

Akcelerovaná rádioterapia časti prsníka

MUDr. Pavol Lukačko, MUDr. Alžbeta Molnárová, Mgr. Jozef Grežďo

Klinika radiačnej onkológie OÚSA a SZÚ Bratislava

Akcelerovaná rádioterapia časti prsníka (APBI) je metóda pooperačného ožiarenia karcinómu prsníka, pri ktorej nie je ožiarené celé tkanivo prsníka, ale len oblasť najvyššieho rizika lokálnej recidívy – lôžko tumoru s bezprostredným okolím. Táto metóda ožiarenia sa stáva dôležitou súčasťou prsník zachovávajúceho prístupu v liečbe karcinómu prsníka. Článok sa zaoberá dôvodmi indikácie takéhoto ožiarenia, jednotlivými metódami a ich liečebnými výsledkami.

Kľúčové slová: karcinóm prsníka, akcelerované ožiarenie časti prsníka, intersticiálna multikatérová brachyterapia.

Accelerated partial breast irradiation

Accelerated partial breast irradiation (APBI) is an approach that treats only the place of highest risk of local recurrence – lumpectomy bed plus adjacent margin, rather than the whole breast. This method of adjuvant treatment is becoming important component of the breast conserving management in mammary cancer. This paper deals with reasons for APBI, different methods and clinical outcome.

Key words: breast cancer, accelerated partial breast irradiation, multicatheter interstitial breast brachytherapy.

Úvod

Pooperačná rádioterapia po konzervatívnom chirurgickom výkone sa už mnohé roky považuje za štandardnú súčasť prsník zachovávajúcej liečby. Štúdie z 80. rokov 20. storočia a následne aj systematické hodnotenie EBCCTCG skupiny (1) potvrdili, že ožiarenie celého prsníka (WBI – whole breast irradiation) vedie pri invazívnych a časti intraduktálnych karcinómov nielen k zníženiu rizika lokálnej recidívy, ale aj k predĺženiu prežívania. Následné štúdie potvrdili, že pridanie ožiarenia na oblasť lôžka po operácii tumoru (boost) k ožiareniu celého prsníka (WBI) u mladších pacientok štatisticky významne znižuje riziko ipsilaterálnej lokálnej recidívy a má len mierny negatívny vplyv na kozmetický efekt (2).

V USA približne 20 % pacientok po konzervatívnom chirurgickom zákroku následne neabsolvuje navrhnuté pooperačné ožarovanie prsníka (3). Najčastejším dôvodom býva proťahovaný celkový čas ožarovania konvenčne frakcionovanej rádioterapie WBI (5 – 6 týždňov) a aj veľká vzdialenosť k onkologickému centru. Tieto pacientky sa vystavujú približne 3-násobne vyššiemu riziku vzniku lokálnej recidívy v porovnaní s pacientkami podstupujúcimi WBI (1).

Akcelerované parciálne ožiarenie prsníka (APBI – accelerated partial breast irradiation) predstavuje alternatívu ku klasickému ožiareniu WBI (whole breast irradiation), kedy po prsník zachovávajúcej operácii sa počas skráteného celkového času ožiarenia (približne 1 týždeň) ožiari vysokou dávkou na frakciu len lôžko tumoru s bezpečnostným lemom.

Histopatologické základy APBI

Okrem logistickej výhody APBI (skrátenie celkového času liečby) existuje pre APBI aj dôvod na úrovni histopatológie. Vicini et al. (5) doká-

zali, že pre tumory, ktoré spĺňali kritériá na negatívnosť mikroskopického okraja (no tumor on ink, NSABP) bolo prípadné rezíduum ochorenia v 90 % lokalizované do 1 cm od pôvodnej kavity po lumpektómii. V inej štúdií (6) malo z celkového počtu pacientok (n = 1 598) lokálnu recidívu 179 pacientok a v 79 % prípadov bola lokálna recidíva v blízkom kontakte s lôžkom pôvodného tumoru. Mnohé ďalšie štúdie skúmajúce miesto ipsilaterálnych lokálnych recidív (IBLR – ipsilateral breast local recurrence) tento nález potvrdili, pričom výskyt lokálnych recidív mimo okolia pôvodného tumoru opísali do 4 %. Výskyt lokálnych recidív v bezprostrednej blízkosti pôvodného nálezu však nie je univerzálnym nálezom. V štúdií EORTC 22881 (WBI +/- boost nasledované po prsník zachovávajúcej chirurgii) až 29 % všetkých lokálnych recidív bolo lokalizovaných mimo pôvodného výskytu primárneho tumoru a 13 % z nich bolo difúzných. Otázkou ostáva, či tieto vzdialené lokálne recidívy predstavujú „naozajstné“ lokálne recidívy alebo de novo nálezy. Molekulárny pôvod lokálnych recidív s využitím PCR metodiky (sledovanie alterácií tumor supresorových génov) sledovali McGrath et al. (7) a len 44 % lokálnych recidív v ipsilaterálnom prsníku bolo molekulárne asociovaných s primárnym tumorom. Teda významne menšia časť lokálnych recidív v inom kvadrante predstavuje naozajstnú IBLR.

Aj keď bolo dokázané, že riziko IBLR v inom kvadrante je vyššie po APBI v porovnaní s WBI, toto zvýšenie rizika je veľmi malé. V posledných rokoch sa totiž dokázal celkovo až 4-násobne nižší výskyt lokálnych recidív (8), ktorý rezultuje pravdepodobne zo štandardizácie chirurgických techník (vyšší výskyt negativity resekcčných okrajov), častejšieho použitia systémovej liečby a aj pokrokom v radiač-

Onkológia (Bratisl.), 2013; roč. 8(5): 293–296

nej liečbe. Pokiaľ nie sú k dispozícii vyzreté údaje z APBI štúdií, je rozumné držať sa názoru, že primárny benefit pooperačného ožiarenia celého prsníka je v znížení výskytu IBLR v lôžku tumoru a nie v znížení výskytu de novo tumorov ipsilaterálneho prsníka.

Techniky APBI

Techniky APBI možno rozdeliť vzhľadom na primárny chirurgický zákrok na intraoperačné a pooperačné.

Intraoperačné techniky:

- ožarovanie fotónmi
- ožarovanie elektrónmi
- elektronická brachyterapia

pooperačné techniky:

- multikatérová intersticiálna brachyterapia
- intrakavitárna brachyterapia s využitím komerčných aplikátorov (balón, katétre)
- externá rádioterapia 3-D CRT alebo IMRT, protóny

Intraoperačná APBI sa využíva hlavne v európskych centrách. Výhodou týchto techník je priama vizualizácia lôžka tumoru pri primárnom chirurgickom výkone. Medzi ďalšie potenciálne výhody patria: liečba reziduálnych nádorových buniek pred nastolením hypoxie, ktorá nastáva v okolí jazvy po chirurgickom výkone a nižšia šanca na akceleráciu repopulácie nádorových buniek spôsobenej chirurgickým výkonom. V štúdií ELIOT (9) používajú pre APBI elektrónový zväzok (obrázok 1). V čase primárneho chirurgického zákroku na operačnej sále sa po odstránení tumoru z prsníka do operačnej kavity umiestni kolimátor a tkanivo v okolí lôžka sa ožiari jednorazovo elektrónovým poľom (4 – 10 MeV) dávkou 21 Gy (normalizácia na 90 % izodózu). Ožiarenie bežne trvá menej ako 5 minút. V štúdií TARGIT (10)

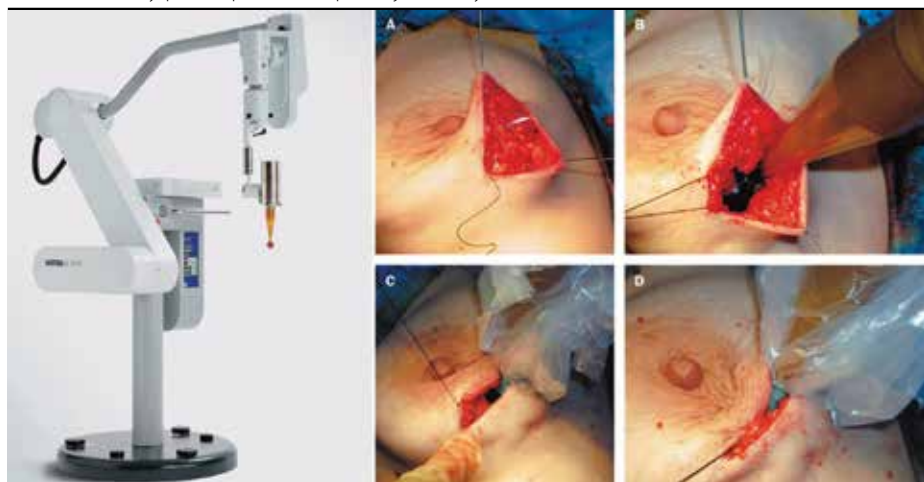
Obrázok 1. Intraoperačná APBI elektrónmi (Novac 7 systém), prístroj samotný, detail na zavedený kolimátor do lokality operačného lôžka



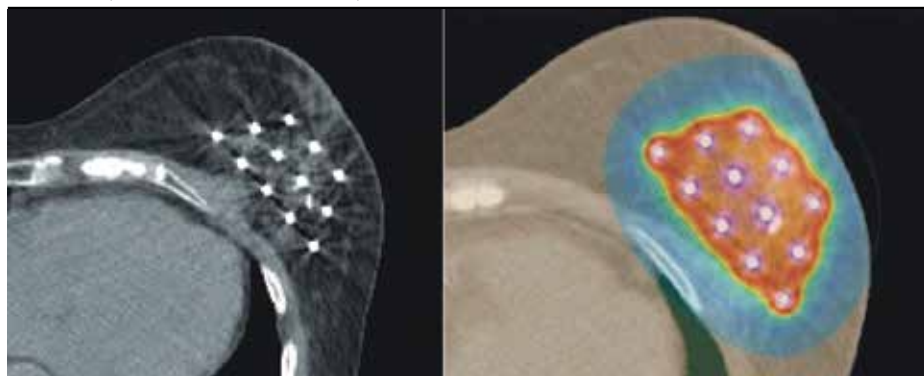
sa na ožiarenie používa prístroj generujúci 50 kV fotónové žiarenie (Intrabeam, obrázok 2). Po odstránení tumoru sa do operačnej kavity zavádza sterilný sférický aplikátor, cez ktorý sa ožiarí kavitá po lumpektómii v priebehu približne 20 – 30 minút jednorazovou dávkou 20 Gy. Na ochranu srdca pri ľavostranných nádoroch sa pod aplikátor (na musculus pectoralis) nakladá tieniaci disk. Ožiarenie technikou Intrabeam celkovo predĺži čas operačného výkonu asi o 60 minút, ožiarenie elektrónmi asi o 20 minút. Obe techniky intraoperačnej APBI vyžadujú ožarovacie zariadenie na operačnej sále a prevádzka musí spĺňať požiadavky radiačnej hygieny. Nevýhodou intraoperačných techník je, že v čase chirurgického výkonu, a teda aj ožiarenia, nie je známy definitívny výsledok histopatológie (resekčné okraje, prognostické faktory). V štúdiu TARGIT zaznamenali 15 % pacientok, ktoré na základe definitívneho histologického nálezu nespĺňali indikačné kritériá na APBI. Tieto pacientky následne pokračovali v liečbe štandardným WBI (perioperačne aplikovaná dávka sa považovala za boost).

Najviac klinických skúseností z techník APBI a najdlhšie sledovanie pacientok po liečbe má technika **intersticiálnej multikatérovej brachyterapie**. Pri tejto technike sa počas krátkodobej celkovej anestézie (približne 15 – 30 minút)

Obrázok 2. Intraoperačná APBI fotónmi (Intrabeam system), postup zavedenia sférického aplikátora do oblasti kavity po lumpektómii a prístroj samotný



Obrázok 3. Multikatérová intersticiálna APBI, afterloadingové katétre zavedené do miesta lôžka tumoru (klip) a dávková distribúcia implantácie na CT reze



zavedú do lokality lôžka tumoru afterloadingové katétre (ihly alebo plastové katétre). Počet a geometria zavedených katérov musí nutne rešpektovať veľkosť a tvar primárneho tumoru (respektíve lôžka tumoru po BCS) a, samozrejme, dozimetrické základy intersticiálnej brachyterapie. Všeobecne sú katétre zavedené navzájom rovnobežne v niekoľkých rovinách (vo vzájomných vzdialenostiach 10 – 15 mm) tak, aby zabezpečili adekvátne pokrytie cieľového objemu a dostatočnú dávkovú homogenitu. Implantácie väčšinou pozostávajú z 15 – 20 aplikovaných ihli/katérov v 3 – 4 rovinách. Dnešným štandardom v príprave tejto liečby je 3-D plánovanie na CT rezoch, ktoré umožňuje dobrú vizualizáciu implantácie a následnú optimalizáciu dávky žiarenia (obrázok 3). Väčšina pracovísk na svete dnes využíva HDR zdroje žiarenia (^{92}Ir), pričom najčastejším frakcionácnym režimom je 10 frakcií à 3,4 Gy podaných počas 5 dní (interval medzi frakciami počas jedného dňa je 6 hodín). Intersticiálna multikatérová brachyterapia je asi najviac flexibilnou technikou APBI a môže sa použiť bez ohľadu na veľkosť, tvar a umiestnenie lôžka tumoru v prsníku (11). Geometria implantácie môže byť prispôbená aj na nepravidelné tvary cieľového objemu pri dobrom potenciáli limitácie dávky

na kritické orgány (koža, rebrá). Navádzanie obrazom (image guidance) pri implantácii katérov do oblasti lôžka tumoru sa stalo bežným aj pri tejto metodike liečby s využitím stereotaktickej mamografie, USG a CT. Táto metodika predstavuje najzložitejšiu techniku APBI.

Brachyterapia využitím **balónových, respektíve kombinovaných aplikátorov (balón + katétre)** je oproti intersticiálnej multikatérovej BT podstatne jednoduchšia. Pri vývoji tejto metodiky bolo hlavným cieľom čo najviac sa priblížiť dávkovej distribúcii intersticiálnej implantácie, zjednodušiť zavedenie aplikátora a plánovanie.

Aplikátor typu MammoSite bol vyvinutý pre potreby klinickej štúdie (12) a následne bol schválený aj FDA (obrázok 4). V Spojených štátoch je to najčastejšia forma APBI, od svojho uvedenia v roku 2003 bolo s využitím tohto aplikátora liečených desaťtisíce žien. MammoSite je aplikátor tvaru balóna, ktorý v sebe obsahuje jeden alebo viaceré katétre pre HDR afterloading. Do lôžka tumoru môže byť zavedený v čase primárneho konzervatívneho chirurgického výkonu (otvorená technika) alebo pooperačne s využitím USG alebo CT navádzania (zatvorená technika). Bezprostredne po inzercii je balón naplnený tekutinou a kontrastnou látkou (niekoľko cm^3), aby

Obrázok 4. Aplikátor MammoSite

mohol byť dobre vizualizovaný na CT snímkach. Aby bolo možné využiť žiaduci efekt prudkého spádu dávky do okolia pri brachyterapii, je nutné, aby bol MammoSite aplikátor zavedený minimálne 7 mm pod povrchom kože, inak je dávka na koži neprimerane vysoká. Frakcionačný režim pri použití MammoSite je identický ako pri multikatérovej intersticiálnej brachyterapii, teda 10 frakcií à 3,4 Gy počas 5 dní. Relatívne vysoká popularita vyššie uvedeného aplikátora viedla viaceré firmy k vývoju podobne dizajnovaných systémov (Contura, SAVI, Axxent, ClearPath). Tieto obsahujú viaceré neparalelné katétre umožňujúce optimalizáciu dávky pri lepšom rešpektovaní dávky na okolité kritické orgány (koža, rebrá).

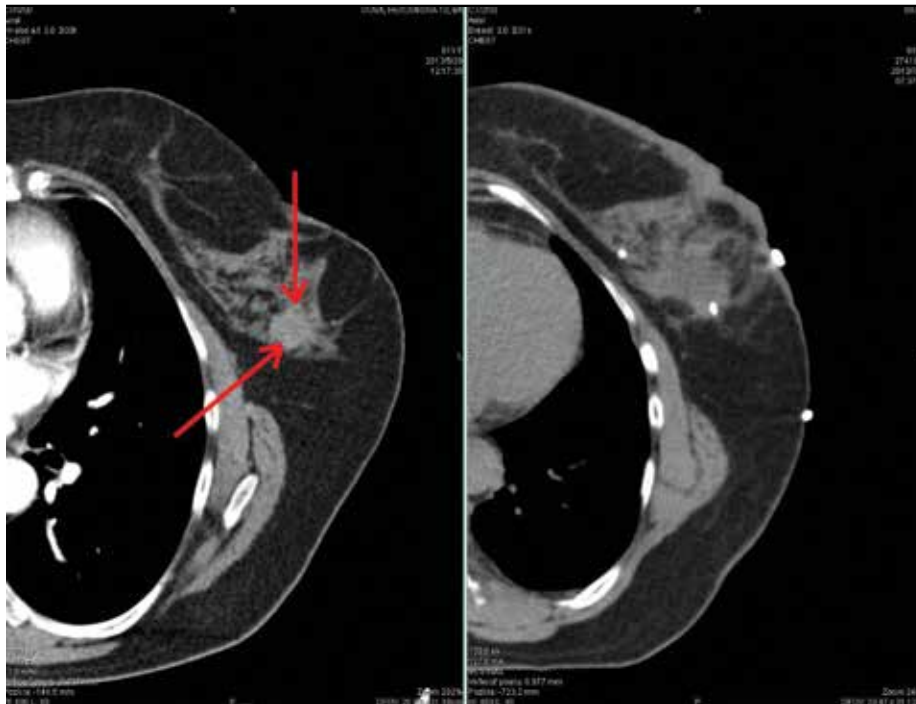
Neinvasívnu techniku APBI predstavuje **parciálne ožiarenie prsníka externou rádioterapiou** (EXRT). EXRT využíva štandardný lineárny urýchľovač (3-D konformná rádioterapia, IMRT) alebo prístroj na protónovú liečbu (protóny) na aplikáciu dávky žiarenia do oblasti lôžka tumoru s pridaním bezpečnostného lemu na kompenzáciu dýchacích pohybov a nepresností pri nastavení pacienta. Liečebná poloha pacientok je väčšinou supinačná a na dosiahnutie konformality je použitých niekoľko ožarovacích polí. Limitáciou použitia 3D konformnej rádioterapie môže byť vyššia dávka na kontralaterálny prsník, pľúca a srdce. Niektorí autori opisali použitie pronačnej polohy pri ožarovaní APBI. Poloha ožarovania na bruchu umožňuje vzdialenie oblasti lôžka tumoru od hrudnej steny a tým redukcii dávky na okolité kritické orgány (pľúca, srdce, kontralaterálny prsník).

Indikácie APBI

Mimo klinických štúdií sú indikáciou APBI pacientky s nízkorizikovým invazívnym alebo intraduktálnym karcinómom prsníka. Niekoľko odborných spoločností (ABS, ASBS, GEC ESTRO) publikovalo indikačné kritériá na túto liečbu (tabuľka 1 a 2). Aj keď sa odborné spoločnosti

Tabuľka 1. Odporúčania pre APBI amerických odborných spoločností

| ASBS (2008) | ABS (2003) |
|-----------------------------|-----------------------------|
| Vek ³ ≥ 45 rokov | Vek ³ ≥ 45 rokov |
| Histológia: IDC, DCIS | Unifokálny IDC |
| Veľkosť TU ≤ 3 cm | Veľkosť TU ≤ 3 cm |
| Okraje ³ ≥ 2 mm | No tumor on ink |
| pN0 | pN0 |

Obrázok 5. Lokalizácia pôvodného tumoru prsníka na CT reze (šípky) a korelujúca poloha titánových klipov vyznačujúcich lôžko tumoru u tej istej pacientky

v indikáciách úplne nezhodujú, väčšina autorov neodporúča štandardne indikovať túto liečbu pre pacientky s EIC (extenzívna intraduktálna komponenta), pN1 stavom, lobulárnym karcinómom a u pacientok mladších ako 50 rokov.

Definícia cieľového objemu APBI

Konsenzom odborných spoločností sa za cieľový objem APBI (CTV – clinical target volume) považuje lôžko po operácii tumoru s 10 – 15 mm lemom, ktoré je miestom najvyššieho rizika výskytu lokálnej rekurencie. Pri balónových aplikátoroch je cieľovým objemom na ožarovanie lem 10 mm okolo povrchu balóna. Keďže pri distenzii balónového aplikátora dochádza k napnutiu okolitého tkaniva prsníka, lem 10 mm distendovaného tkaniva okolo balóna predstavuje približne 20 mm lem okolo kavity po lumpektómii v pokojovom stave.

Cieľový objem pri intraoperačnej APBI elektrónmi a fotónmi je stanovený podobne ako pri brachyterapii, teda lem 10 mm okolo kavity po lumpektómii.

Tabuľka 2. Odporúčania spoločnosti GEC ESTRO pre APBI (Polgár a kol., 2010)

| Nízke riziko (dobrý kandidát na APBI) | Stredné riziko (možná indikácia APBI) | Vysoké riziko (APBI je kontraindikované) |
|--|--|---|
| Vek ³ ≥ 50 rokov | Vek 41 – 49 rokov | Vek ≤ 40 rokov |
| Unicentrický, unifokálny TU | | Multicentrický TU |
| Veľkosť TU ≤ 3 cm | | Veľkosť TU > 3 cm |
| Bez EIC, bez LVSI, nie lobulárny karcinóm | | LVSI alebo EIC |
| Okraje ³ ≥ 2 mm | Okraje < 2 mm | Positívne resekcčné okraje |
| pN0 | Menej ako 3 pozitívne LU | Viac ako 4 pozitívne axilárne LU alebo neznámy stav LU |

V anglickej štúdií IMPORT LOW, kde sa na APBI využívala 3-D konformná rádioterapia, je CTV stanovené komplexnejšie a viac sa zameriava na architektóniku pooperačných zmien v celom kvadrante prsníka. Rozloha chirurgického lôžka je podložená lokalitou peroperačne zavedených klipov a pooperačných zmien v tkanive prsníka vizualizovaná na CT snímkach, k lôžku sa pridáva lem 15 mm s výnimkou expanzie za hlbokú fasciu na hrudnej stene a 5 mm pod kožu prsníka.

Pri technikách externej rádioterapie (3-D CRT a IMRT) je nutné k objemu CTV ešte prirátat lem (väčšinou 10 mm), ktorý kompenzuje pohyb orgánov (napríklad dýchacie pohyby) a nepresnosti nastavenia pacientky pri liečbe.

Chirurgické aspekty APBI

Chirurg má kľúčovú úlohu v použití APBI, pretože sa ako prvý stretáva s potenciálnou kandidátkou na túto liečbu. Zlatým štandardom v prípade zvažovania APBI je peroperačné zavedenie titánových klipov vyznačujúcich kavitu

po konzervatívnom chirurgickom výkone pre karcinóm prsníka (obrázok 5), ktoré následne slúžia ako navigácia na implantáciu intersticiálnej multikatétrovej brachyterapie. Pri perioperačnej APBI chirurg s radiačným onkológom vyberú vhodný kolimátor a pacientka je následne ožiarená ešte počas celkovej anestézie. Pri použití intrakavitárnych aplikátorov pre brachyterapiu chirurg priamo pri primárnom chirurgickom výkone zavádza vhodným pacientkam do kavity po lumpektómii balónový aplikátor a pacientky sú ožiarené neskôr.

Lokalizácia primárneho tumoru v prsníku determinuje aj typ použitia APBI. Pre intrakavitárnu APBI (napríklad MammoSite) sú vhodnejšie na aplikáciu dolné kvadranty prsníka, kde je viac tkaniva prsníka. Multikatétrová intersticiálna brachyterapia je vhodná na použitie vo väčšine lokalít v prsníku. Tvar kavity po lumpektómii determinuje len použitie intrakavitárnej APBI (napríklad MammoSite), kde je najvýhodnejší sférický tvar. Pre použitie intersticiálnej multikatétrovej brachyterapie nie je až taký dôležitý pravidelný tvar lôžka tumoru.

Klinické výsledky APBI

Viacero pracovných skupín prezentovalo svoje výsledky použitím rôznych druhov APBI a aj napriek kratším skúsenostiam v porovnaní s WBI dokazuje parciálne ožiarenie prsníka u nízkorizikových pacientok excelentnú lokálnu kontrolu. Ide väčšinou o štúdie fázy I a II a registračné štúdie jednotlivých systémov pre APBI.

K dispozícii sú aj výsledky dvoch randomizovaných štúdií fázy III porovnávajúce ožiarenie celého prsníka s APBI. Národný onkologický ústav v Maďarsku randomizoval 258 pacientok do ramena s WBI a APBI (multikatétrová intersticiálna HDR BT). Interim analýza po 5 rokoch sledovania potvrdila 4,7 % lokálnych recidív v ramene s APBI a 3,4 % v ramene s WBI (bez štatistickej signifikancie) pri lepšom kozmetickom efekte APBI (13). Výskyt asymptomatickej nekrózy tuku bol pri použití APBI len mierne vyšší oproti WBI (36 % vs. 32 %), symptomatická nekróza tuku (bolesti v prsníku po ukončení liečby) sa vyskytovala podobne často (11 % vs. 8 %, bez štatistickej signifikancie). Ďalšou štúdiou fázy III, ktorá predstavila APBI ako alternatívu k ožiareniu celého prsníka u selektovaných pacientok, bola práca TARGIT-A (9). Pacientky boli randomizované vo viacerých krajinách do ramena s intraoperačnou APBI fotónmi (systém Intrabeam, 50 kV, dávka jednorazovo 20 Gy na povrch aplikátora) a štandardnou rádioterapiou na celý prsník (WBI, dávka 46 – 50 Gy à 2 Gy s následným boostom do lôžka tumoru alebo

bez neho). Analýza údajov v roku 2010 (4-ročná miera lokálnej kontroly) potvrdila výskyt lokálnych recidív v ramene s intraoperačnou APBI 1,2 % a v ramene s WBI 0,09 % (bez štatistickej signifikancie). Komplikácie a toxicita liečby bola v oboch ramenách porovnateľná (3,9 % vs. 3,3 %, bez štatistickej signifikancie).

Toxicita a kozmetický efekt APBI

Dozimetrické výhody APBI (nižšia dávka na priľahlé okolité štruktúry – srdce, pľúca) dávajú predpoklady na zníženie neskorej toxicity (kardiálnej, pľúcnej) v porovnaní s ožiarением celého prsníka. Avšak vysoká jednorazová dávka pri jednotlivých frakciiach liečby používaná pri APBI môže rádiobiologicky znamenať zvýšenie neskorej toxicity. Na takéto údaje je nutné dlhšie sledovanie pacientok. Pri invazívnych technikách APBI (intersticiálna brachyterapia, balónová brachyterapia) možno za prejav toxicity považovať aj infekčné komplikácie po zavedení aplikátora (ihiel, balónových aplikátorov). Miera infekčných komplikácií opisovaná pri týchto metódach je do 10 %.

Viaceré práce s využitím intersticiálnej multikatétrovej brachyterapie alebo balónovej brachyterapie ako APBI potvrdili vo viac ako 95 % výborný kozmetický efekt tejto liečby. Aj štúdia fázy III autorov Polgár et al. (13) potvrdila vyššiu mieru kozmetického efektu v ramene s intersticiálnou brachyterapiou oproti WBI (dobrý až výborný kozmetický efekt WBI 63 % vs. APBI 78 %).

Naproti tomu interim analýza štúdie RAPID (15), kde bola pri APBI aplikovaná 3-D konformná externá rádioterapia, potvrdila v 3 rokoch horší kozmetický efekt v porovnaní so štandardným ožiarением celého prsníka.

Záver

Viaceré štúdie fázy III porovnávajúce APBI s ožiarением celého prsníka stále naberajú pacientky (NSABP B-39/RTOG 0413, Ontario RAPID OCOG, GEC ESTRO, University of Florence, University of Erlangen), ich výsledky sú veľmi očakávané. Tieto výsledky sú potrebné nielen preto, aby dokázali efektívitu APBI, ale aby preukázali aj bezpečnosť a toxicitu jednotlivých techník a frakcionálnych režimov APBI.

Pri rešpektovaní indikačných kritérií (nízkorizikové pacientky) predstavuje APBI alternatívu k WBI s výrazne skráteným celkovým časom liečby, akceptabilnou lokálnou kontrolou, toxicitou a kozmetickým efektom. V kontexte s výsledkami klinických štúdií a viac ako 30 000 pacientok liečených mimo klinických štúdií na celom svete odporúčajú odborné spoločnosti

(ASTRO, ESTRO) pri zachovaní výberových kritérií APBI do dennej rutinej praxe.

Literatúra

1. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366(9503): 2087–2106.
2. Bartelink H, Horiot JC, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(22): 3259–3265.
3. Athas WF, Adams-Cameron M, et al. Travel distance to radiation therapy and receipt of radiotherapy following breast-conserving surgery. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92(3): 269–271.
4. Wilkinson B, Cuttino L. Accelerated partial breast irradiation. In: Levitt SH et al. Technical basis of radiation therapy. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012: 685–715.
5. Vicini FA, Kestin LL, Goldstein NS. Defining the clinical target volume for patients with early-stage breast cancer treated with lumpectomy and accelerated partial breast irradiation: a pathologic analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 60(3): 722–730.
6. Kurtz JM, et al. The prognostic significance of late local recurrence after breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990; 18(1): 87–93.
7. McGrath S, Antonucci J, Goldstein N, et al. Long-term patterns of in-breast failure in patients with early stage breast cancer treated with breast-conserving therapy: a molecular based clonality evaluation. *Am J Clin Oncol*. 2010; 33(1): 17–22.
8. Mannino M, Yarnold JR. Local relapse rates are falling after breast conserving surgery and systemic therapy for early breast cancer: can radiotherapy ever be safely withheld? *Radiation Oncol*. 2009; 90(1): 14–22.
9. Veronesi U, Orecchia R, et al. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 124(1): 141–151.
10. Vaidya JS, Joseph DJ, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376(9735): 91–102.
11. Cuttino LW, Todor D, Arthur DW. Brachytherapy. CT-guided multi-catheter insertion technique for partial breast brachytherapy: reliable target coverage and dose homogeneity. *Brachytherapy* 2005; 4(1): 10–17.
12. Keisch M, Vicini F. 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(2): 289–293.
13. Polgár C, Fodor J, Major T. 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 Nov 1; 69(3): 694–702.
14. Olivetto IA, Whelan TJ. Interim Cosmetic and Toxicity Results From RAPID: A Randomized Trial of Accelerated Partial Breast Irradiation Using Three-Dimensional Conformal External Beam Radiation Therapy. *J Clin Oncol*. 2013.

MUDr. Pavol Lukačko

Klinika radiačnej onkológie OÚSA a SZÚ
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
pavol.lukacko@gmail.com