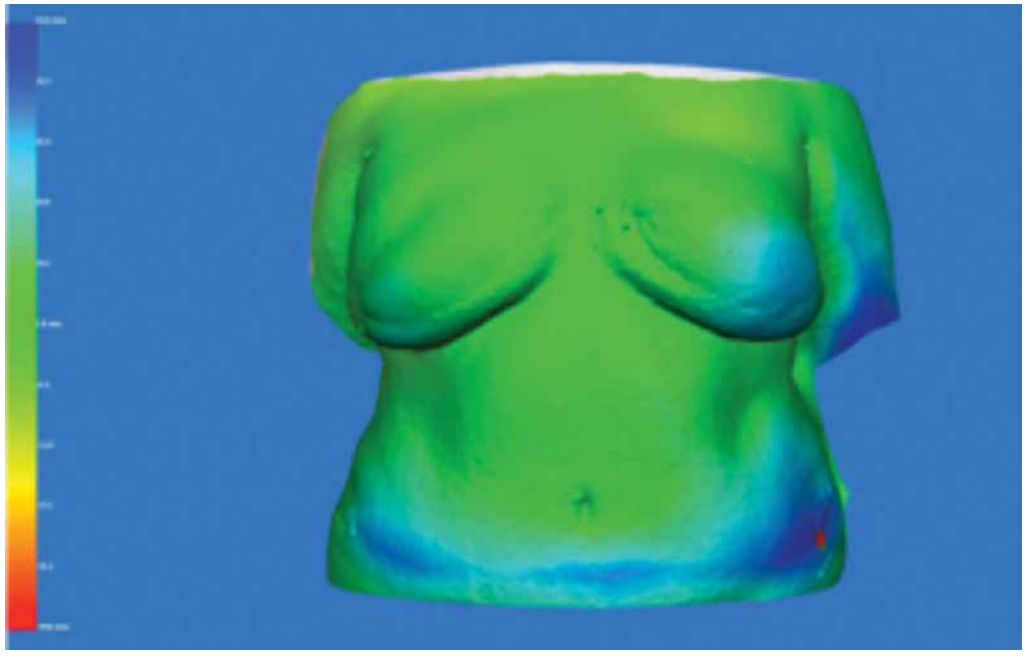

Fig. 2: Patient after bilateral mastectomy and bilateral breast reconstruction using double DIEP flap. Advanced 3D techniques allow detailed visualisation and planning of the shape, volume and symmetry of the reconstructed breast.

الصورة ٢: مريض بعد استئصال الثدي الثنائي وإعادة بناء الثدي الثنائي باستخدام سديلة DIEP مزدوجة. تتيح التقنيات ثلاثية الأبعاد المتقدمة تصور مفصل وتخطيط شكل وحجم وتناظر الثدي المعاد بناؤه.

Surgical Therapy

Today's constantly improving imaging and screening techniques such as mammography and sonography allow for detecting carcinomas of just a few millimetres in size at an early stage.

This improves not only the patient's prognosis but also the operability, as the breast can be conserved during the procedure. In cases where the lesion suspected to be malignant is not palpable, it can be marked with a wire before the surgery under local anaesthesia (Fig. 1).

In breast-conserving therapy (BCT), the tumour is completely removed locally. Depending on the size of the breast and the tumour location, the defect may need to be covered using intramammary tissue advancement techniques (intramammary transposition/rotation flaps or tumour-adapted reduction mammoplasty) to avoid sagging of the skin or differences in breast volume.

Mastectomy (modified radical mastectomy, MRM) involves removal of the entire breast tissue. Reasons for selecting this type of procedure include multicentric growth, unfavourable breast-tumour ratio, inflammatory mammary carcinoma or the patient's wishes.

Another surgical option is skin-sparing mastectomy, in which the entire breast tissue is removed while preserving the skin. The skin is then refilled with either silicone implants or autologous tissue (e.g. latissimus dorsi flaps, TRAM, DIEP, TMG or SGAP flaps), making it possible to restore the aesthetic appearance of the breast and thus the female body shape. This is also of great significance for coping with the disease and should be available to all patients.

All above-mentioned surgical procedures may involve removal of the sentinel node in the axilla, which is marked with technetium before the surgery.

المرض. كما تساعد هذه المقارنة مركز أورام الثدي في مواصلة العلاج الذي بدأ في منشأة خارجية أو بالخارج.

العلاج بالجراحة

تتيح حاليًا تقنيات التصوير والفحص المتطورة باستمرار مثل تَصْويرُ الثَّدْي الشُّعاعيّ والتَخْطيطُ التَصْوَاتِيِّ الكَشف عن السرطانات التي لا يتجاوز حجمها بضعة ملليمترات في مرحلة متقدمة.

في الحالات التي تكون بها الآفة المشتبه بها غير واضحة، يمكن تحديدها بسلك قبل العملية الجراحية تحت تأثير التخدير الموضعي (الشكل ١).

في حالة جراحة الثدي المحافظة (BCT)، يتم استئصال الورم بالكامل بشكل موضعي. واعتمادًا على حجم الثدي ومكان الورم، قد يكون هناك حاجة إلى تغطية العيب باستخدام تقنيات تقدم الأنسجة داخل الثدي (تغيير الوضع داخل الثدي/السدائل التدويرية أو رَأْبُ الثَّدْي التَّصْغيرِيّ المُعدل للورم) لتجنب ترهل الجلد أو التباينات في حجم الثدي.

يشمل استئصال الثدي (اسْتئْصالُ الثَّدْي الجَذْرِيُّ المُعَدَّل، MRM) استئصال نسيج الثدي بالكامل. تشمل أسباب تحديد هذا النوع من الإجراء النمو متعدد المراكز، أو حجم ورم الثدي غير المرغوب به أو السرطان الثديي الالتهابي أو رغبات المريض.

ويتمثل خيار جراحي آخر في الاستئصال مع الحفاظ على جلد الثدي، بحيث يتم استئصال نسيج الثدي بالكامل مع الحفاظ على الجلد. ثم يتم حشو الجلد بأجزاء زرع سليكون أو نسيج ذاتي المنشأ (على سبيل المثال، السدائل الظهرية العريضة، أو TRAM أو DIEP أو TMG أو SGAP)، يجعل من الممكن استعادة المظهر الجمالي للثدي وبالتالي شكل الجسم الأنثوي. كما أنه ذا أهمية كبيرة للتعامل مع المرض ويتعين أن يكون متاحًا لجميع المرضى.

قد تشمل جميع الإجراءات الجراحية سابقة الذكر استئصال العُقْدَةُ

The sentinel node is the first lymph node that a tumour drains into. This relatively small additional procedure helps verify the cancer stage as well as the further therapy and prognosis. Should further lymph nodes need to be removed, what is referred to as axillary dissection is performed.

In this case, a gentle surgical procedure is also of particular importance. If tumour-infiltrated lymph nodes are detected in the axilla already before the surgery or chemotherapy, axillary dissection is performed directly [4].

Reconstructive Breast Surgery

If a breast-conserving therapy is not possible, the patient has to be educated about the option of breast reconstruction using either implants or free tissue transfer. Among these free, microsurgical flap reconstruction techniques, the deep inferior epigastric perforator flap (DIEP flap) has established itself in clinical routine over other techniques such as TRAM (transverse rectus abdominis myocutaneus flap), TMG (transverse myocutaneous gracilis flap) and SGAP (superior gluteal artery perforator flap) [6]. However, these continue to be used in cases where DIEP flap reconstruction is not possible. At the time the breast reconstruction procedure is performed, almost all patients have sufficient lower abdominal tissue to permit flap reconstruction of one or both breasts with a sufficient volume [7]. The donor site on the lower abdomen can be closed by mobilising the abdominal wall similarly to a cosmetic abdominoplasty, which provides a desirable additional benefit in many cases. Using a microscope, the vessels of the DIEP flap are connected to the internal thoracic artery and its accompanying vein at the level of the third rib.

Depending on the extent of the resection required from an oncological perspective, the breast reconstruction can be followed by reconstruction of the mamilla (using local flap reconstruction) and the areola (using medical pigmentation, tattoo). Following breast reconstruction, autologous fat transplantation is being increasingly used to correct any irregular contours.

Nowadays, advanced 3D photogrammetric techniques are employed before, during and after the surgery for planning the breast reconstruction procedure in terms of breast volume and breast symmetry (Fig. 2).
Depending on the specific situation and the patient's wishes, the breast reconstruction procedure using autologous tissue can be performed either during or after the tumour surgery. In patients who have their breast tissue removed as a preventive measure due to genetic/family predisposition, breast reconstruction can be performed using either silicone implants or autologous tissue.

A conscientiously managed breast reconstruction consultation of a certified breast centre is designed to offer patients comprehensive interdisciplinary consultation with gynae-

الخافرَة في الإبط، التي تُحدد قبل العملية الجراحية. تعد العُقدة الخافرة أول عُقدة لمفية التي ينصرف إليها الورم. يساعد هذا الإجراء الإضافي الصغير نسبيًا في التحقق من مرحلة السرطان وكذلك العلاج والتشخيص. إذا كان هناك حاجة إلى استئصال العُقد اللمفية، يتم إجراء ما يمكن الإشارة إليه بالتشريح الإبطي. في هذه الحالة، يعد الإجراء الجراحي البسيط أيضًا ذا أهمية خاصة. إذا تم الكشف بالفعل عن العقد اللمفية التي يتسلل إليها الورم في الإبط قبل الجراحة أو العلاج الكيميائي، يجري تشريح إبطي مباشرة [٤].

جراحة إعادة بناء الثدي

إذا لم تكن الجراحة مع الحفاظ على الثدي ممكنة، يتعين إعلام المريض عن خيار إعادة بناء الثدي باستخدام أدوات الزرع أو تغيير وضع النسيج. ومن ضمن تقنيات إعادة بناء السديلة الجراحية المجهرية الحرة، ثبت سديلة ثاقوب شُرْسوفيّ داخلي عميق (DIEP) نفيه في روتين سريري على تقنيات أخرى مثل TRAM (سديلة مستعرضة بطنية مستقيمة)، TMG (السديلة الناجلة المستعرضة العرضية) وSGAP (سديلة ثاقوب شرياني ألوي علوي) [٦]. ومع ذلك، يستمر استخدامها في الحالات الذي يكون فيها إعادة بناء سديلة DIEP ممكناً. في حالة إعادة بناء الثدي، في الغالب يكون لدى جميع المرضى نسيج بطني سفلي كافي للسماح بإعادة بناء السديلة لأحد الثديين أو كلاهما بحجم مناسب [٧]. يمكن غلق المكان المتبرع به على البطن السفلي عن طريق تحريك الجدار البطني بصورة مماثلة لرأب الثدي التجميلي، الذي يوفر فائدة إضافية مرغوب بها في العديد من الحالات. باستخدام المجهر، تُوصل أوعية سديلة DIEP بالشريان الصدري الداخلي والوريد المصاحب له في مستوى الضلع الثالث.
واعتمادًا على حجم الاستئصال المطلوب من المنظور المتعلق بالأورام، يعقب إعادة بناء الثدي إعادة بناء الحلمة (باستخدام إعادة بناء السديلة الموضعي) والهالة (باستخدام التصبغ الطبي، الوشم).
بعد إعادة بناء الثدي، تُستخدم زرع الدهون ذاتية المنشأ بشكل كبير لتصحيح ملامح غير منتظمة.
في الوقت الحاضر، تُستخدم تقنيات التصوير المساحي الضوئي ثلاثي الأبعاد المتقدمة قبل الجراحة وأثناءها وبعدها لتخطيط عملية إعادة بناء الثدي في إطار حجم الثدي وتناظر الثدي (الشكل ٢).
وبناءً على الحالة المعينة ورغبات المريض، يمكن تنفيذ عملية إعادة بناء الثدي باستخدام نسيج ذاتي المنشأ خلال جراحة الورم أو بعدها.
في حالة المرضى الذين لديهم استئصال في نسيج الثدي كإجراء وقائي بسبب أُهبة وراثية/عائلية، يمكن تنفيذ عملية إعادة بناء الثدي باستخدام أدوات زرع سيليكون أو نسيج ذاتي المنشأ.
توفر مشورة مركز أورام الثدي المعتمد بشأن إعادة بناء الثدي المدار بشكل واعي مشورة شاملة متعددة التخصصات للمرضى إلى جانب متخصصي أمراض النساء والجراحين. بغض النظر عن الإجراء الجراحي المحدد، يجب أن تكون السلامة من الأورام، أي مكافحة السرطان ذات الأولوية القصوى.
عند اتخاذ القرار بأن نوع وطريقة إعادة بناء الثدي، يتعين استعياب

cologists and plastic surgeons. Irrespective of the selected surgical procedure, oncological safety, i.e. combating cancer, must be the top priority. While deciding on the type and technique of breast reconstruction, the patient's wishes should be accommodated as far as possible while selecting the procedure that best suits her specific needs.

Advanced Radiation Therapy for Breast Cancer

Radiation therapy is an essential component of all multimodal breast cancer treatment concepts. Postoperative radiation therapy is usually started after complete wound healing, but no later than six to eight weeks following the surgery [8, 9] or completion of adjuvant chemotherapy in cases where this is indicated. Our goal is to extend the treatment and tailor the employed radiotherapy technique to the respective patient's needs, thereby achieving maximum tumour control while optimising tolerability.
Since breast-conserving therapies (BCT) were introduced in the 1970s, postoperative irradiation of the breast has been an integral part of the therapy [10]. Postoperative whole-breast irradiation (WBI) reduces the incidence of local recurrence of primary tumours by up to 20%, depending on the risk profile [11]. The EBCTGC meta-analysis also shows a 15% reduction in the recurrence rate (both local and distant) through radiation therapy after 10 years and a reduction in the breast cancer mortality rate after 15 years [11].
In certain risk situations, radiation therapy is also recommended after mastectomy. Postmastectomy radiation therapy (PMRT) of the thoracic wall significantly reduces the locoregional recurrence rate and improves both the disease-free and the breast cancer-specific survival of patients [12]. Based on the available literature data, PMRT is recommended for extensive tumours, if > 3 lymph nodes are infiltrated or if 1-3 lymph nodes are infiltrated and additional risk factors are present (multifocal tumours, multicentric tumours, G3 and L1 tumours, close resection margin).

The extension of the target volume to include the supra- and infraclavicular lymph drainage areas following both BCT and mastectomy in high-risk patients with axillary metastases has established itself in the guidelines. Recent studies [13-15] and a meta-analysis [16] have shown a small but significant benefit regarding overall survival.

Partial breast irradiation (APBI) and local dose increase to the tumour bed (boost)

A group of patients in whom radiation therapy following a breast-conserving therapy is not beneficial cannot be reliably identified in any study.

In young patients, two large-scale randomised studies have demonstrated a positive effect of a local dose increase (boost) to the tumour bed on local tumour control.

In the past, a boost dose was always applied following WBI. Nowadays, it can also be per-

رغبات المريض بأقصى حد ممكن أثناء تحديد الإجراء الأفضل الذي يناسب احتياجتها الخاصة.

العلاج المتقدم بالأشعة لسرطان الثدي

يعد العلاج بالأشعة عنصر أساسي لجميع أساليب علاج سرطان الثدي متعددة الوسائط. يبدأ العلاج بالأشعة التال للجراحة عادة بعد تعافي الجروح تمامًا، لكن لا تتجاوز الفترة من ستة إلى ثمانية أسابيع بعد العملية الجراحية [٨، ٩] أو أو إتمام العلاج الكيميائي المساعد في الحالات المشار إليها. ويتمثل هدفنا في تمديد العلاج وتحديد تقنية العلاج بالأشعة المستخدم بما يتماشى مع احتيجات المريض الخاصة، وبالتالي تحقيق تحقيق أقصى قدر من التحكم بالورم في حين تحسين قدرة التحمل.
منذ اكتشاف العمليات الجراحية مع الحفاظ على الثدي (BCT) في السبعينيات، يعد التشعع التال للجراحة للثدي جزء لا يتجزأ من العلاج [١٠]. يقلل التشعع التال للجراحة للثدي بالكامل من حدوث تكرار موضعي للأورام الأساسية بنسبة تصل إلى ٢٠٪ بناءً على مجمل المخاطر [١١]. ويوضح التحليل التلوي EBCTGC أيضًا انخفاض ١٥٪ في معدل تكرار الإصابة (موضعي ومتباعد) من خلال العلاج بالأشعة بعد ١٠ سنوات وانخفاض في معدل الوفيات بسرطان الثدي بعد ١٥ سنة [١١]. في بعض الحالات الخطرة، يوصى بالعلاج بالأشعة بعد استئصال الثدي. يقلل العلاج بالأشعة التال لاستئصال الثدي (PMRT) للجدار الصدري بشكل كبير من معدل تكرار الإصابة الموضعي وتحسين كل من فرص التعافي من سرطان الثدي أو بقاء المرضى على قيد الحياة [١٢].
بناءً على البيانات الأدبية المتاحة، يوصى بـPMRT للأورام الممتدة، في حالة تسلل الورم إلى أكثر من ٣ عُقد لمفية أو من ١إلى ٣ عقد لمفية وتظهر عوامل خطر إضافية (أورام متعددة البؤر، أورام متعددة المراكز، وأورام G٣ وL١، حافة الاستئصال المغلقة). إن توسيع الحجم المستهدف ليشمل أماكن الصرف اللمفية فوق وتحت الترقوة التابعة لكل من BCT واستئصال الثدي في المرضى الذين يعانون من زيادة مخاطر الإنبات الإبطي تثبت نفسها في المبادئ التوجيهية. تُظهر الدراسات الأخيرة [١٣–١٥] والتحليل التلوي [١٦] فائدة صغيرة ولكنها ضرورية فيما يتعلق بالبقاء على قيد الحياة بشكل عام.

يعزز التشعع الجزئي للثدي (APBI) والجرعة الموضعية سرير الورم (تعزيز)

لا يمكن تحديد مجموعة المرضى الذين يعد العلاج بالأشعة عقب الجراحة مع الحفاظ على الثدي بدون فائدة بالنسبة لهم في أي دراسة من الدراسات.
في المرضى صغيري السن، اثبتت اثنين من الدراسات العشوائية على نطاق واسع تأثيرًا إيجابيًا لزيادة الجرعة الموضعية لسرير الورم (تعزيز) في التحكم بالورم الموضعي. في الماضي، تُطبق الجرعة المعززة دائمًا عقب WBI. وفي الوقت الحاضر، يمكن تطبيقه أيضًا أثناء عملية WBI أو خلال العملية الجراحية، أي بعد استئصال الورم مباشرة (على سبيل المثال،

Fig. 3: Intraoperative radiation therapy (IORT)

الصورة ٣: العلاج بالأشعة أثناء العملية (IORT)

formed during WBI or during the surgery, i.e. directly after tumour resection (e.g. using the INTRABEAM® system) [22]. Intraoperative radiation therapy (IORT, Fig. 3) permits very precise, high-dose irradiation with a direct view of the high-risk area and is therefore employed at our centre whenever possible. In selected elderly patients, this one-time, targeted radiotherapy technique can be employed as an effective form of monotherapy [23].

Hypofractionation

Conventional radiation therapy of the breast using opposite tangential fields has become increasingly differentiated over the last few years. Whereas a single dose of 1.8 Gy – 2.0 Gy to 50.4 Gy – 50.0 Gy (Gy=gray) had been considered the gold standard fractionation scheme in radiation therapy of the breast for years, the studies on hypofractionation conducted mainly in England and Canada suggest a shorter therapy period [24, 25]. In hypofractionation, the biologically effective dose is applied over a shorter period but in higher single doses and in a reduced overall dose. Hypofractionation allows for shortening the treatment period to about three weeks. Where additional irradiation

باستخدام نظام INTRABEAM®) [٢٢]. يتيح العلاج بالأشعة أثناء العملية (IORT، الشكل ٣) تشعع عالي الدقة وزائد الجرعة مع رؤية مباشرة للمنطقة عالية المخاطر وبالتالي توظيفها في مركزنا كلما أمكن ذلك. وفي حالة المرضى كبار السن المختارين، يمكن استخدام تقنية العلاج بالأشعة المستهدفة كشكل فعال للمعالجة أحادية الدواء [٢٣].

ضعف التجزئ

العلاج بالأشعة التقليدي للثدي باستخدام مجالات مماسية معاكسة أصبح متباينًا بشكل كبير على مدار السنوات القليلة الماضية. في حين أن جرعة واحدة من ١,٨Gy – ٢,٠ Gy إلى ٥٠,٤ Gy – ٥٠,٠ Gy (Gy = غراي) تعد نظام التجزئ القياسي الذهبي في علاج الثدي بالأشعة لسنوات، وتشير الدراسات التي أجريت بالأساس في إنجلترا وكندا حول ضعف التجزئ إلى فترة العلاج الأقصر [٢٤، ٢٥]. في عملية ضعف التجزئ، تُطبق الجرعة الفعالة من الناحية البيولوجية على مدى الفترة الأقصر لكن بجرعات واحدة أكبر وبجرعة كاملة أخف. يسمح ضعف التجزئ بتقليل فترة العلاج لحوالي ثلاثة أسابيع. في حين يكون التشعع الإضافي

Fig. 4: The location and extent of the tumour is explained to the patient on the basis of mammography and sonography images

الصورة ٤: يتم فحص موقع ومدى تشعب الورم للمريض على أساس صور تصوير الثدي الشعاعي والتخطيط التصواتي

Fig. 5: The patients' cases are discussed at the weekly interdisciplinary tumour conference

الصورة ٥: يجري مناقشة حالات المرضى في مؤتمر الأورام متعدد التخصصات الأسبوعي

of the surgical area (boost) is necessary, it can be performed directly thereafter.

IMRT/ VMAT

In the case of unfavourable anatomical conditions (e.g. funnel chest) or complex target areas (e.g. irradiation of parasternal lymph drainage areas), the use of state-of-the-art intensity-modulated radiation therapy (IMRT) or rotational radiation therapy with continuous intensity modulation (VMAT) permits better coverage of the target volume without significantly increasing the side effects in the neighbouring organs (heart, lungs) [26, 28].

DIBH (deep inspiration breath-hold)

We place a special focus on protecting the heart, in particular in left-sided breast cancer, in young patients and following cardiotoxic systemic therapy. A radiotherapy technique with the patient holding their breath in deep inspiration (deep inspiration breath-hold, DIBH) can significantly reduce the dose to the heart [28]. The patient's respiration is controlled and monitored by using cutting-edge imaging algorithms, in particular full surface scanning techniques and optical visualisation of the patient's respiratory phase.

Neoadjuvant and Adjuvant Therapy

Target group of neoadjuvant therapy

Neoadjuvant therapy should always be considered if chemotherapy is indicated based on the tumour biology, the clinical situation and the risk profile after diagnosis of a primary mammary carcinoma without distant metastases [29].

Neoadjuvant therapy employs various substance classes: chemotherapy drugs as well as antibodies (HER2 blockade with trastuzumab and pertuzumab) and – in individual cases – antihormone drugs. Tumours that best respond to neoadjuvant chemotherapy include HER2-positive tumours,

للمنطقة الجراحية (تعزيز) ضروريًا، يمكن تطبيقه بعد ذلك مباشرة .

العلاج بالأشعة مضمن الكثافة IMRT/ المُعالَجَةُ الإشْعاعِيَّةُ القَوسِيَّة مضمنة قياس الحجم VMAT

في حالة الحالات التشريحية غير المرغوب بها (على سبيل المثال، الصدر القمعي) أو المناطق المستهدفة المعقدة (على سبيل المثال، تشعع أماكن الصرف اللمفية المجاورة للقص)، يتيح استخدام العلاج بالأشعة مضمن الكثافة IMRT) المتطور بشدة أو العلاج الإشعاعي التدويري إلى جانب المُعالَجَةُ الإشْعاعِيَّةُ القَوسِيَّة مضمنة قياس الحجم VMAT بتغطية أفضل للحجم المستهدف بدون زيادة كبيرة في الآثار الجانبية للأعضاء المجاورة (القلب، الرئتين) [٢٦، ٢٨].

DIBH (شهيق عميق حبس النفس)

ونركز بشكل خاص على حماية القلب على وجه التحديد في سرطان الثدي الأيسر، لدى المرضى الشباب وعقب العلاج الشامل السام للقلب. يمكن أن تقلل تقنية العلاج الإشعاعي لدى المريض المصاب بحبس النفس في الشهيق العميق (حبس النفس عند الشهيق بعميق، DIBH) بشكل كبير من الجرعة التي تصل إلى القلب [٢٨]. يتم التحكم في شهيق المريض ورصده عن طريق استخدام الطرق الحسابية التصويرية المتطورة، على وجه التحديد تقنيات مسح السطح بالكامل والتصور البصري للمرحلة التنفسية للمريض.

العلاج المبدأي المساعد والعلاج المساعد

المجموعة المستهدفة للعلاج المبدأي المساعد

يتعين اعتبار العلاج المبدأي المساعد دائمًا في حالة الإشارة إلى العلاج الكيميائي بناءً على بيولوجيا الورم، والحالة السريرية ومجمل الخطر بعد تشخيص السرطان الثديي الأولي بدون النقائل البعيدة [٢٩].

يستخدم العلاج المبدأي المساعد فئات مواد مختلفة: أدوية العلاج

triple-negative tumours and hormone receptor-negative tumours [4].

This way, unresected tumours can be monitored as regards therapy response. In the ideal case, pathological complete remission (pCR) can be achieved. This means that the tumour can no longer be detected in the surgical specimen after completion of the neoadjuvant therapy. Once this is achieved, the patients are assumed to have an excellent prognosis [29]. Neoadjuvant combination therapy with trastuzumab and pertuzumab shows a higher rate of pathological complete remission than monotherapy with trastuzumab [30]. If the tumour is nevertheless observed to grow during the therapy, the surgery has to be performed earlier than planned.

Irrespective of the tumour biology, primary systemic therapy can be particularly beneficial in patients with unresectable primary tumours and inflammatory mammary carcinomas. If they respond well to the therapy, these tumours can become resectable [4]. In addition, a neoadjuvant therapy can have an influence on the type of surgery. In the event of a good therapy response, patients with an extensive resectable tumour, who would otherwise have needed a mastectomy, can undergo a breast-conserving surgery [4].

Monitoring of therapy response

Clip marking of the tumour should be done in each case, since today's neoadjuvant therapies are so effective that the tumour can otherwise often no longer be detected during the subsequent surgery. This additionally makes it possible to locate the tumour area in examinations during the therapy and to monitor the tumour size over the course of time. In the postoperative histological examination of the resected tumour area, clip marking serves to detect and assess the residual tumour tissue [4, 31].

Choice of therapy

Recommended chemotherapy regimens are based on the adjuvant standards with a duration of at least 18 (-24) weeks [4]. However, the choice of therapy should be based primarily on the tumour biology. Tumours of the HER2 subtype and triple-negative (hormone receptor-negative and HER2-negative) carcinomas are particularly well suited for primary systemic therapy. Triple-negative tumours are treated using a combination of anthracyclines and paclitaxel; a platinum-based drug is recommended in addition to taxane irrespective of a BRCA mutation (breast cancer gene) [4].

A completed neoadjuvant therapy is usually followed by a surgery. If a HER2-positive tumour is present, the anti-HER2 therapy with trastuzumab as a monotherapy is continued for a total period of one year after completion of chemotherapy.

Adjuvant therapy

Adjuvant therapy employs the same substance classes as neoadjuvant therapy.
The first-line treatment for hormone-sensitive and HER2-

الكيميائي وكذلك الأجسام المضادة (حصار HER٢ مع تراستوزوماب وبيرتوزوماب) وفي حالات فردية – الأدوية المضادة للهرمون. تشمل الأورام التي تستجيب بشكل أفضل للعلاج الكيميائي المبدأي المساعد أورام HER٢ الإيجابية، والأورام الثلاثية السلبية والأورام السلبية المستقبلة للهرمون [٤]. بهذه الطريقة، يمكن رصد الأورام غير المستأصلة فيما يتعلق بالاستجابة للعلاج. في الحالة المثالية، يمكن تحقيق هدأة مرضية كاملة (pCR). وهذا يعني أنه لم يعد الكشف عن الورم في عينة جراحية بعد اتمام العلاج المبدأي المساعد. وبمجرد تحقيق ذلك، يُفترض أن يكون لدى المرضى توقعات ممتازة لسير المرض [٢٩]. يُظهر العلاج المبدأي المساعد الجامع بين تراستوزوماب وبيرتوزوماب معدل أكبر من العينة المرضية الكاملة عن المعالجة أحادية الدواء بتراستوزوماب [٣٠]. إذا لم يلاحظ نمو الورم خلال العلاج، يتعين إجراء الجراحة قبل الوقت المقرر له. بغض النظر عن بيولوجيا الورم، يمكن أن يكون العلاج الشامل الأساسي مفيدًا على وجه التحديد عند المرضى الذين يعانون من الأورام الأولية غير المستأصلة والسرطانات الثديية الالتهابية. إذا استجابت للعلاج بشكل جيد، تصبح هذه الأورام مستأصلة [٤]. بالإضافة إلى ذلك، يمكن يكون العلاج المبدأي المساعد ذو تأثير على نوع الجراحة. وفي حالة الاستجابة الجيدة للعلاج، فإن المرضى الذين يعانون من أورام مستأصلة ممتدة، والذين يحتاجون رغم ذلك إلى استئصال الثدي، يمكن أن يخضعوا لجراحة مع الحفاظ على الثدي [٤].

رصد الاستجابة للعلاج

يتعين تعليم الورم بمشبك في كل حالة، حيث أن العلاجات المبدأية المساعدة في هذه الأيام فعالة للغاية بحيث لم يمكن الكشف عن الورم خلال العملية الجراحية اللاحقة. بالإضافة إلى ذلك يجعل من الممكن تحديد منطقة الورم في الفحوصات خلال العلاج ورصد حجم الورم بمرور الوقت. في الفحص النسيجي لمنطقة الورم المستأصل التال للجراحة، يساعد التحديد بمشبك اكتشاف نسيج الورم المتبقي وتقييمه [٤، ٣١].

اختيار العلاج

تستند نظم العلاج الكيميائي الموصى بها على المعايير المساعدة في مدة لا تقل عن ١٨ (–٢٤) أسبوع [٤].
ومع ذلك، يعتمد اختيار العلاج بشكل أساسي على بيولوجيا الورم. أورام النوع الفرعي HER٢ والسرطانات الثلاثية السلبية (مستقبل الهرمون السلبي وHER٢ السلبي) تناسب بشكل كبير على وجه التحديد العلاج الشامل الأولي. يجري معالجة الأورام الثلاثية السلبية باستخدام تركيبة من أنثراسيكلين وباكليتاكسيل؛ يوصى بالعلاج القائم على البلاتنيوم بالإضافة إلى تاكسين بغض النظر عن طفرة BRCA (جينات سرطان الثدي) [٤].

يتبع العلاج المبدأي المساعد الكامل في العادة بعملية جراحية. في حالة وجود ورم HER٢ إيجابي، يستمر العلاج المضاد لـHER٢ بتراستوزوماب باعتباره علاج أحادي العلاج لفترة كاملة لعام واحد بعد اتمام العلاج الكيميائي.

negative tumours is adjuvant therapy with antihormone drugs. In these cases, it has to be decided based on the individual risk profile whether the antihormone therapy should be preceded by chemotherapy. The careful establishment of an individual risk profile is essential for this purpose. Nowadays, multigene assays (e.g. Oncotype DX, MammaPrint, Endopredict, Prosigna) can help estimate the recurrence risk. This serves to avoid excessive therapy of these patients.

Summary
When receiving advanced interdisciplinary breast cancer therapy at a certified breast centre, patients now have a 70-80% chance of recovering from breast cancer without distant metastases. The collaboration of various experts under one roof guarantees the patients state-of-the-art therapy according to the latest findings as well as competent diagnosis and treatment from the very beginning (Fig. 4, 5).

Surgical tumour dissection is not always the best first step – if a HER2-positive or triple-negative tumour is present, preoperative chemotherapy (including antibody therapy for HER2-positive tumours) is the current therapy of choice. If tumour tissue can then no longer be detected during the subsequent surgery, the patients have optimum chances of recovery. In the case of hormone-sensitive, HER2-negative tumours, it is important to avoid excessive chemotherapy – advanced multigene assays help find the best possible therapeutic approach.

Dr. Carolin Bülow (MD)[1,2]
Dr. Vera von Bodungen (MD)[1,2]
Ass.Prof. Dr. Nina Ditsch (MD)[1,2]
Dr. Alexander König (MD)[1,2]
Dr. Rachel Würstlein (MD)[1,2]
Ass.Prof. Dr. Thilo L. Schenck (MD)[3]
Prof. Dr. Riccardo E. Giunta (MD)[3]
Dr. Montserrat Pazos Escudero (MD)[4]
Prof. Dr. Claus Belka (MD)[4]
Prof. Dr. Sven Mahner (MD)[1,2]
Prof. Dr. Nadia Harbeck (MD)[1,2]

[1]Breast Centre, Department and Outpatient Dept. of Gynaecology and Obstetrics
[2]Comprehensive Cancer Center (CCC LMU)
[3]Department of Hand, Plastic and Aesthetic Surgery
[4]Department of Radiation Oncology
University Hospital Munich (LMU)
80337 Munich, Germany
Phone: ++49 - (0) 89 - 4400 0
carolin.buelow@med.uni-muenchen.de
www.klinikum.uni-muenchen.de

العلاج المساعد

يستخدم العلاج المساعد نفس فئات المواد كعلاج مبدأي مساعد. يعد علاج الخط الأول للأورام الحساسة للهرمونات وسلبية HER٢ علاج مساعد بأدوية مضادة للهرمون. في هذه الحالات، يتعين اتخاذ قرار يعتمد على مجمل المخاطر الفردية عما إذا كان يمكن للعلاج المضاد للهرمون أن يسبقه علاج كيميائي. يعد التطبيق الدقيق لمجمل المخاطر الفردية ضروريًا لهذا الغرض. في الوقت الحاضر، يمكن أن تساعد فحوصات متعددة الجينات (على سبيل المثال، Oncotype DX, MammaPrint, Endopredict, Prosigna) في تقدير مخاطر تكرار الإصابة. ويخدم ذلك في تجنب العلاج المفرط لهؤلاء المرضى.

الخلاصة

عند تلقي علاج سرطان الثدي متعدد التخصصات المتقدم في مركز أورام الثدي معتمد، يمتلك المرضى حاليًا من ٧٠ إلى ٨٠٪ فرصة للتعافي من سرطان الثدي بدون نقائل بعيدة. يكفل التعاون بين العديد من الخبراء تحت سقف واحد علاج متطور للمرضى وفقًا للنتائج الأخيرة وكذلك التشخيص المختص والعلاج من البداية المبكرة (الشكل ٤، ٥).

لا يعد دائمًا تشريح الورم الجراحي أفضل خطوة أولية – في حالة وجود ورم إيجابي HER٢ أو ورم ثلاثي سلبي، يعد العلاج الكيميائي السابق للجراحة (بما في ذلك علاج الأجسام المضادة للأورام إيجابية HER٢) الاختيار الحالي للعلاج. إذا لم يعد ممكنًا الكشف عن نسيج الورم خلال الجراحة اللاحقة، يمتلك المرضى فرص مثالية للتعافي. في حالة الأورام الحساسة للهرمونات والسلبية HER٢، من المهم تجنب العلاج الكيميائي المفرط – تساعد الفحوصات المتقدمة متعددة الجينات على اكتشاف أفضل نهج علاجي ممكن.

Literature

1. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. Lancet. 2016 Nov 16. pii: S0140-6736(16)31891
2. Catanuto G, Rocco N, Nava MB: Surgical decision making in conservative mastectomies. Gland Surg. 2016 Feb;5(1):69-74.
3. Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge (Manuale Tumorzentrum München) Taschenbuch – 22. Oktober 2015
4. Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs, http://www.ago-online.de
5. http://www.aco-asso.at/publikationen/aco-asso-consensusberichte/consensus-bericht-mammakarzinom/4-pathologie-des-mammakarzinoms/
6. Healy C, Allen RJ Sr.: The evolution of perforator flap breast reconstruction: twenty years after the first DIEP flap. J Reconstr Microsurg. 2014 Feb;30(2):121-5.
7. I. Koshima et al.: Inferior epigastric artery skin flap without rectus abdominis muscle. In: Br J Plast Surg, 1989; 42, S. 645-648.
8. Recht A. Integration of systemic therapy and radiation therapy for patients with early-stage breast cancer treated with conservative surgery. Clin Breast Cancer. 2003 Jun;4(2):104-13.
9. Recht A. Impact on outcome of delay in starting radiotherapy. J Clin Oncol. 2004 Apr 1;22(7):1341-4;.
10. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. 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 Oct 17;347(16):1233-41.
11. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. 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 Nov 12;378(9804):1707-16.
12. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, Gray R, Mannu G, Peto R, Whelan T, Wang Y, Wang Z, Darby S. 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 Jun 21;383(9935):2127-35
13. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, Collette L, Fourquet A, Maingon P, Valli M, De Winter K, Marnitz S, Barillot I, Scandolaro L, Vonk E, Rodenhuis C, Marsiglia H, Weidner N, van Tienhoven G, Glanzmann C, Kuten A, Arriagada R, Bartelink H, Van den Bogaert W; EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. N Engl J Med. 2015 Jul 23;373(4):317-27. doi: 10.1056/NEJMoa1415369
14. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, Maingon P, Dubois JB, Datchary J, Carrie C, Roullet B, Suchaud JP, Teissier E, Lucardi A, Gerard JP, Belot A, Iwaz J, Ecochard R, Romestaing P. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 Aug 1;86(5):860-6. Erratum in: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 Aug 1;89(5):1145.
15. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, Vallis KA, White JR, Rousseau P, Fortin A, Pierce LJ, Manchul L, Chafe S, Nolan MC, Craighead P, Bowen J, McCready DR, Pritchard KI, Gelmon K, Murray Y, Chapman JA, Chen BE, Levine MN; MA.20 Study Investigators. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. N Engl J Med. 2015 Jul 23;373(4):307-16.
16. Budach W, Bölke E, Kammers K, Gerber PA, Nestle-Krämling C, Matuschek C.. Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials-an update. Radiat Oncol. 2015 Dec 21;10:258.
17. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, Weir LM, Olivotto IA.. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med. 2004 Sep 2;351(10):963-70
18. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirrincione C, McCormick B, Shank B, Wheeler J, Champion LA, Smith TJ, Smith BL, Shapiro C, Muss HB, Winer E, Hudis C, Wood W, Sugarbaker D, Henderson IC, Norton L; Cancer and Leukemia Group B.; Radiation Therapy Oncology Group.; Eastern Cooperative Oncology Group.. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med. 2004 Sep 2;351(10):971-7.
19. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, Muss HB, Smith BL, Hudis CA, Winer EP, Wood WC. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. J Clin Oncol. 2013 Jul 1;31(19):2382-7.
20. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad WJ, Oei SB, Wárlám-Rodenhuis CC, Pierart M, Collette L..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 Aug 1;25(22):3259-65
21. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, Schinagl D, Oei B, Rodenhuis C, Horiot JC, Struikmans H, Van Limbergen E, Kirova Y, Elkhuizen P, Bongartz R, Miralbell R, Morgan D, Dubois JB, Remouchamps V, Mirimanoff RO, Collette S, Collette L; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups.. 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 Jan;16(1):47-56.. Erratum in: Lancet Oncol. 2015 Jan;16(1):e6.
22. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, Flyger HL, Massarut S, Alvarado M, Saunders C, Eiermann W, Metaxas M, Sperk E, Sütterlin M, Brown D, Esserman L, Roncadin M, Thompson A, Dewar JA, Holtveg HM, Pigorsch S, Falzon M, Harris E, Matthews A, Brew-Graves C, Potyka I, Corica T, Williams NR, Baum M; TARGIT trialists' group.. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. Lancet. 2014 Feb 15;383(9917):603-13. Erratum in: Lancet. 2014 Feb 15;383(9917):602.
23. Neumaier C, Elena S, Grit W, Yasser AM, Uta KT, Anke K, Axel G, Marc S, Frederik W- TARGIT-E(lderly)–prospective phase II study of intraoperative radiotherapy (IORT) in elderly patients with small breast cancer. BMC Cancer. 2012 May 8;12:171.
24. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, Shelley W, Grimard L, Bowen J, Lukka H, Perera F, Fyles A, Schneider K, Gulavita S, Freeman C. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. N Engl J Med. 2010 Feb 11; 362(6):513-20.
25. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, Dobbs HJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Simmons S, Sydenham MA, Venables K, Bliss JM, Yarnold JR; START Trialists' Group.. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. Lancet Oncol. 2013 Oct;14(11):1086-94.
26. McCormick B, Hunt M. Intensity-modulated radiation therapy for breast: is it for everyone?. Semin Radiat Oncol. 2011 Jan;21(1):51-4.
27. Nabavizadeh N, Elliott DA, Chen Y, Kusano AS, Mitin T, Thomas CR Jr, Holland JM. Image Guided Radiation Therapy (IGRT) Practice Patterns and IGRT's Impact on Workflow and Treatment Planning: Results From a National Survey of American Society for Radiation Oncology Members. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 Mar 15;94(4):850-7.
28. Remouchamps VM, Vicini FA, Sharpe MB, Kestin LL, Martinez AA, Wong JW. Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Feb 1;55(2):392-406.
29. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE Jr, Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, von Minckwitz G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014 Jul 12;384(9938):164-72.
30. Loibl, Gianni; Her2-positive breast cancer. Lancet 2016.
31. Masroor I1, Zeeshan S, Afzal S, Sufian SN, Ali M, Khan S, Ahmad K Outcome and Cost Effectiveness of Ultrasonographically Guided Surgical Clip Placement for Tumor Localization in Patients undergoing Neo-adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer