

## Przyspieszone częściowe napromienianie raka piersi (APBI) — aktualne wskazania i metody leczenia

Janusz Skowronek<sup>1,2</sup>, Kinga Ambrochowicz<sup>1</sup>, Magdalena Wawrzyniak-Hojczyk<sup>1</sup>,  
Witold Kycler<sup>3</sup>, Piotr Łaski<sup>3</sup>, Grzegorz Zwierzchowski<sup>2,4</sup>, Grzegorz Bielęda<sup>4</sup>

Podstawowym powodem opracowania techniki przyspieszonego częściowego napromieniania raka piersi (*Accelerated Partial Breast Irradiation* — APBI) było założenie, że prowadzi ono do uzyskania równorzędnego odsetka kontroli miejscowej wraz z mniejszą toksycznością leczenia w porównaniu z napromienianiem całej piersi wiązkami zewnętrznymi (*Whole Breast Radiation Therapy* — WBRT) po chirurgicznym leczeniu oszczędzającym (*Breast Conserving Surgery* — BCS). Jest to metoda radioterapii skierowana do wyselekcjonowanej grupy pacjentek we wczesnej fazie zaawansowania choroby. Głównym powodem wprowadzenia do praktyki klinicznej APBI było niskie ryzyko wznowy miejscowej w tej samej piersi poza pierwotnie zajęтым kwadrantem. Opublikowano szereg badań sugerujących możliwość rezygnacji z WBRT. Dotychczas dostępne są wyniki 3 badań randomizowanych i 19 nierandomizowanych, w których badano skuteczność APBI. W poszczególnych badaniach klinicznych stosowano różne techniki APBI, dawki i frakcjonowanie, ale zasadnicza różnica w stosowanych technikach dotyczyła określenia obszaru do napromieniania (*Clinical Target Volume* — CTV i *Planning Target Volume* — PTV). Obecnie czekamy na wyniki siedmiu randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania APBI w raku piersi po leczeniu oszczędzającym. W artykule dokonano przeglądu stosowanych technik, zasad kwalifikacji oraz wyników leczenia metodą APBI.

### Accelerated Partial Breast Irradiation in the treatment of breast cancer — current status and treatment methods

Breast conserving surgery (BCS) with following radiotherapy (EBRT) of the conserved breast became widely accepted in the last decades for the treatment of early invasive breast cancer. The standard technique of EBRT after BCS is to treat the whole breast up to a total dose of 45 Gy to 50 Gy. Additional dose is given to the treated volume after EBRT to boost a portion of the breast to a higher dose. However, over the past 10 years, the application of radiotherapy in breast cancer has changed. In early stage breast cancer, research has shown that the area requiring radiation treatment to prevent the cancer from local recurrence is the breast tissue that surrounds the area where the initial cancer was removed. Because this typically includes only a part of the breast, APBI is now used to treat the targeted portion of the breast and as a result allows accelerated delivery of the radiation dose in four to five days. Published results of APBI techniques are very promising. In this article the current status, indications, technical aspects and recently published results of APBI in breast cancer treatment are presented.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2013; 63, 2: 132–143

**Słowa kluczowe:** wczesny rak piersi, częściowe przyspieszone napromienianie piersi, APBI, brachyterapia, radioterapia  
**Key words:** APBI, BCS, brachytherapy, breast cancer, radiotherapy

<sup>1</sup>Zakład Brachyterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

<sup>2</sup>Katedra Elektrodziagnostyki i Radiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

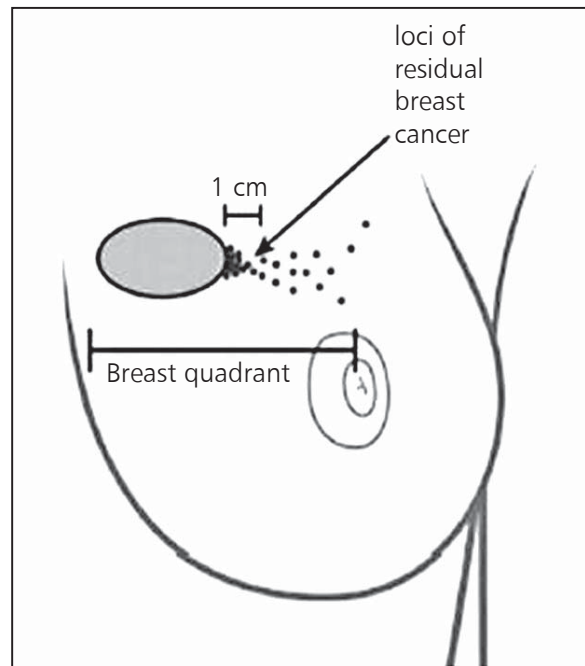
<sup>3</sup>II Oddział Chirurgii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

<sup>4</sup>Zakład Fizyki Medycznej, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

## Wprowadzenie

Rak piersi jest najczęściej wykrywanym nowotworem u kobiet w krajach rozwiniętych, a zachorowalność na niego sięga od 25 do 30% wszystkich nowotworów u kobiet. Większość nowotworów wykrywana jest między 45 a 65 rokiem życia, w ostatnich latach zauważalna jest tendencja do obniżania średniego wieku zachorowalności [1].

Dzięki rozpowszechnieniu badań przesiewowych oraz wzrostowi świadomości kobiet coraz więcej chorych może być poddana zabiegom oszczędzającym pierś (BCS) z uzupełniającą teleradioterapią (EBRT) oraz podwyższeniem dawki na łożę guza (*boost*). Wyniki leczenia oszczędzającego uzupełnionego przez radioterapię są równie dobre jak wyniki uzyskiwane po mastektomii [2–6]. Dalszy postęp w dziedzinie technik napromieniania oraz wiedzy o biologii raka piersi sprawia, że oprócz standardowej metody leczenia skojarzonego (WBRT oraz *boost*) coraz częściej stosuje się APBI części operowanej piersi jako leczenie radykalne w wybranych przypadkach [7–11]. Ta metoda radioterapii jest stosowana w wyselekcjonowanej grupie pacjentek we wczesnej fazie zaawansowania choroby [3, 12–17]. Podstawową przyczyną wprowadzenia APBI było założenie, że prowadzi ono do uzyskania równorzędnego odsetka kontroli miejscowej wraz z mniejszą toksycznością leczenia w porównaniu z napromienianiem całej piersi techniką EBRT po BCS w wyselekcjonowanej grupie pacjentek. Wyniki badań porównujących skuteczność BCS + WBRT i APBI wykazały, że bardzo duży odsetek wznów miejscowych (ponad 80–90%) powstaje w bezpośrednim sąsiedztwie pierwotnej lokalizacji guza. Był to podstawowy argument do zastosowania samodzielnej brachyterapii po leczeniu oszczędzającym raka piersi w ściśle wyselekcjonowanej grupie chorych. Zaletą tej metody jest również skrócenie czasu leczenia z 5–7 tygodni (WBRT + *boost*) do 4–5 dni APBI. Przypuszcza się, że uda się ponadto zmniejszyć odsetek powikłań: odczynów popromiennych, teleangiektazji i zwłóknień. Ze względu na stopniowe rozpowszechnianie metody APBI również w Polsce przedstawiamy zebrane najbardziej aktualne doniesienia. Opisujemy techniki leczenia, zasady doboru chorych do tej metody oraz aktualnie prowadzone randomizowane triale badające jej skuteczność. Obecnie prowadzonych jest siedem randomizowanych badań klinicznych III fazy: NSABP/RTOG, RAPID, IRMA, IMPORT-Low, TARGIT A, ELIOT, GEC-ESTRO. Główna kontrowersja dotycząca tych badań polega na odmiennym zdefiniowaniu PTV. Największe (w cm<sup>3</sup>) PTV występuje w IMPORT-Low Trial, najmniejsze — w TARGIT A Trial. W tym ostatnim badaniu określenie PTV nie jest ściśle zdefiniowane. Prezentujemy dotychczas opublikowane wyniki leczenia oraz aktualne zalecenia GEC-ESTRO (Groupe Europeen de Curietherapie — *European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*), ABS (*American Brachytherapy Society*) i ASTRO (*American Society for Therapeutic Radiology*), trzech najważniejszych organizacji onkologów-radioterapeutów.



**Rycina 1.** Schematyczna lokalizacja satelitarnych ognisk raka w bezpośredniej okolicy ogniska pierwotnego

## Uzasadnienie stosowania częściowego napromieniania raka piersi

Wyniki badań analizujących skuteczność BCS z następową radioterapią całej piersi (WBRT) wykazały, że bardzo duży odsetek wznów miejscowych powstaje w bezpośrednim sąsiedztwie pierwotnej lokalizacji guza (ryc. 1). Opublikowano co najmniej 5 prospektywnych randomizowanych badań analizujących odsetek wznów miejscowych po napromienianiu całej piersi, i stwierdzono, że 69–90% wznów występuje w bezpośrednim sąsiedztwie guza pierwotnego (tab. I, [12–16]). W innej opublikowanej grupie badań odsetek wznów w innych kwadrantach niż leczony lub w drugiej piersi wyniósł 0,9–3,5% w badaniach prospektywnych i 2,3–5% w badaniach retrospektywnych (tab. II, [13, 15, 16–25]). Stało się to podstawowym argumentem do zastosowania samodzielnej brachyterapii po leczeniu oszczędzającym raka piersi w ściśle wyselekcjonowanej grupie chorych [5, 10, 15, 26–28]. Inną podniesioną przez wielu autorów zaletą metody APBI jest również skrócenie czasu leczenia z 5–7 tygodni (konwencjonalna EBRT) do 4–5 dni, co zwłaszcza dla kobiet pracujących, mieszkających w dużej odległości od ośrodka i pacjentek w starszej grupie wiekowej ma istotne znaczenie. Offeresen i wsp. [29] w podsumowaniu podkreślili, że w USA czynniki socjalno-ekonomiczne wpływają na typ zabiegu — kobiety biedniejsze (np. opłacające mniejszą składkę ubezpieczeniową) i/lub daleko mieszkające od ośrodka radioterapii wybierają mastektomię nawet po kwalifikacji do BCS. W niektórych rejonach nie jest napromieniane z tych powodów nawet do 25% starszych pacjentek po BCS.

**Tabela I.** Odsetki ipsilateralnych wznów miejscowych po radykalnej radioterapii całej piersi w grupach chorych kwalifikowanych do triali [11]

Autor, badanie	Średni okres obserwacji	Liczba chorych ze wznową/ /liczba chorych ogółem	Odsetek wznów miejscowych
NSABP B-06 (1976–1984) [12]	39 (5–95) miesięcy	110 (1108)	86% wewnątrz lub blisko kwadrantu operowanego, 14% rozsiane w piersi
Uppsala-Orebro (1981–1988) [13]	10 lat	57 (381)	69% w łożu guza, 3,6% w bliźnie, 3,6% w skórze nad łożą, 23,6% rozsiane w piersi
Ontario Clinical Oncology Group (1984–1989) [14]	43 miesięcy	131 (837)	86% kwadrancie operowanym
Milan III (1987–1989) [15]	9 lat	75 (579)	85% w rejonie blizny, 15% w innych kwadrantach
SweBCG 91-RT (1991–1997) [16]	5 lat	104 (1178)	90% w kwadrancie operowanym, 10% w innych kwadrantach

**Tabela II.** Odsetek wznów miejscowych, wznów w tej samej piersi poza leczonym kwadrantem oraz wznów raka w drugiej piersi po całkowitej radioterapii piersi uzupełniającej BCS [11]

Autor, badanie	Średni okres obserwacji	Całkowity odsetek wznów miejscowych (%)	Odsetek wznów poza leczonym kwadrantem (%) <sup>f</sup>	Odsetek wznów raka w drugiej piersi (%)
<b>Wyniki retrospektywnych badań klinicznych (BCS + EBRT)</b>				
Kurtz i wsp. [17]	11 (5–24) lat	11	2	6
Freedman i wsp. [18]	5 lat	3	1	3
	10 lat	7	2	7
	15 lat	13	6	13
Krauss i wsp. [19]	5 lat	2	0,1	4
	10 lat	7	2	9
	15 lat	10	3	12
Veronesi i wsp. [20]	8,5 lat	6,8 <sup>a</sup>	1,4	5 <sup>a</sup>
<b>Wyniki prospektywnych randomizowanych badań klinicznych (BCS + EBRT)</b>				
NSABP B-06 [21]	39 (5–95) miesięcy <sup>b</sup>	2,7 <sup>c</sup>	0,7 <sup>g</sup>	9,4 <sup>c</sup>
Uppsala-Orebro trial [13]	10 lat	8,5 <sup>c</sup>	2,1 <sup>g</sup>	10,5 <sup>c</sup>
Scottish trial [22]	5,7 lat	5,8 <sup>c</sup>	1,4 <sup>g</sup>	1 <sup>c,d</sup>
Milan III [15]	9 lat	5,4 <sup>c</sup>	1,3 <sup>g</sup>	3,4 <sup>c</sup>
NSABP B-21 [23]	8 lat	9,3 <sup>e</sup>	2,3 <sup>g</sup>	5,4 <sup>e</sup>
SweBCG 91-RT [16]	61 (10–98) miesięcy	4,4 <sup>c</sup>	1,1 <sup>g</sup>	3,4 <sup>c</sup>
GBCSG trial [24]	5,9 lat	4,2 <sup>c</sup>	1 <sup>g</sup>	2,1 <sup>c</sup>
ABCSCG study 8 [25]	53,8 miesięcy	0,5 <sup>c</sup>	0,1 <sup>g</sup>	0,5 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Pierwsze zdarzenie, <sup>b</sup>Średnia, <sup>c</sup>Ramię z radioterapią, <sup>d</sup>Samodzielnie, <sup>e</sup>Radioterapia i ramię placebo, <sup>f</sup>Wznowa w tej samej piersi poza ogniskiem pierwotnym, <sup>g</sup>Obliczone jako 25% z całkowitej liczby wznów miejscowych; BCS — Breast Conserving Surgery, oszczędzająca operacja raka piersi, EBRT — External Beam Radiation Therapy, radioterapia wiązkami zewnętrznymi

Po przebadaniu danych 175 000 pacjentek z wczesnym rakiem piersi (baza danych SEER) stwierdzono, że w latach 1992–2003 odsetek BCS wzrósł z 41% do 60%, natomiast odsetek pacjentek napromienianych po BCS obniżył się z 79% do 71%. Niewątpliwie oznacza to zwiększone ryzyko miejscowych wznów po BCS. Podobnie Njeh i wsp. [30] w swym artykule wymienili czynniki wpływające na podjęcie decyzji o RT (BCT): wygoda, dostępność, koszty, odległość od ośrodka RT, brak transportu, brak pomocy

społecznej, trudności w poruszaniu się pacjentek, nastawienie lekarza, wiek pacjentki, obawa przed radioterapią. W innym rozwiniętym państwie (Japonii) tylko około 70% pacjentek otrzymuje RT po BCS, z podobnych powodów jak w USA [30].

### Wskazania

Wskazania Amerykańskiego Towarzystwa Brachyterapii (ABS) i Amerykańskiego Towarzystwa Chirurgów Piersi

**Tabela III.** Zasady kwalifikacji opublikowane przez ABS i ASBS oraz zasady kwalifikacji do trialu NSABP B-39/RTOG 0413 i GEC-ESTRO Trial [31]

	ABS	ASBS	NSABP B-39 RTOG 0413
Wiek	≥ 50	≥ 45	≥ 18
Histologia	Jednoogniskowy, rak inwazyjny przewodowy	Rak inwazyjny przewodowy lub DCIS	Rak inwazyjny lub DCIS
Wielkość guza	≤ 3 cm	≤ 3 cm	≤ 3 cm
Margines chirurgiczny	Ujemny margines mikroskopowy	Ujemny margines mikroskopowy	Ujemny margines mikroskopowy
Liczba zajętych węzłów chłonnych	0	0	0–3

**Tabela IV.** Rekomendacje GEC-ESTRO (2010) dotyczące kwalifikacji chorych do APBI [32]

Cecha	Niska grupa ryzyka — kandydaci do APBI	Pośrednia grupa ryzyka, w niektórych przypadkach możliwa APBI	Wysoka grupa ryzyka — przeciwwskazania do APBI
Wiek	> 50 lat	40–50 lat	< 40 lat
Histologia	IDC, śluzowy, cewkowy, rdzeniasty, koloidalny	IDC, ILC, śluzowy, cewkowy, rdzeniasty, koloidalny	-
ILC	niedozwolony	dozwolony	-
LCIS towarzyszący	dozwolony	dozwolony	-
DCIS	niedozwolony	dozwolony	-
HG	każdy	każdy	-
Wielkość guza	pT1-2 (< 30 mm)	pT1-2 (< 30 mm)	pT2 (> 30 mm), pT3, T4
Margines chirurgiczny	ujemny (> 2mm)	ujemny, bliski (> 2 mm)	dodatni
Wielośrodkowość	jednośrodkowy	jednośrodkowy	wielośrodkowy
Wielogniskowość	jednoogniskowy	wielogniskowy (w obrębie 2 cm od guza)	wielogniskowy (> 2 cm od guza)
EIC	niedozwolony	niedozwolony	obecny
LVI	niedozwolony	niedozwolony	obecna
Status ER, PR	każdy	każdy	-
Węzły chłonne N	pN0 (SLNB lub ALND*)	pN1mi, pN1a (ALND*)	pNx; > pN2a (4 lub więcej zajętych węzłów)
Chemioterapia neoadiuwantowa	niedozwolona	niedozwolona	jeśli stosowana

APBI — *Accelerated Partial Breast Irradiation*, przyspieszone częściowe napromienianie raka piersi; IDC — *invasive ductal carcinoma*, naciekający rak przewodowy; ILC — *invasive lobular carcinoma*, naciekający rak zrakikowy; LCIS — *lobular carcinoma in situ*, rak zrakikowy *in situ*; DCIS — rak przewodowy *in situ*; HG — stopień złośliwości histologicznej; EIC — *extensive intraductal component*, rozległy rak wewnątrzprzewodowy; LVI — *lympho-vascular invasion*, inwazja naczyń chłonnych; ER — receptor estrogenowy; PgR — receptor progesteronowy; SLNB — *sentinel lymph node biopsy*, biopsja węzła wartownika; ALND\* — *axillary lymph node dissection*, usunięcie węzłów chłonnych pachy (> 6 badanych węzłów)

(ASBS) dotyczące kwalifikacji do samodzielnego napromieniania raka piersi przedstawiono w tabeli III [31], natomiast rekomendacje grupy GEC-ESTRO (Groupe Européen de Curiothérapie European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) zamieszczono w tabeli IV [32].

### Przeciwwskazania do zastosowania brachyterapii w APBI

Wymienia się: stopień III lub IV zaawansowania klinicznego, guz wielkości powyżej 3 cm, brak oceny marginesów chirurgicznych, obecność komponentu inwazji

wewnątrzprzewodowej (EIC), chorobę Pageta, naciek lub inne zmiany skóry, jednoczasowy rak drugiej piersi lub (w wywiadzie) wcześniejsze inne nowotwory (w okresie 5 lat od kwalifikacji do badania) — z wyjątkiem raka skóry oraz 0 lub I st. wg FIGO raka szyjki macicy (wcześniej wyleczony) — ciążę lub okres laktacji, choroby tkanki łącznej, kolagenozy, choroby genetyczne lub metaboliczne przebiegające z nadwrażliwością na promieniowanie, np. *ataxia teleangiectasia* lub podobne, zaburzenia lub choroby psychiczne, przewidywane trudności techniczne z przeprowadzeniem BT [3, 6, 10, 11].

## Techniki leczenia

W APBI stosuje się obecnie kilka technik leczenia: 1) brachyterapię śródtkankową (HDR, PDR, implanty stałe); 2) brachyterapię przy użyciu aplikatorów balonowych (MammoSite, Contura) aplikatorów SAVI (HDR); 3) radioterapię 3D EBRT, IMRT; 4) radioterapię śródoperacyjną IORT (elektrony, prom. rtg). Poniżej omówiono podstawowe zasady tych technik.

## Brachyterapia śródtkankowa z użyciem aplikatorów śródtkankowych

Obecnie najczęściej w leczeniu raka piersi stosowane są dwie metody BT: HDR (*High Dose Rate*, z użyciem źródła o wysokiej mocy dawki) i PDR (*Pulsed Dose Rate*, BT pulsacyjna). W ramach badań klinicznych prowadzone są próby leczenia przy użyciu implantów stałych ( $I^{125}$ ,  $Pd^{103}$ ).

### Techniki aplikacji

Założenie aplikatorów można wykonać w dwojaki sposób. Brachyterapia śródtkankowa okołoperacyjna polega na założeniu aplikatorów elastycznych w trakcie zabiegu operacyjnego w miejsce łoży po guzie. W tej metodzie BT jest stosowana bezpośrednio po zabiegu oszczędzającym raka piersi. Zaletą BT okołoperacyjnej jest jednorazowe znieczulenie ogólne pacjentki (implantacja aplikatorów ma miejsce podczas operacji), skrócenie całkowitego czasu leczenia oraz możliwość precyzyjnego określenia łoży po guzie widocznej w czasie operacji. W trakcie lumpektomii/kwadrantektomii chirurg zakłada klipsy chirurgiczne (standardowo powinno być ich 6) w celu oznaczenia łoży. Są one w późniejszym etapie pomocne w planowaniu leczenia. Zakładanie aplikatorów wymaga od chirurga precyzji, doświadczenia i podstawowej wiedzy z dziedziny radioterapii. Ograniczeniem BT okołoperacyjnej jest brak ostatecznego wyniku badania histopatologicznego — to ryzyko wadliwej kwalifikacji do BT można zniwelować przez dokładne określenie stopnia zaawansowania klinicznego przed zabiegiem oraz niezbędne wykonanie badania SNLB (*Sentinel Lymph Node Biopsy*). Obszar napromieniowany jest ograniczony do łoży po guzie z odpowiednim marginesem.

Częściej zakłada się aplikatory po wygojeniu blizny po zabiegu oraz po ustaleniu ostatecznego rozpoznania histopatologicznego w okresie 2–4 tygodni po zabiegu. Aplikatory zakłada wówczas radioterapeuta, po uprzednim uwidocznieniu łoży za pomocą USG/RTG (lokalizacja klipsów chirurgicznych) w znieczuleniu ogólnym lub miejscowym (zależnie od doświadczenia ośrodka). Liczba aplikatorów elastycznych implantowanych i mocowanych do płytek ustalana jest indywidualnie i zależy od wielkości piersi, umiejscowienia łoży oraz rodzaju zabiegu (tumorektomia, kwadrantektomia). Najczęściej wynosi ona od 7 do kilkunastu. Na rycinie 2 przedstawiono obraz założonych aplikatorów u chorej na niezaawansowanego raka piersi po tumorektomii obejmującej kwadrant zewnętrzny górny.

## Brachyterapia śródtkankowa z użyciem aplikatorów balonowych (MammoSite, Contura) oraz hybrydowych SAVI

Aplikatory składają się z silikonowego balonika z cewnikiem zawierającym kanał do napełniania balonika powietrzem oraz 1–8 kanałów do wprowadzania izotopu promieniotwórczego (ryciny 3–5). Aplikator hybrydowy nowej generacji SAVI nie zawiera balonu, lecz kilka aplikatorów dopasowujących się do kształtu łoży. Technika balonowa z założenia jest stosowana jedynie w leczeniu uzupełniającym raka piersi metodą APBI, nie jest stosowana jako *boost* uzupełniający po teleradioterapii. Wykorzystuje się w tej technice źródła HDR. Aplikatory balonowe mogą być umiejscowione w łoży guza w trakcie BCS (czasami) lub po zabiegu w okresie 2–6 tygodni po jego zakończeniu pod kontrolą USG. Publikowane dotąd wyniki leczenia sugerują zadowalające wyniki leczenia (mierzone odsetkiem niepowodzeń miejscowych) oraz dobre efekty kosmetyczne (od 80% do 93% chorych) [33–40].

Technika ta została opracowana jako alternatywa wobec brachyterapii śródtkankowej. Brachyterapia śródtkankowa wymaga bowiem doświadczenia w zakładaniu wielu aplikatorów, natomiast brachyterapia z użyciem balonu jest prostsza w aplikacji. Wyniki kosmetyczne po zastosowaniu techniki brachyterapii balonowej wydają się być również zadowalające [34, 37, 40–42]. Zwraca uwagę wysoki współczynnik zadowalających lub wyśmienitych efektów. Istotne znaczenie dla osiągnięcia takich wyników ma fakt właściwego doboru pacjentek (duże piersi, centralna lokalizacja guza pierwotnego).

### 3D-EBRT, IMRT

Są to nieinwazyjne techniki APBI. Ich zaletą jest powszechny dostęp do aparatury teleradioterapeutycznej. W pracowni CT wykonuje się skany co 3–5 mm obejmujące pierś po leczeniu oszczędzającym i przesyła je siecią komputerową do systemu planowania leczenia. W trakcie BCS wskazane jest pozostawienie 4–6 klipsów tytanowych, co ułatwia przygotowanie planu leczenia. Na skanach wyznacza się CTV obejmującą łożę po guzie i margines tkanek zdrowych do 1,5 cm oraz narządy krytyczne (Organ's at Risk, OaR's). Dodatkowo dodaje się margines 0,5 cm uwzględniający ruchomość oddechową, definiując PTV. Następnie dokonuje się obliczeń rozkładu dawki w objętości tarczowej. Leczenie odbywa się w 10 frakcjach. Zadana dawka promieniowania wynosi najczęściej 38,5 Gy.

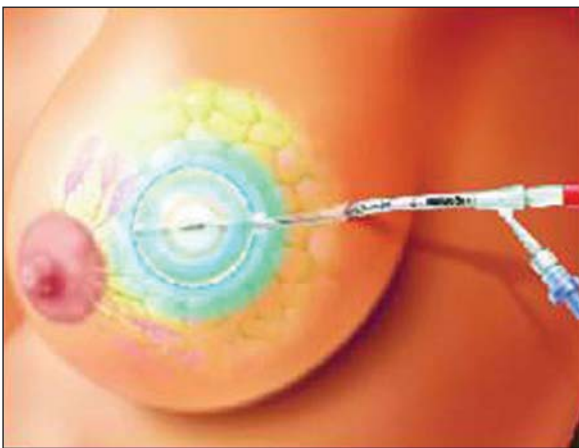
### IORT (elektrony, prom. Rtg)

Od 2000 r. prowadzone są dwa randomizowane badania kliniczne dotyczące samodzielnej brachyterapii śródoperacyjnej TARGIT A i ELIOT. W tej metodzie RT jest stosowana w trakcie zabiegu oszczędzającego raka piersi, dzięki czemu całkowity czas leczenia ulega skróceniu. Pozwala ona również na precyzyjne zlokalizowanie łoży po guzie. Pierwsze doniesienia sugerują dobry efekt kosmetyczny leczenia ze





**Rycina 2.** Brachyterapia śródtkankowa raka piersi — implantacja 7 aplikatorów elastycznych mocowanych do skóry guzikami, zaznaczona łoża guza wyznaczona za pomocą USG



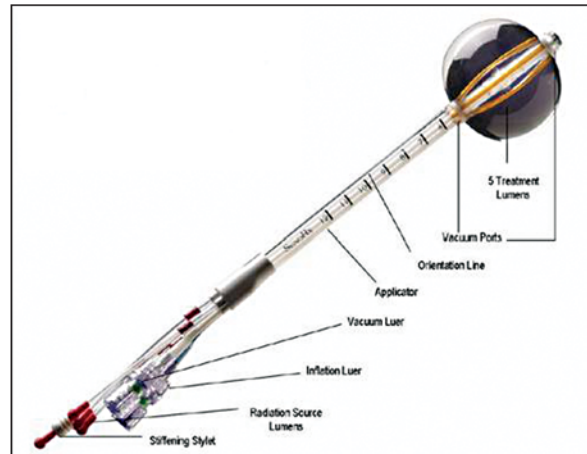
**Rycina 3.** Aplikator balonowy MammoSite (Hologic®, Marlborough)

względu na rozkład dawki i oszczędzenie skóry. Poszczególne techniki IORT przedstawiono w tabeli V. Opisowe zestawienie zbiorcze wszystkich technik APBI przedstawił Offeresen [29, 43] (tab. VI).

### Aktualnie prowadzone triale (za [11])

#### **European Brachytherapy Breast Cancer GEC-ESTRO Working Group Trial**

Rozpoczęty w 2004 r. trial zawiera 3 ramiona badawcze: I ramię — dawka całkowita 32 Gy w 8 frakcjach lub (II ramię) 30,3 Gy w 7 frakcjach podawanych dwa razy dziennie (HDR), lub (III ramię) dawka 50 Gy (impulsy co godzinę w dawce 0,60–0,80 Gy, technika PDR). Jako PTV przyjęto obszar łoża guza objęty izodozą referencyjną obliczoną zgodnie z systemem paryskim plus 20–30 mm margines zdrowych tkanek. Powodem takiego doboru PTV było przekonanie, że większość wznów pojawia się w bliskiej odległości od



**Rycina 4.** Aplikator balonowy Contura (SenoRx®) [30]



**Rycina 5.** Aplikatory SAVI (Strut Adjusted Volume Implant) różnej wielkości z rozszerzonymi kanałami (Cianna Medical®) [30]

guza pierwotnego, a te ujawniane w innych kwadrantach są nieliczne i odporne na radioterapię. Techniki i schematy frakcjonowania są uzasadnione korzystnymi wynikami wcześniejszych badań klinicznych II fazy przeprowadzonymi w Niemczech i na Węgrzech.

#### **NASBP B-39/RTOG 0413 Trial**

Rekrutację pacjentów do trialu NASBP B-39/RTOG 0413 rozpoczęto w 2005 roku. Eksperymentalne ramię testuje trzy techniki APBI: brachyterapię śródtkankową przy użyciu wielu aplikatorów, brachyterapię balonową MammoSite oraz radioterapię konformalną 3D. Wybór techniki APBI zależy od możliwości technicznych ośrodka, obrazu klinicznego pacjentki oraz jej preferencji. Określenie PTV różni się w zależności od wybranej metody APBI. W brachyterapii śródtkankowej wieloaplikatorowej oraz radioterapii 3D do łoża guza dodaje się margines 15 mm, do którego do-

**Tabela V.** Techniki IORT

Urządzenie	Rodzaj promieniowania	Dawka
Intrabeam	Miękkie promieniowanie X o energii 50 kV	5 Gy w odległości 1 cm, 10 Gy — 0,5 cm, 20 Gy bezpośrednio w otoczeniu aplikatora, czas napromieniania 25–30 min, czas przygotowywania 10–12 minut
Novac - 7	Elektrony o energii 4–10 MeV	20 Gy, podawana przez 3–5 min, czas przygotowywania 20 minut
Mobetron	Elektrony o energii 4–12 MeV	21 Gy jednorazowo

**Tabela VI.** Porównanie technik APBI [29, 43]

	3D EBRT	Brachyterapia śródtkankowa HDR, PDR	MammoSite	Targit A, 50 kV prom. rtg	IORT, elektrony
Objęcie targetu	Bardzo dobre	Dobre	Dobre	Dobre	Dobre
Napromieniana grubość ściany łoży	PTV = łoża guza + 20–25 mm. Często 5 mm do brzegu PTV	1–2 cm	Dawka przepisana na 1 cm od powierzchni aplikatora	Dawka przepisana na 1 mm od powierzchni aplikatora, 5–7 Gy w odległości 10 mm od aplikatora	Dawka przepisana w 90% izodozie. 80% izodoza na 13 mm (3 MeV) — 24 mm (9–12 MeV)
Homogenność dawki	Bardzo dobra	Zadawalająca	Zadawalająca	Zadawalająca	Zadawalająca
Ochrona drugiej piersi/zdrowych tkanek	Najmniej	Dobre	Dobre	Bardzo dobre	Zależne od lokalizacji łoży
Dawka skórna	Najmniej	Najmniej	Zmienne	Najmniej (możliwość osłony)	Najmniej
Techniczne możliwości dla różnych wielkości, kształtów, umiejscowienia łoży	Prawie we wszystkich przypadkach	Nie nadaje się przy braku tkanki lub blisko pachy	Nie nadaje się przy dużych/nierównomiernych łożach lub obwodowo	Nie nadaje się przy dużych/nierównomiernych łożach lub obwodowo	Nie nadaje się w łożach blisko splotu ramiennego, pachy lub skóry
Wymagane doświadczenie	Przeciętne	Wysokie	Przeciętne	Wysokie	Bardzo wysokie
Możliwość szerokiego stosowania	Bardzo duża	Zadawalająca	Bardzo duża	Zadawalająca	Ograniczona
Podstawowe wady	Względnie wysokie dawki w narządach zdrowych, zależne od ruchu klatki piersiowej	Dokładność objęcia targetu zależna od przypadku chorej	Kształt i wielkość jamy. Proste w zastosowaniu, ale przy zachowaniu ścisłym QA. Ryzyko wysokiej dawki skórnej	Ograniczony zasięg napromieniania; wielkość i kształt łoży. Brak histologii	Mało rozpowszechniona; brak histologii. Zależna od kwadrantektomii

datkowo dodaje się 10 mm (w RT 3D) w celu rekompensaty zmienności ułożenia i ruchomości oddechowej. W technice MammoSite PTV określa się jak objętość balonu, z dodanym marginesem 10 mm. Zalecana dawka w obu technikach brachyterapii wynosi 34 Gy w 10 frakcjach podawanych dwa razy dziennie przez 5–10 dni. W grupie radioterapii 3D dawka całkowita wynosi 38,5 Gy w 10 frakcjach dostarczanych dwa razy dziennie w ciągu 5–10 dni.

### **IMPORT-Low Trial**

W 2006 r. rozpoczęto badanie kliniczne IMPORT, które ma na celu porównanie wyników napromieniania całej piersi do dawki 40 Gy w 15 frakcjach z częściową radioterapią po

zabiegu oszczędzającym do tej samej dawki. Drugie ramię badania porównuje natomiast skuteczność radioterapii ograniczonej do łoży po guzie do dawki 40 Gy w 15 frakcjach z napromienianiem całej piersi do dawki 36 Gy w 15 frakcjach w aspekcie odsetka wznów miejscowych, efektu kosmetycznego i całkowitego przeżycia. PTV wyznacza się przez dodanie 15 mm marginesu tkanek zdrowych do CTV oraz dodatkowego marginesu 10 mm, uwzględniającego ruchomość oddechową i ryzyko błędu.

### **RAPID i IRMA Trial**

RAPID oznacza randomizowany trial APBI, IRMA — *Innovazioni nella Radioterapia Della MAmella*. Badania te

rozpoczęto w 2006 i 2007 roku. W obu porównuje się wyniki radioterapii całej piersi z konformalną radioterapią 3D okolicy łoża po guzie. W badaniu IRMA PTV jest definiowane poprzez dodanie 5 mm zdrowych tkanek do CTV obejmującego PTV + 15 mm. Dawka zadana na target wynosi w tym badaniu 38,5 Gy w 10 frakcjach (2 fr./dz.) przez 5–8 dni w RAPID i 5 kolejnych dni w IRMA. Uzasadnienie dla tych badań jest podobne jak w innych badaniach z wyjątkiem TARGIT A.

### **ELIOT**

Badanie Eliot bazuje na definicji powstania lokalnej wznowy opisywanej w dwóch wcześniejszych badaniach klinicznych: Milan III Trial i Milan I Trial. Wyniki tych dwóch badań sugerują, że radioterapia całej piersi nie jest konieczna, ponieważ większość wznów raka występuje w pobliżu guza pierwotnego, ponadto radioterapia nie zapobiega nawrotom w innym kwadrancie, gdzie często powstają też nowe ogniska. W tym trialu stosuje się radioterapię śródoperacyjną z użyciem przyspieszacza liniowego Novac7 (elektrony 4–10 MeV) lub Mobetron (ryc. 6), generującego wiązkę elektronów o mocy 4–12 MeV. Dawka promieniowania zadana na izodozę 90% znajdującą się w odległości 1,5–3 cm od powierzchni aplikatora wynosi 21 Gy.

### **TARGIT A**

Jest to radioterapia śródoperacyjna z zastosowaniem urządzenia generującego wiązkę promieni Roentgena o niskiej energii 50 kV. Polega na podaniu 1 frakcji w dawce 20 Gy zadanej w odległości 2 mm od powierzchni aplikatora. Na sali operacyjnej po kwadrantektomii odbywa się założenie sferycznego aplikatora, którego rozmiar waha się od 1,5–5 cm w zależności od wielkości usuniętego kwadrantu (ryc. 7). Napromienianie trwa 20–25 min.

W badaniu TARGIT A zauważa się zupełnie inny model powstawania wznów miejscowych (IBTR) na podstawie obserwacji klinicznych i patologicznych. Tu również podkreśla



**Rycina 6.** Mobetron — aparat do radioterapii śródoperacyjnej za pomocą elektronów (do 12 MeV)

się, że IBTR występuje u ponad 90% pacjentów w miejscu pierwotnego guza niezależnie od marginesów chirurgicznych wycięcia i WBRT. Patologiczne badania 30 próbek od kobiet po mastektomii kwalifikujących się do leczenia oszczędzającego ujawniły nowotwór wieloogniskowy w 19 próbkach, w 15 z nich ogniska znajdowały się poza kwadrantem pierwotnej lokalizacji guza. Badacze sugerują brak wyraźnego wpływu marginesu chirurgicznego na ryzyko wystąpienia IBTR po radioterapii. Częstość wznowy miejscowej w miejscu pierwotnego guza, częsta obecność zmian wielośrodkowych w innych kwadrantach



**Rycina 7.** IORT — przewoźny aparat do radioterapii śródoperacyjnej, źródło — prom. rtg 50 kV



**Tabela VII.** Triale — dane zebrane [29]

Trial	PTV	Technika	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia
ELIOT	łoża + 10–30 mm	elektrony	21 Gy	2000
TARGIT A	2 mm pod łożą	50 kV	20 Gy	2000
GEC-ESTRO	łoża + 20–30 mm	Ir <sup>192</sup>	32 Gy/8 fx/2 × dz. HDR 30,3 Gy/7 fx/2 × dz. HDR 50 Gy/0,6–0,8 co 1 h PDR	2004
RTOG 0413	1. łoża + 15 mm BT 2. + 10 mm 3DCRT 3. balon + 10 mm MammoSite	Ir <sup>192</sup> /fotony	1/3. 34 Gy/10 fx/2 × dz. BT/MammoSite 2. 38,5 Gy/10 fx/2 × dz. 3DCRT 50–50,4 Gy ± 10–16,6 Gy WBRT (ramię kontrolne)	2005
RAPID	N/A	fotony	38,5 Gy/1 fx/2 × dz./5–8 dni	2006
IRMA	GTV + 15 + 5 mm	fotony	38,5 Gy/1 fx/2 × dz./5 dni	2007
IMPORT Low	6 klipsów + 15 + 10 mm	fotony	40 Gy/15 fx/2,66 Gy WBRT lub PBRT 36/40 Gy/15 fx WBRT/PBPTV	2006

N/A — brak danych

**Tabela VIII.** Wyniki kliniczne brachyterapii śródtkankowej z okresem obserwacji ponad 5 lat [30]

Autor	Liczba chorych	Okres obserwacji (lata)	Technika	Schemat, dawki, liczba frakcji	Dawka całkowita (Gy)	Odsetek wznów miejscowych	Efekt kosmetyczny dobry/bardzo dobry
Strnad i wsp. [46]	274	5,25	PDR/HDR	PDR = 0,6 Gy/h HDR = 4 Gy × 8	PDR = 50 Gy HDR = 32 Gy	2,9%	90%
Antonucci i wsp. [45]	199	9,6	LDR/HDR	LDR 0,52 Gy/h × 96 h HDR = 4 Gy × 8 HDR = 3,4 Gy × 10	LDR = 50 Gy HDR = 32 Gy HDR = 34 Gy	5%	99%
Johansson i wsp. [47]	50	7,2	PDR	50 Gy/5 dni	50 Gy	4%	56%
Arthur i wsp. [48]	99	7	LDR/HDR	LDR = 3,5–5 dni HDR = 3,4 Gy × 10	45 Gy (LDR) 34 Gy (HDR)	4%	N/A
Polgar i wsp. [49]	128	6,8	HDR	5,2 Gy × 7	36,4 Gy	4,7%	77%
King i wsp. [50]	51	6,25	LDR/HDR	LDR = 4 dni HDR = 4 Gy × 8	45 Gy (LDR) 32 Gy (HDR)	3,9%	75%
Otto i wsp. [51]	274	5,25	PDR/HDR	PDR 5 dni, 0,6 Gy/h HDR = 4 Gy × 8	49,8 Gy (PDR) 32 Gy (HDR)	2,9%	92%
Polgar i wsp. [44]	45	11,1	HDR	4,33 Gy × 7 5,2 Gy × 7	30,3 Gy 36,4 Gy	4,4%	78%

LR — wznowa miejscowa, HDR — wysoka moc dawki, LDR — niska moc dawki, PDR — brachyterapia pulsacyjna, N/A — brak danych

i stałe zmniejszenie ryzyka IBTR po radioterapii, niezależnie od szerokości marginesu chirurgicznego, doprowadziły do następujących hipotez: (1) wielośrodkowe ogniska raka pozostają uśpione i nie są ogólnie odpowiedzialne za IBTR, (2) IBTR jest wynikiem niestabilności genetycznej w morfolologicznie normalnych komórkach przylegających do guza lub powstaje z przerzutów powstałych z krążących komórek nowotworowych w dobrze unaczynionych ogniskach i (3) radioterapia wpływa na hamowanie wzrostu genetycznie niestabilnych komórek wokół guza pierwotnego oraz zmniejsza potencjał nowotworzenia i wzrostu normalnych komórek. Dlatego też proponuje się ograniczenie radiote-

rapii do obszaru pierwotnej lokalizacji guza, gdzie mogą znajdować się genetycznie niestabilne normalne komórki.

Zestawienie zbiorcze obecnie prowadzonych randomizowanych badań przedstawiono w tabeli VII [29].

### Wyniki leczenia

Zebrane wyniki leczenia poszczególnymi technikami przedstawiono w tabelach.

W tabeli VIII sumarycznie przedstawiono wyniki brachyterapii śródtkankowej, w tabeli IX przy użyciu aplikatorów balonowych, w tabeli X przy użyciu technik EBRT, w tabeli XI — przy użyciu IORT.

**Tabela IX.** Brachyterapia przy użyciu balonów — wyniki [30]

Instytut/ośrodek	Schemat frakcjonowania	Liczba pacjentów	Czas obserwacji	Kryteria włączenia, definicja targetu	Wznowy (ipsilateralne)
American Society of Breast Surgeons, MammoSite Breast Brachytherapy Trial [52–57]	34 Gy/10 fr/ /5 dni	1255	2,5 roku	> 45 lat, T < 2 cm, N0, margines chirurgiczny (-), tylko rak przewodowy, szerokość — przekrój min. 3 cm, bez EIC, aplikacja < 10 tygodni od operacji	2 lata — 1,11%, 3 lata — 1,79%
Texas Cancer Clinic San Antonio [58]	34 Gy/ 10 fr/ /5–7 dni	67	1,1 roku	> 45 lat, T < 3 cm, N0, margines chirurgiczny (-)	N/A
Kaiser Permanente Los Angeles Medical Center [59, 60]	34 Gy/ 10 fr/ /5–7 dni	51	1,3 lata	> 45 lat, T < 2 cm, N0, margines chirurgiczny (-), tylko rak przewodowy	0
Rush University Medical Center, Chicago [61, 62]	34 Gy/ 10 fr/ /5–7 dni	78	2,2 lata	> 45 lat, T < 3 cm, N0, margines chirurgiczny (-)	7,1%
Medical University of South Carolina [63]	32 Gy/ 10 fr/ /5–7 dni	37 (7 z DCIS)	0,5 roku	każdy wiek, pTis–pT2N1, margines chirurgiczny (-)	N/A
Tufts New England [64, 65]	34 Gy/ 10 fr/ /5–7 dni	38	1,4 roku	każdy wiek T < 3 cm, tylko rak przewodowy lub DCIS, N0, margines chirurgiczny (-) > 1 mm	N/A
European MammoSite trial [66, 67]	34 Gy/ 10 fr/ /5–7 dni	28	1,2 roku	> 60 lat, T < 2 cm, tylko rak przewodowy, margines pow. 5 mm, ER (+), odległość od powierzchni balonu > 7 mm, bez EIC	0

EIC — rozległy rak wewnątrzprzewodowy, DCIS — rak przewodowy *in situ*, ER — receptor estrogenowy, N/A — brak danych

**Tabela X.** APBI przy użyciu 3D EBRT [30]

Autor	Liczba chorych	Okres obserwacji (miesiące)	Schemat frakcjonacji	Odsetek wznów miejscowych	Efekt kosmetyczny dobry/bardzo dobry
Vicini i wsp. [68]	52	54	3,85 Gy × 10	6%	N/A
Vicini i wsp. [69]	91	24	3,85 Gy × 10	0%	90%
Chen i wsp. [70]	94	51	3,85 Gy × 10	1,1%	89%
Taghian i wsp. [71]	99	36	3,2 Gy × 4	2%	97%
Formenti i wsp. [72]	10	36 (minimum)	5,0; 5,5; 6,0 Gy × 5 (10 dni)	0%	100%
Formenti i wsp. [73]	47	18	6,0 Gy × 5 (10 dni)	0%	N/A
Magee i wsp. [74]	353	96 (średnio)	5,0–5,31 Gy × 8 (10 dni)	25%	N/A
Leonard i wsp. [75]	55	34 (średnio)	3,85 Gy × 10	0%	N/A
Hepel i wsp. [76]	60	15	3,85 Gy × 10	n/a	81,7%
Jagsi i wsp. [77]	34	> 24	3,85 Gy × 10	n/a	79,5%

N/A — brak danych

**Tabela XI.** APBI — wyniki IORT [30]

Autor	Liczba pacjentek	Średni okres obserwacji (miesiące)	Technika	Odsetek wznów miejscowych	Efekt kosmetyczny dobry/bardzo dobry
Lemanski i wsp. [78]	42	30	Electrony	4,8%	100%
Veronesi i wsp. [79]	590	20	Electrony	0,5%	N/A
Mussari i wsp. [80]	47	48	Electrony	0%	92%
Vaidya i wsp. [81]	25	24	Fotony	0%	N/A
Vaidya i wsp. [82]	854	48	Fotony	1,2%	N/A

N/A — brak danych

## Podsumowanie

Na podstawie dostępnych wyników z prospektywnych badań klinicznych, gdzie uzyskano doskonałe wyniki w wybranych grupach chorych, wydaje się uzasadnione stosowanie APBI poza badaniami klinicznymi w wybranej grupie chorych. Utrzymane muszą być surowe kryteria selekcji pacjentów z grupy wczesnego raka piersi (*low-risk*) oraz systematycznie stosowane procedury kontroli jakości (QA). Te zalecenia mogą być wskazówką dla lekarzy i pacjentów przed wyborem techniki APBI. Dalsze badania kliniczne trwają i koncentrują się na kontrowersyjnych kwestiach radioterapii wczesnego stadium raka piersi.

**Dr hab. n. med. Janusz Skowronek**

Zakład Brachyterapii

Wielkopolskie Centrum Onkologii

ul. Garbary 15, 61-866 Poznań

e-mail: janusz.skowronek@wco.pl

Otrzymało: 9 lipca 2012 r.

Przyjęto do druku: 25 września 2012 r.

## Piśmiennictwo

1. Jassem J (red). *Rak sutka*. Warszawa: Springer-PWN; 1998.
2. Clarke DH, Vicini F, Jacobs H i wsp. High dose rate brachytherapy for breast cancer. W: Nag S (red.). *High dose rate brachytherapy: A textbook*. Armonk, NY: Futura Publishing Company, Inc. 1994: 321–329.
3. Gerbaulet A, Potter R, Mazon J-J i wsp. (red.) *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy*. ESTRO, Bruksela 2002.
4. Sauer G, Strnad V, Kurzeder C i wsp. Partial Breast Irradiation after Breast-Conserving Surgery. *Strahlenther Onkol* 2005; 181: 1–8.
5. Makarewicz R (red.). *Brachyterapia HDR*. Gdańsk: Via Medica; 2004.
6. Polgar C, Major T, Somogyi A i wsp. Sole brachytherapy after breast conserving surgery: 4-years results of a pilot study and initial findings of a randomised Phase III trial.(abstract). *Radiother Oncol* 2000; 55 (suppl. 1): 31.
7. Vicini F, Kini VR, Chen P. Brachytherapy of the tumour bed alone after lumpectomy in selected patients with early stage breast cancer treated with breast conserving therapy. *J Surg Oncol* 1999; 70: 30–40.
8. Kuske RR, Bolton JS, Mc Kinnon MP i wsp. 6.5-year results of a prospective phase II trial of wide volume brachytherapy as the sole method of breast irradiation in T1s, T1, T2, No1 breast cancer. (abstract) *Radiother Oncol* 2000; 55 (suppl.1): 2.
9. Johansson B, Kallson L, Liljegren G i wsp. PDR brachytherapy as the sole adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery of T1-T2 breast cancer (abstract) In: Program&Abstracts. *10<sup>th</sup> International Brachytherapy Conference Madrid, Nucletron* 2000; 127.
10. Niwińska A. Postępy w radioterapii: napromienianie części gruczołu piersiowego (Partial Breast Irradiation PBI) u chorych na raka piersi po operacji oszczędzającej. *Nowotwory* 2003; 6: 643–647.
11. Mannino M, Yarnold J. Accelerated partial breast irradiation trials: Diversity in rationale and design. *Radiother Oncol* 2009; 91: 16–22.
12. Fisher ER, Sass R, Fisher B i wsp. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6). II. Relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer* 1986; 57: 1717–1724.
13. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J i wsp. 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2326–2333.
14. Clark RM, Whelan T, Levine M i wsp. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1659–1664.
15. Veronesi U, Marubini E, Mariani L i wsp. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001; 12: 997–1003.
16. Malmstrom P, Holmberg L, Anderson H i wsp. Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer: a randomised clinical trial in a population with access to public mammography screening. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1690–1697.
17. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H i wsp. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989; 63: 1912–1917.
18. Freedman GM, Anderson PR, Hanlon AL i wsp. Pattern of local recurrence after conservative surgery and whole-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1328–1336.
19. Krauss DJ, Kestin LL, Mitchell C i wsp. Changes in temporal patterns of local failure after breast-conserving therapy and their prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 731–740.
20. Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M i wsp. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 19–27.
21. Fisher B, Anderson S, Bryant J i wsp. 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.
22. Forrest AP, Stewart HJ, Everington D i wsp. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. Scottish Cancer Trials Breast Group. *Lancet* 1996; 348: 708–713.
23. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ i wsp. 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. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4141–4149.
24. Winzer KJ, Sauer R, Sauerbrei W i wsp. Radiation therapy after breast-conserving surgery; first results of a randomised clinical trial in patients with low risk of recurrence. *Eur J Cancer* 2004; 40: 998–1005.
25. Potter R, Gnani M, Kwasny W i wsp. Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 334–40.
26. Resch A, Fellner C, Mock U i wsp. Locally recurrent breast cancer: pulse dose rate brachytherapy for repeat irradiation following lumpectomy a second chance to preserve the breast. *Radiology* 2002; 225: 713–718.
27. Sauer G, Strnad V, Kurzeder C i wsp. Partial Breast Irradiation after Breast-Conserving Surgery. *Strahlenther Onkol* 2005; 181: 1–8.
28. Weed DW, Edmundson GK, Vicini FA i wsp. Accelerated partial breast irradiation: A dosimetric comparison of three different techniques. *Brachytherapy* 2005; 4: 121–129.
29. Offersen BV, Overgaard M, Kroman N i wsp. Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy of early breast carcinoma: A systematic review. *Radiother Oncol* 2009; 90: 1–13.
30. Njeh CF, Saunders MW, Langton CM. Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A review of available techniques. *Radiation Oncology* 2010, 5: 90 doi:10.1186/1748-717X-5-90.
31. Strauss JB, Dickler A. Accelerated partial breast irradiation utilizing balloon brachytherapy techniques. Review of partial breast brachytherapy. *Radiother Oncol* 2009; 91: 157–165.
32. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R i wsp. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: Recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence. *Radiother Oncol* 2010; 94: 264–273.
33. Weed DW, Edmundson GK, Vicini FA i wsp. Accelerated partial breast irradiation: A dosimetric comparison of three different techniques. *Brachytherapy* 2005; 4: 121–129.
34. Dickler A, Kirk MC, Chu J i wsp. The MammoSite™ breast brachytherapy applicator: A review of technique and outcomes. *Brachytherapy* 2005; 4: 130–136.
35. Perera F, Chisela F, Engel M i wsp. Method of localisation and implantation of the lumpectomy cavity for high dose rate brachytherapy after conservative surgery for T1 and T2 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 4959–4966.
36. Kirk M, Hsi WC, Dickler A i wsp. Surface Optimization Technique for MAMMOSITE Breast Brachytherapy Applicator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 366–372.
37. Kini V. Balloon breast brachytherapy – Review of current data. *Brachytherapy* 2005; 4: 181–182.
38. Forszpaniak J. Balloon brachytherapy: how I do it. *Nowotwory* 2004; 1: 11–14.
39. Keisch M, Arthur DW. Current perspective on the MammoSite Radiation Therapy System — A balloon breast brachytherapy applicator. *Brachytherapy* 2005; 4: 177–180.
40. White J. MammoSite and accelerated partial breast irradiation: Rethinking one-size-fits-all breast irradiation after lumpectomy. *Brachytherapy* 2005; 4: 183–185.

41. Wazer DE, Kaufman S, Cuttino L i wsp. Accelerated partial breast irradiation: an analysis of variables associated with late toxicity and long-term cosmetic outcome after High-Dose-Rate interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 489–495.
42. De la Rochefordière A, Abner AL, Silver B i wsp. Are cosmetic results following conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer dependent on technique? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 925–917.
43. Sarin R. Partial-breast treatment for early breast cancer: emergence of a new paradigm. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2: 40–47.
44. Polgar C, Major T, Fodor J i wsp. Accelerated partial-breast irradiation using high-dose-rate interstitial brachytherapy: 12-year update of a prospective clinical study. *Radiother Oncol* 2010; 94: 274–279.
45. Antonucci JV, Wallace M, Goldstein NS i wsp. Differences in patterns of failure in patients treated with accelerated partial breast irradiation versus whole-breast irradiation: a matched-pair analysis with 10-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 447–452.
46. Strnad V, Hildebrandt G, Potter R i wsp. Accelerated Partial Breast Irradiation: 5-Year Results of the German-Austrian Multicenter Phase II Trial Using Interstitial Multicatheter Brachytherapy Alone After Breast-Conserving Surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 in press.
47. Johansson B, Karlsson L, Liljegren G i wsp. Pulsed dose rate brachytherapy as the sole adjuvant radiotherapy after breast-conserving surgery of T1-T2 breast cancer: first long time results from a clinical study. *Radiother Oncol* 2009; 90: 30–35.
48. Arthur DW, Winter K, Kuske RR i wsp. A Phase II trial of brachytherapy alone after lumpectomy for select breast cancer: tumor control and survival outcomes of RTOG 95-17. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 467–473.
49. Polgar C, Fodor J, Major T i wsp. Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma—5-year results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 694–702.
50. King TA, Bolton JS, Kuske RR i wsp. Long-term results of wide-field brachytherapy as the sole method of radiation therapy after segmental mastectomy for T1s,1,2 breast cancer. *Am J Surg* 2000; 180: 299–304.
51. Ott OJ, Hildebrandt G, Potter R i wsp. Accelerated partial breast irradiation with multi-catheter brachytherapy: Local control, side effects and cosmetic outcome for 274 patients. Results of the German-Austrian multi-centre trial. *Radiother Oncol* 2007; 82: 281–286.
52. Keisch M, Vicini F, Kuske RR i wsp. Initial clinical experience with the MammoSite breast brachytherapy applicator in women with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 289–293.
53. Chao KK, Vicini FA, Wallace M i wsp. Analysis of treatment efficacy, cosmesis, and toxicity using the MammoSite breast brachytherapy catheter to deliver accelerated partial-breast irradiation: the William Beaumont hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 32–40.
54. Zannis V, Beitsch P, Vicini F i wsp. Descriptions and outcomes of insertion techniques of a breast brachytherapy balloon catheter in 1403 patients enrolled in the American Society of Breast Surgeons MammoSite breast brachytherapy registry trial. *Am J Surg* 2005; 190: 530–538.
55. Richards GM, Berson AM, Rescigno J i wsp. Acute toxicity of high-dose-rate intracavitary brachytherapy with the MammoSite applicator in patients with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 739–746.
56. Vicini F, Beitsch P, Quiet C i wsp. Three-year analysis of treatment efficacy, cosmesis, and toxicity by the American society of breast surgeons MammoSite breast brachytherapy registry trial in patients treated with accelerated partial breast irradiation (APBI). *Cancer* 2008; 112: 758–766.
57. Vicini FA, Beitsch PD, Quiet CA i wsp. First analysis of patient demographics, technical reproducibility, cosmesis and early toxicity: results of the American society of surgeons MammoSite breast brachytherapy registry trial. *Cancer* 2005; 104: 1138–1148.
58. Sadeghi A, Prestidge B, Lee J i wsp. Evaluation of the surface radiation dose and dose gradient in early stage breast cancer using high-dose-rate brachytherapy MammoSite applicator. *Brachytherapy* 2006; 5: 230–234.
59. Difronzo LA, Tsai PI, Hwang JM i wsp. Breast conserving surgery and accelerated partial breast irradiation using the MammoSite system: initial clinical experience. *Arch Surg* 2005; 140: 787–794.
60. Tsai PI, Ryan M, Meek K i wsp. Accelerated partial breast irradiation using the MammoSite device: early technical experience and short-term clinical follow-up. *Am Surg* 2006; 72: 929–934.
61. Chen S, Dickler A, Kirk M i wsp. Patterns of failure after MammoSite brachytherapy partial breast irradiation: a detailed analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 25–31.
62. Dickler A, Kirk MC, Choo J i wsp. Cosmetic outcome and incidence of infection with the MammoSite breast brachytherapy applicator. *Breast J* 2005; 11: 306–310.
63. Harper JL, Jenrette JM, Vanek KN i wsp. Acute complications of MammoSite brachytherapy: a single institution's initial clinical experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 169–174.
64. Shah NM, Tenenholz T, Arthur D i wsp. MammoSite and interstitial brachytherapy for accelerated partial breast irradiation: factors that affect toxicity and cosmesis. *Cancer* 2004; 101: 727–734.
65. Evans SB, Kaufman SA, Price LL i wsp. Persistent seroma after intraoperative placement of MammoSite for accelerated partial breast irradiation: incidence, pathologic anatomy, and contributing actors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 333–339.
66. Niehoff P, Polgar C, Ostertag H i wsp. Clinical experience with the MammoSite radiation therapy system for brachytherapy of breast cancer: results from an international phase II trial. *Radiother Oncol* 2006; 79: 316–320.
67. Niehoff P, Ballardini B, Polgar C i wsp. Early European experience with the MammoSite radiation therapy system for partial breast brachytherapy following breast conservation operation in lowrisk breast cancer. *Breast* 2006; 15: 319–325.
68. Vicini F, Winter K, Wong J i wsp. Initial Efficacy Results of RTOG 0319: Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy (3D-CRT) Confined to the Region of the Lumpectomy Cavity for Stage I/II Breast Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 1120–1127.
69. Vicini FA, Chen P, Wallace M i wsp. Interim cosmetic results and toxicity using 3d conformal external beam radiotherapy to deliver accelerated partial breast irradiation in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 1124–1130.
70. Chen PY, Wallace M, Mitchell C i wsp. Four-year efficacy, cosmesis, and toxicity using three-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 991–997.
71. Taghian AG, El-Din MA, Smith BL i wsp. Interim results of a phase I/II trial of 3D-conformal external beam accelerated partial breast irradiation in patients with early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: S4–S4.
72. Formenti SC, Rosenstein B, Skinner KA i wsp. T1 stage breast cancer: adjuvant hypofractionated conformal radiation therapy to tumor bed in selected postmenopausal breast cancer patients — pilot feasibility study. *Radiology* 2002; 222: 171–178.
73. Formenti SC, Truong MT, Goldberg JD i wsp. Prone accelerated partial breast irradiation after breastconserving surgery: preliminary clinical results and dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 493–504.
74. Magee B, Swindell R, Harris M i wsp. Prognostic factors for breast recurrence after conservative breast surgery and radiotherapy: results from a randomised trial. *Radiother Oncol* 1996; 39: 223–227.
75. Leonard CE, Carter D, Howell K i wsp. A prospective trial of accelerated partial breast intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: S152–S152.
76. Hepel JT, Tokita M, MacAusland SG i wsp. Toxicity of three-dimensional conformal radiotherapy for accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 1290–1296.
77. Jagsi R, Ben-David MA, Moran JM i wsp. Unacceptable cosmesis in a protocol investigating intensity-modulated radiotherapy with active breathing control for accelerated partial-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 71–78.
78. Lemanski C, Azria D, Gourgon-Bourgade S i wsp. Intraoperative radiotherapy in early-stage breast cancer: results of the montpellier phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 698–703.
79. Veronesi U, Orecchia R, Luini A i wsp. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery: experience with 590 cases. *Ann Surg* 2005; 242: 101–106.
80. Mussari S, Sabino Della Sala W, Busana L i wsp. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast cancer. First report on late toxicity and cosmetic results from a single-institution experience. *Strahlenther Onkol* 2006; 182: 589–595.
81. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS i wsp. Targeted intra-operative radiotherapy (Target): an innovative method of treatment for early breast cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 1075–1080.
82. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS i wsp. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 91–102.