

Delno obsevanje dojke

Partial breast irradiation

Ivica Ratoša

Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

POVZETEK

Za delno obsevanje dojke se v zadnjem desetletju povečuje zanimanje in je predmet številnih raziskav. V primerjavi s standardnim obsevanjem, ki lahko traja 5–7 tednov, je njegova prednost predvsem v krajšem zdravljenju, ki traja le 1–3 tedne. Kot že ime pove, se po operaciji obseva le manjši del dojke in sicer področje ležišča tumorja z varnostnim robom. Zaenkrat se na takšen način zdravi bolnice le znotraj nadzorovanih kliničnih raziskav, izven tega pa le kot možnost dopolnilnega obsevalnega zdravljenja za skrbno izbrano skupino bolnic.

Ključne besede: Rak dojke, Delno obsevanje dojke, Pospeseno delno obsevanje dojke

ABSTRACT

Throughout the last decade, partial breast irradiation has grown increasingly interesting and been the subject of numerous studies. Compared to standard irradiation which can take anywhere from 5 to 7 weeks, it bears the advantage of shorter treatment that lasts only from 1 to 3 weeks. As the term itself suggests, only a small part of the breast is irradiated following the surgical procedure, namely the area of the tumor bed and the surgical margin. For now, this method is only used in treating patients within the frameworks of controlled clinical research, while outside these frameworks it is only available to a carefully selected group of individuals as an optional supplementary irradiation treatment.

Key words: Breast cancer, Partial breast radiotherapy, Accelerated partial breast radiotherapy

1. UVOD

Ohranitveno zdravljenje raka dojke je (najmanj) enakovredno mastektomiji. Delna resekcija dojke (ali tumorektomija) skupaj s pooperativnim obsevanjem omogoča nizke stopnje lokalne ponovitve bolezni in podobne stopnje preživetja kot mastektomija, kar potrjujejo 20-letni rezultati sledenja bolnic, ki so bile vključene raziskave pred več desetletji (1, 2). Standardni predpis doze izvira iz omenjenih raziskav in obsega celokupno 50 Gy (25 x 2 Gy) z ali brez dodatka doze na ležišče tumorja (10 do 25 Gy v 5 do 12 odmerkih), kar skupaj nanese 5–7 tednov obsevanja (1, 2).

Dolgotrajno zdravljenje in večja razdalja, ki jo mora bolnica prepotovati vsakodnevno med bivališčem in radioterapevtskim centrom, povečujeta verjetnost, da bo bolnica zdravljena z mastektomijo ali pa kljub ohranitveni operaciji ne bo prejela dopolnilnega obsevanja. Daljša obsevanja ekonomsko in socialno obremenjujejo bolnike, poleg tega pa vplivajo na na čakalne vrste obsevanja (3). Več retrospektivnih raziskav potrdilo, da se rak dojke po ohranitveni operaciji v visokem odstotku (87–90 %) ponovi na področju izreza predhodnega tumorja oziroma v njegovi bližini (4). Zaradi vseh teh razlogov so se postopoma pričeli razvijati krajši obsevalni režimi z višjimi dnevnimi obsevalnimi odmerki, ki so bili sprva zastavljeni le pragmatično in ne na osnovi radiobiološkega modela. Skupen cilj je bil doseči minimalno zdravljenje, ki je še učinkovito. Med novejša obsevalna zdravljenja po ohranitveni operaciji raka dojke sodijo:

Zmerno hipofrakcionirano obsevanje celotne dojke (npr. 15–16 x 2,67 Gy z ali brez dodatka doze na ležišče tumorja, obsevanje se zaključuje v približno treh do štirih tednih) (5, 6);

- Zmerno hipofrakcionirano delno obsevanje dojke (angl. *partial breast irradiation*, PBI, npr. 15–16 x 2,67 Gy, obsevanje se zaključuje v treh tednih) (7, 8) "abstract": "Background: IMPORT LOW is a randomised, multi-centre phase III trial testing partial breast radiotherapy (RT);
- Pospeseno hipofrakcionirano delno obsevanje dojke (angl. *accelerated partial breast irradiation*, APBI; npr. 10 x 3,4 do 3,85 Gy) s teleradioterapijo ali brahiradioterapijo, obsevanje vsak drugi dan ali do dvakrat dnevno z vsaj 6-urnim razmikom in se zaključuje v enem ali dveh tednih) (9, 10);
- Intraoperativno obsevanje ležišča tumorja (angl. *intraoperative radiotherapy*, IORT) takoj po operaciji, z enkratnim obsevalnim odmerkom (npr. 1 x 21 Gy) (11, 12).

2. RADIOBIOLOGIJA POSPEŠENEGA OBSEVANJA PO OPERACIJI RAKA DOJKE

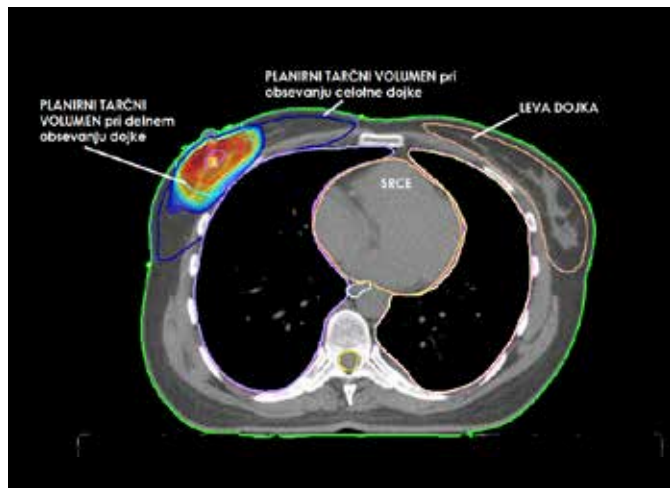
Standardno obsevanje je opredeljeno kot celokupna tedenska doza do 10 Gy, ki jo bolnica prejme v petih obsevalnih odmerkih po 1,8–2,0 Gy. Pri pospešenem obsevanju dojke je celokupni čas zdravljenja krajši oziroma standardna tedenska obsevalna doza višja od 10 Gy. S pospešenim načinom frakcionacije želimo predvsem preprečiti proliferacijo tumorja med zdravljenjem (13). Višina dnevne obsevalne odmerka in celokupna prejeta obsevalna doza različno delujeta na tumorska ali zdrava okolna tkiva, kar v radiobiologiji ocenjujemo tudi s parametrom α/β . Za tumorske celice raka dojke se je izkazalo, da je parameter α/β nižji (3,5–4 Gy) kot sicer (npr. 10 Gy), kar poveča njihovo občutljivost na višji dnevni odmerek (> 2 Gy) ionizirajočega sevanja (13,

14). Vpliv časovnega dejavnika pri obsevanju raka dojke še ni natančno raziskan, vendar se predvideva, da ima pomembno vlogo. Ena izmed hipotez predvideva, da se približno 0,6 Gy dnevnega obsevalnega odmerka "porabi" na račun proliferacije celic (14).

3. DOLOČITEV PODROČJA DOJKE, KI GA PO OPERACIJI OBSEVAMO

Prve randomizirane raziskave pospešenega delnega obsevanja dojke, ki so se začele že po letu 1980 so pomagale natančneje izbrati primerne bolnice ter opredeliti področje ležišča tumorja z varnostnim robom, kar v radioterapiji predstavlja klinični tarčni volumen. Določimo ga s pomočjo:

- predoperativnih kliničnih podatkov o tumorju;
- predoperativne slikovne diagnostike (mamografija, ultrazvok, CT, magnetno resonančno slikanje);
- operativnega zapisnika (natančen opis operacije, zapis števila in lokacije kirurških klipov);
- posveta s kirurgom (npr. v primeru onkoplastične operacije, kjer je pomembno, da so klipi postavljeni pred prerazporeditvijo tkiva);
- patohistološkega izvida z natančnim opisom robov v vseh smereh (15, 16).



Slika 1: Prikaz dozne razporeditve in tarčnih volumnov 3D-CRT tehnike delnega obsevanja desne dojke.

4. IZBIRA PRIMERNIH BOLNIC

Mednarodna združenja in smernice priporočajo vključevanje bolnic z rakom dojk v klinične raziskave. Delno obsevanje dojke je v NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) smernicah ena izmed možnosti dopolnilnega obsevanja izbrane skupine bolnic tudi izven kliničnih raziskav, ki ustrezajo kliničnim kriterijem skupine ASTRO (*American Society for Radiation Oncology*) (17, 18). Nemška skupina DEGRO (*Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie*) priporoča previdnost pri uvajanju tehnike APBI v vsakdanjo prakso (19).

Več posameznih združenj (GEC-ESTRO, ASTRO, ABS - *The American Brachytherapy Society*, dovoljuje zdravljenje bolnic s tehniko APBI izven kliničnih raziskav - če izpolnjujejo klinične kriterije - ki pa ne veljajo za intraoperativne tehnike:

- starost ≥ 50 let;
- ohranitvena operacija unifokalnega invazivnega duktalnega karcinoma velikosti ≤ 2 cm;
- negativne področne bezgavke;
- negativni varnostni robovi;
- pozitivni estrogenski receptorji;
- brez limfovaskularne invazije;
- stopnja diferenciacije tumorja G1 do G3;
- brez neoadjuvantne kemoterapije (20–22).

5. SODOBNE KLINIČNE RAZISKAVE POSPEŠENEGA IN ZMerno HIPOFRAKCIONIRANEGA DELNEGA OBSEVANJA DOJKE

5.1. Teleradioterapevtske tri-dimenzionalne konformne tehnike

Randomizirane raziskave sodobnih teleradioterapevtskih tehnik delnega obsevanja se med seboj razlikujejo glede na vključitvene kriterije bolnic, tarčni volumen, število obsevalnih odmerkov, dnevni odmerek, celokupni čas zdravljenja in tehniko (tri-dimenzionalno konformno obsevanje, 3D-CRT ali intenzitetno modulirano obsevanje, IMRT). V tabeli 1 so predstavljeni rezultati novjših randomiziranih raziskav pospešenega delnega obsevanja (5–10 frakcij), v tabeli 2 pa raziskavi zmerno hipofrakcioniranega delnega obsevanja dojke (15 frakcij).

Največja, dosedaj objavljena, raziskava teleradioterapije "RAPID", je ugotovila statistično značilno višji 3-letni stopnji akutnih in poznih (G1/G2) neželenih učinkov obsevanja, italijanska raziskava "APBI-IMRT-Florence" pa je z rezultati pozitivno presenetila, vendar ji očitajo nizko statistično moč (10, 23). Izid zdravljenj ostalih večjih raziskav teleradioterapije (NSABP B-39/RTOG 0413, IRMA, SHARE) še pričakujemo v naslednjih letih, dve izmed njih še aktivno vključujeta bolnice.

Tabela 1: Randomizirane raziskave faze III pospešenega delnega obsevanja dojke s konformnimi teleradioterapevtskimi tehnikami (3D-CRT/IMRTAPBI). Opombe: * = mediani čas sledenja, ** = dovoljene BRT-tehnike: intersticijska brahiradioterapija ali MammoSite® balonski kateter; ECE = preraščanje preko kapsule bezgavke

	Obdobje trajanja, število vključenih in sledenje	Vključitveni kriteriji	Standardno obsevanje celotne dojke	Delno obsevanje dojke - APBI	Glavni zaključki razskave
Olivotto s sod. (RAPID) (23)	2006–2011 2.135 bolnic sledenje*: 3 leta	> 40 let stadiji 0, I, II ≤ 30 mm	3D-CRT: 16 x 2,66 Gy ali 25 x 2 Gy ± dodatek doze	3D-CRT: 10 x 3,85 Gy 2-krat/dan > 6-urni razmik 5 dni	Stopnja ponovitve bolezni še ni objavljena. Estetski izid zdravljenja slabši v APBI.
Livi s sod. (APBI- IMRT-Florence) (10)	2005–2013 520 bolnic sledenje*: 5 let	> 40 let stadiji 0, I, II ≤ 25 mm pN0/pN1	3D-CRT 25 x 2 Gy + 5 x 2 Gy (dodatek doze)	IMRT 5 x 6 Gy, vsak drugi dan, 10 dni	Brez razlik v stopnji ponovitve bolezni (1,5 % v obeh skupinah) Akutni, pozni učinki in estetski izid boljši v APBI roki.
NSABP B-39/RTOG 0413 (24)	2005–2020 4.216 bolnic	> 18 let stadiji 0, I, II unifokalnost ≤ 30 mm pN0 pN1 (brez ECE)	3D-CRT: 28–25 x 1,8–2 Gy ± 5–8 x 2 Gy	3D-CRT (10 x 3,85 Gy) ali BRT** (10 x 3,4 Gy): vse tehnike: 2-krat/dan > 6-urni razmik 5–10 dni	Raziskava zaključena. Prvi rezultati bodo znani leta 2018.
IRMA (25)	2007– 3.302 bolnic	49–85 let stadiji I, II unifokalnost ≤ 30 mm pN0/pN1 robovi > 2 mm	3D-CRT: 25 x 2 Gy	3D-CRT: 10 x 3,85 Gy 2-krat/dan > 6-urni razmik	Aktivno vključe vanje bolnic še poteka.
Belkacemi s sod. (SHARE) (26)	2010–	≥ 50 let > 20 mm pN0 or pN(i+) robovi > 2 mm	3D-CRT 15 x 2,66 Gy 16 x 2,65 Gy ali 25 x 2 Gy ± 8 x 2 Gy	3D-CRT 10 x 4 Gy 2-krat/dan > 6-urni razmik 5–7 dni	Aktivno vključevanje bolnic še poteka.

Rezultati zmernega hipofrakcioniranega obsevanja skrbno izbranih bolnic nakazujejo primerljivo stopnjo neželenih učinkov obsevanja in nizke stopnje lokalne ponovitve bolezni (tabela 2), vendar so časi sledenja bolnic še prekratki za dokončne zaključke. V britanski raziskavi "IMPORT LOW" so so dokazali ne-inferiornost testne skupine delnega obsevanja dojke, ki je znašala 0,5% (95% interval zaupanja 0,2–1,4) (7).

Tabela 2: Raziskave hipofrakcioniranega delnega obsevanja dojke (PBI) s konformnimi teleradioterapevtskimi tehnikami (3D-CRT/IMRT).

	Obdobje trajanja, število vključenih in sledenje	Vključitveni kriteriji	Standardno obsevanje celotne dojke	Delno obsevanje dojke - PBI	Glavni zaključki raziskave
Offersen s sod. (DBCG PBI) (8)	2010–2016 882 bolnic sledenje ≈ 3 leta	≥ 60 let pT1/2 ≤ 30 mm pN0/pN1 ne-lobularni robovi > 2 mm G1/G2 ER+/Her2-	3D-CRT: 15 x 2,67 Gy 3 tedne	3D-CRT: 15 x 2,67 Gy 3 tedne	Primarni cilj je stopnja pozne fibroze G2/G3 po treh letih sledenja. Rezultati lokalne kontrole bolezni še niso objavljeni.
Coles s sod. (IMPORT LOW) (7) "abstract" : "Background: IMPORT LOW is a randomised, multi-centre phase III trial testing partial breast radiotherapy (RT	2007–2010 2.018 bolnic sledenje: 5 let	≥ 50 let pT1/2 ≤ 30 mm G1/G2/G3 ne-lobularni pN0/pN1 ER+/Her2- robovi > 2 mm	IMRT: 15 x 2,66 Gy 3 tedne ali 15 x 2,4 Gy za celotno dojko in 15 x 2,66 za ležišče tumorja	IMRT: 15 x 2,66 Gy 3 tedne	Zelo nizke stopnje lokalne ponovitve bolezni v vseh skupinah. Stopnja neželenih učinkov primerljiva.

5.2. Brahiradioterapevtske tehnike

Največ prospektivnih podatkov o varnosti pospešenega delnega obsevanja dojke izhaja iz brahiradioterapevtskih tehnik. Brahiradioterapija je lahko intersticijska, kjer se s pomočjo vodila v dojko vstavi gibljive plastične aplikatorske cevke ali pa t.i. intrakavitarna, kjer se v pooperativno rano takoj po odstranitvi tumorja (ali tudi naknadno z dodatnim operativnim posegom) vstavi balonski kateter, ki že vsebuje eno ali več vodil za dodatno optimiziranje razporeditve doze (npr. MammoSite®, Contura®, SAVI) (27,28).

Prospektivni randomizirani raziskavi faze III pospešenega delnega obsevanja dojke z brahiradioterapevtskimi tehnikami sta navedeni v tabeli 3. Nedavno objavljeni rezultati GEC-ESTRO skupine (*The Groupe Européen de Curiethérapie - the European Society for Radiotherapy & Oncology*) potrjujejo enakovrednost intersticijske brahiradioterapevtske tehnike in standardnega zdravljenja z absolutno razliko 5-letne lokalne ponovitve bolezni 0,52 % (p = 0,42) (9).

Tabela 3: Prospektivne randomizirane raziskave faze III pospešenega delnega obsevanja dojke z brahiradioterapevtskimi tehnikami. BRT = brahiradioterapija, Tis = karcinom in situ; ILC = invazivni lobularni karcinom, LVSI = invazija v limfne ali krvne žile, † = prognostični indeks po Van Nuys-u < 8, HDR = visoka hitrost pretoka doze, PDR = pulzni pretok doze, ** = dovoljene BRT tehnike: intersticijska brahiradioterapija ali MammoSite® balonski kateter

	Obdobje trajanja, število vključenih in sledenje	Vključitveni kriteriji	Standardno obsevanje celotne dojke	Delno obsevanje dojke - APBI	Glavni zaključki razskave
Strnad s sod. (GEC-ESTRO) (9)	2004–2009 1.184 bolnic sledenje: 5 let	≥ 40 let pTis† ali pT1/2a ≤ 30 mm pN0/pN1mi robovi > 2 mm oziroma > 5 mm pri ILC ali Tis brez LVSI	3D-CRT 25 x 2 Gy + 5 x 2 Gy (dodatek doze) ali 28 x 1,8 Gy + 5 x 2 Gy (dodatek doze)	Intersticijska BRT (HDR): 8 x 4,0 Gy ali 7 x 4,3 Gy dvakrat dnevno Intersticijska BRT (PDR): 0,6–0,8 Gy na uro, en pulz na uro, 24h/dan do celokupne doze 50 Gy	Statistično neznačilne razlike 5-letne lokalne kontrole, preživetja brez bolezni in ceokupnega preživetja. Brez statistično značilnih razlik v stopnji neželenih učinkov (G2/3)
NSABP B-39/RTOG 0413 (24)	2005–2020 4.216 bolnic	> 18 let stadiji 0, I, II unifokalnost ≤ 30 mm pN0 pN1 (brez ECE)	3D-CRT: 28–25 x 1,8–2 Gy ± 5–8 x 2 Gy	BRT** (10 x 3,4 Gy) ali 3D-CRT (10 x 3,85 Gy) vse tehnike: 2-krat/dan >6-urni razmik 5–10 dni	Raziskava zaključena. Prvi rezultati bodo znani leta 2018.

5.3 Intraoperativno obsevanje (IORT)

Intraoperativno obsevanje je možno z elektronskim obsevalnim snopom ali fotskim obsevalnim snopom nizkih energij. Podatkov o klinični varnosti IORT v primerjavi z brahiradioterapijo ali teleradioterapijo (3D-CRT, IMRT), je malo, saj sta bili dosedaj objavljeni le dve prospektivni randomizirani raziskavi s srednjim časom sledenja bolnic 2,5–3 leta.

Italijanska raziskava ELIOT (n = 1305) je primerjala 1 x 21 Gy (elektronski snop žarkov) na ležišče tumorja s standardnim obsevanjem cele dojke (25 x 2 Gy z dodatkom doze na ležišče tumorja 5 x 2 Gy) (12). V raziskavi TARGIT (n = 3451) pa so primerjali 1 x 20 Gy (fotonski obsevalni snop, 50 kV) s standardnim obsevanjem (11). Petletne stopnje lokalne ponovitve bolezni so bile v skupini z enkratnim odmerkom višje (3,3 % - TARGIT in 4,4 % - ELIOT) v primerjavi s skupino standardnega obsevanja (0,4 % - TARGIT in 1,3 % - ELIOT) (11, 12). Stopnji petletnega preživetja sta bili v raziskavi ELIOT primerljivi (96,8 % v IORT in 96,9 % v roki standardnega obsevanja), stopnja smrti, ki ni povezana z rakom dojke, pa je bila v IORT roki raziskave TARGIT statistično značilno nižja (1,4 % proti 3,5 %; p = 0,0086) (11, 12).

IORT zagotovo predstavlja vabljen pristop, saj bolnice praviloma zaključijo operacijo in obsevanje v enem dnevu (v operacijski dvorani). Po drugi strani pa obsevanje ni slikovno vodeno in natančna ocena prejetih doz na zdrave organe ni možna. Dokončni patohistološki izvid (z oceno robov in statusom bezgavk) pa je znan šele nekaj dni po zaključku zdravljenja in lahko vpliva na predpis dodatnega dopolnilnega obsevanja celotne dojke (dodatno obsevanih do 15 % v raziskavi TARGIT) (12, 27). Raziskavama operekajo tudi metodološke pomanjkljivosti (19). Izven randomiziranih prospektivnih raziskav se zdravljenje z IORT zaenkrat ne priporoča.

5.4 Obsevanje s protoni

Fizikalne lastnosti protonskega snopa omogočajo obsevanje tkiv v okolici kliničnega tarčnega volumna s pomembno nižjo dozo kot v primeru obsevanja s fotonskim snopom (29). V primerjavi s fotonskim obsevalnim snopom je kliničnih izkušenj malo, trenutno poteka le nekaj kliničnih raziskav delnega obsevanja dojke faze 2. Pri dopolnilnem obsevanju dojke obsevanje je prejeta doza ionizirajočega sevanja na srce, pljuča in drugo dojko nižja (29).

6. ZAKLJUČEK

Rezultati randomiziranih raziskav obsevanja ležišča tumorja z varnostnim robom v primerjavi s standardnim obsevanjem celotne dojke nakazujejo primerljivo lokalno kontrolo bolezni, vendar je čas sledenja še prekratek za dokončne zaključke, saj se rak dojke lahko ponovi tudi več kot 10 let po zaključenem primarnem zdravljenju. Za dober izid zdravljenja je ključen skrben izbor bolnic, natančna opredelitev tarče in tehnika obsevanja.

7. LITERATURA

1. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(16): 1233–41.
2. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(16): 1227–32.
3. Baade P, Dasgupta P, Youl P, Pyke C, Aitken J. Geographical Inequalities in Surgical Treatment for Localized Female Breast Cancer, Queensland, Australia 1997–2011: Improvements over Time but Inequalities Remain. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13(7): 729.
4. Gage I, Recht A, Gelman R, Nixon AJ, Silver B, Bornstein BA, et al. Long-term outcome following breast-conserving surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33(2): 245–51.
5. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1086–94.
6. Whelan TJ, Pignol J-P, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(6): 513–20.
7. Coles C, Agrawal R, Ah-See ML, Algurafi H, Alhasso A, Brunt AM, Chan C, Griffin C, Harnett A, Hopwood P, Kirby A, Sawyer E, Syndikus I, Titley J, Tsang Y, Wheatley D, Wilcox M, Yarnold J BJ on behalf of the ITMG. Partial breast radiotherapy for women with early breast cancer: First results of local recurrence data for IMPORT LOW (CRUK/06/003). Dosegljivo s spletne strani dne 17.3.2017. <http://www.ecco-org.eu/Events/EBCC10/Abstract-search?abstractid=25356>.
8. Danish Breast Cancer Cooperative Group. Partial Breast Versus Whole Breast Irradiation in Elderly Women Operated on for Early Breast Cancer. Identifier: ClinicalTrials.gov NCT00892814. Dosegljivo dne 17.3.2017 s spletne strani www.clinicaltrials.gov.
9. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: A randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 6736(15): 1–10.
10. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, Simontacchi G, Pallotta S, Saieva C, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2015; 51(4): 451–63.

11. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al. 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; 383(9917): 603–13.
12. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(13): 1269–77.
13. Baumann M, Gregoire V. Clinical evaluation of accelerated radiotherapy. In: Joiner M, van der Kogel A, ed. *Basic Clinical Radiobiology*. 4th ed. London: Hodder Arnold; 2009. p. 135–48.
14. Haviland JS, Bentzen SM, Bliss JM, Yarnold JR, START Trial Management Group. Prolongation of overall treatment time as a cause of treatment failure in early breast cancer: An analysis of the UK START (Standardisation of Breast Radiotherapy) trials of radiotherapy fractionation. *Radiother Oncol* 2016; 121(3): 420–423.
15. Major T, Gutiérrez C, Guix B, van Limbergen E, Strnad V, Polgár C, et al. Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (II): Target definition and target delineation for accelerated or boost partial breast irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving open cavity surgery. *Radiother Oncol* 2016; 118(1): 199–204.
16. Strnad V, Hannoun-Levi J-M, Guinot J-L, Lössl K, Kauer-Dorner D, Resch A, et al. Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (I): Target definition and target delineation for accelerated or boost Partial Breast Irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving closed cavity surgery. *Radiother Oncol* 2015; 115(3): 342–8.
17. Gradishar WJ, Robert CH, Anderson BO, Fred V-C, Balassanian R, Blair SL, et al. NCCN Guidelines Version 2.2016. Breast Cancer Panel Members NCCN Evidence Blocks TM. 2016.
18. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Jul 15 [cited 2016 Oct 8];74(4):987–1001.
19. Krug D, Baumann R, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, et al. Current controversies in radiotherapy for breast cancer. *Radiat Oncol* 2017; 12(1): 25.
20. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7(2): 73–9.
21. Shah C, Vicini F, Wazer DE, Arthur D, Patel RR. The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial breast irradiation. *Brachytherapy* 2013; 12(4): 267–77.
22. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, Kovács G, Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, Kovács G, Polo A, Lyczek J, Hildebrandt G, Niehoff P, Guinot JL, Guedea F, Johansson B, Ott OJ, Major T, Strnad Vo A, Lyczek J, Hildebrandt G, Niehoff P, Guinot JL, Gue S V. Patient selection for accelerated partial breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: Recommendations of the Groupe Européen de Curiothérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) Breast Cancer Working Group. *Radiother Oncol*. 2010; 94: 264–73.
23. Olivetto IA, Whelan TJ, Parpia S, Kim D-H, Berrang T, Truong PT, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol* 2013; 31(32): 4038–45.
24. NSABP B-39, RTOG 0413: A Randomized Phase III Study of conventional whole breast irradiation versus partial breast irradiation for women with stage 0, I, or II breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006; 4(10): 719–21
25. Breast Cancer With Low Risk Of Local Recurrence: Partial and Accelerated Radiation With Three-Dimensional Conformal Radiotherapy (3DCRT) Vs. Standard Radiotherapy After Conserving Surgery (Phase III Study). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01803958. Dosegljivo dne 17.3.2017 s spletne strani www.clinicaltrials.gov.
26. Belkacemi Y, Bourgier C, Kramar A, Auzac G, Dumas I, Lacornerie T, et al. SHARE: a French multicenter phase III trial comparing accelerated partial irradiation versus standard or hypofractionated whole breast irradiation in breast cancer patients at low risk of local recurrence. *Clin Adv Hematol Oncol* 2013; 11(2): 76–83.
27. Njeh CF, Saunders MW, Langton CM. Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A review of available techniques. *Radiat Oncol* 2010; 5: 90.
28. Akhtari M, Teh BS. Accelerated partial breast irradiation: advances and controversies. *Chin J Cancer* 2016; 35(1): 31.
29. Stick LB, Yu J, Maraldo M V., Aznar MC, Pedersen AN, Bentzen SM, et al. Joint Estimation of Cardiac Toxicity and Recurrence Risks After Comprehensive Nodal Photon Versus Proton Therapy for Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol* 2017; 97(4): 754–61.