

การฉายรังสีเฉพาะส่วนสำหรับการรักษามะเร็งเต้านมระยะแรก [Accelerated partial breast irradiation in early breast cancer (APBI)]

แพทย์หญิงกิตติวดี ศักดิ์ศรีชัย
สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ฝ้ายรังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

หลายปีมานี้ APBI ได้รับความสนใจมากขึ้นเพื่อเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการฉายรังสีในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม วิธีนี้จะให้ปริมาณของรังสีที่สูง แต่ฉายจำนวนครั้งน้อยลง โดยจะฉายรังสีเฉพาะบริเวณที่มีความเสี่ยงกับการกำเริบมากที่สุด

Rationale of APBI

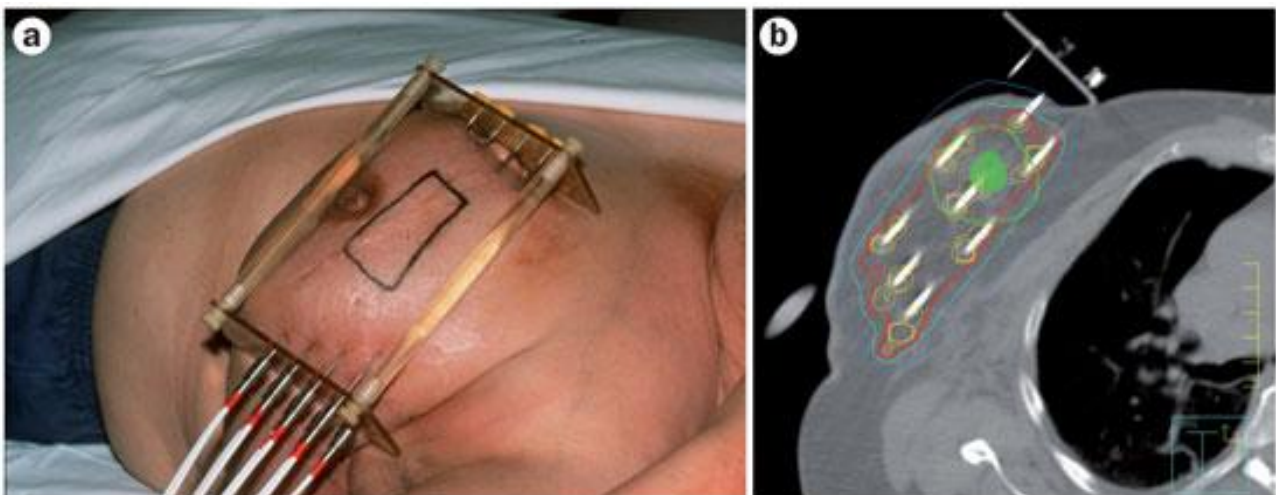
การศึกษาหลายการศึกษาให้ผลการศึกษาไปในทางเดียวกันว่า การกำเริบเฉพาะที่ (local recurrence) นั้น มักเกิดบริเวณ tumour bed มากที่สุด มีน้อยกว่า 20% ที่เกิดการกำเริบที่บริเวณอื่นของเต้านม⁽¹⁻⁴⁾ ซึ่งการนำ APBI มาใช้จะทำให้ลดการมาโรงพยาบาลจากเดิมใช้เวลาหลายสัปดาห์มาเป็นเพียง 4-5 วัน

APBI techniques⁽⁵⁾

1. Multi-catheter Interstitial Brachytherapy (MIB) (ภาพที่ 1)

โดยใช้ catheter ที่ flexible และใช้ระบบใส่แร่แบบ after-loading วาง catheter ผ่านเนื้อเต้านม รอบๆบริเวณที่ผ่าตัด โดยให้แต่ละ catheter วางห่างกันประมาณ 1 ถึง 1.5 ซม. และวางในหลายๆ plane เพื่อให้ครอบคลุมบริเวณ lumpectomy cavity และมีการเพิ่ม margin ระวังไม่ให้เกิดบริเวณที่ได้ปริมาณรังสีมากหรือน้อยเกินไป โดยเฉลี่ยจะใช้ catheter 14 ถึง 20 อัน จะใช้มือเสียบ หรือ ใช้ template ก็ได้ การวาง catheter ให้สัมพันธ์กับ tumour target volume มีความสำคัญมากต่อการ รักษา จึงอาจต้องใช้ CT-based 3D planning และ image-guidance วิธีนี้สามารถใช้ low dose rate (LDR) หรือ high dose rate (HDR) ก็ได้ ถ้าเป็นแบบ LDR แร่ Ir-192 จะถูกฝังประมาณ 2-5 วัน ผู้ป่วยต้องนอนรพ. แต่แบบ HDR สามารถใช้เป็นเคสไปกลับได้ โดยใช้ปริมาณ 34 Gy ใน 10 ครั้ง เช้า เย็น ซึ่งจะสามารถจบการรักษาได้ใน 1 สัปดาห์ มีหลายการศึกษาที่ใช้ APBI วิธีนี้ดังแสดงใน ตารางที่ 1

ภาพที่ 1 แสดงภาพวิธีการฉายรังสีแบบ multi-catheter interstitial brachytherapy



ตารางที่ 1 แสดงรายงานการวิจัยเกี่ยวกับการใช้เทคนิค multi-catheter interstitial brachytherapy⁽⁵⁾

Author	No. of Cases	F/U interval (yrs)	Dose rate/pt no	scheme	total dose (gy)	5-yr LR (%)	Good/excellent cosmesis
Strnad et al	274	5.25	PDR/HDR	PDR=0.6Gy/hr HDR=4Gyx8	PDR=50Gy HDR=32Gy	2.9%	90%
Antonucci et al.	199	9.6	LDR/HDR	LDR 0.52Gy/hx96hrs HDR=4Gyx8 HDR=3.4Gyx10	LDR=50Gy HDR=32Gy HDR=34Gy	5%	99%
Johansson et al	50	7.2	PDR/HDR	50 Gy/5 50Gy/5	50	4%	56%
Arthur et al	99	7	LDR/HDR	LDR=3.5-5days HDR=3.4x10	45Gy(LDR) 34Gy(HDR)	4%	n/a
Polgar et al	128	6.8	HDR	5.2x7	36.4Gy	4.7%	77%
King et al	51	6.25	LDR/HDR	LDR=4days 4Gyx8	45Gy(LDR) 32Gy(HDR)	3.9%	75%
Otto et al	274	5.25	PDR/HDR	PDR5days, 0.6Gy/hr HDR=4Gyx8	49.8Gy(PDR) 32Gy(HDR)	2.9%	92%
Polgar et al	45	11.1	HDR	4.33x7 5.2x7	30.3Gy 36.4Gy	4.4%	78%

LR=local recurrence, HDR=high dose rate, LDR=low dose rate, PDR = pulsed dose rate, n/a=data not available

2. Balloon-Based Brachytherapy Devices

2.1 Mammosite (ภาพที่ 2)

ผลิตขึ้นมาเพื่อใช้ได้ง่ายขึ้น และผู้ป่วยทนได้มากขึ้น อุปกรณ์ประกอบไปด้วยบอลลูนทำจาก silicone ที่ต่อกับท่อสองท่อขนาดยาว 15 ซม. เส้นผ่านศูนย์กลาง 6 มม. ใน catheter มีท่อให้ใส่ของเหลวให้ บอลลูนพองได้ และอีกท่อไว้เป็นทางสำหรับใส่แร่ Ir-192 mammosite รุ่นใหม่อาจจะรวมท่อสองท่อ ให้อยู่ในท่อเดียวกัน วิธีการคือให้ใส่น้ำเกลือผสมcontrast เข้าไปในบอลลูนเพื่อจะได้เห็นชัดขึ้น และขนาดที่จะให้บอลลูนพองขึ้นกับขนาดของ lumpectomy cavity วิธีนี้จะทำพร้อมกับการผ่าตัด เต้านมเลย หรือหลังจากนั้นก็ได้อีก ซึ่งถ้าทำหลังจากการผ่าตัดครั้งแรก อาจต้องใช้ ultrasound guidance ช่วยหา lumpectomy cavity การวางแผนการรักษาควรใช้อัลตราซาวด์คอมพิวเตอร โดย parameter ที่จะบ่งบอกว่าเราวางอุปกรณ์ได้ดีหรือไม่ขึ้นกับ จะต้องทำให้บอลลูนพองอย่างเหมาะสม ระยะห่างระหว่างผิวบอลลูนกับผิวหนังผู้ป่วย (ควรจะ 7 มม. และไม่น้อยกว่า 5 มม. ยิ่งห่างจะทำให้ ความสวยงามมีมากขึ้น เพราะปริมาณรังสีไปที่ผิวหนังลดน้อยลง) ต้องให้มีความสมมาตรกันของ catheter ต่อลูกบอลลูน วิธีนี้ไม่ค่อยเหมาะกับผู้ป่วยที่มีเต้านมเล็กหรือมีก้อนอยู่บริเวณ upper-inner quadrant

เนื่องจากระยะห่างระหว่างผิวหนังกับ cavity จะน้อยไป ปริมาณรังสีที่ให้จะอยู่ที่ 34 Gy ใน 10 ครั้ง เข้าเยื่อ 5 วัน กำหนด prescription point ที่ 1 ซม. จากผิวหนังบอลูน แต่ละครั้งห่างกันอย่างน้อย 6 ชั่วโมง การศึกษาส่วนใหญ่ได้ผลข้างเคียงน้อยถ้ามีระยะห่างระหว่างผิวหนังกับบอลูนเกิน 7 มม. (ตารางที่ 2)

ภาพที่ 2 แสดง Mammosite



ตารางที่ 2 แสดงรายงานการวิจัยเกี่ยวกับการใช้เทคนิค multi-catheter interstitial brachytherapy ⁽⁵⁾

Author	No of cases	Median F/U interval (months)	IBF	Good/excellent cosmesis
Benitez et al	43	65	0%	81.3%
Niehoff et al	11	20	0%	n/a
Patel et al	26	48.5	0%	n/a
Vicini et al	1440	30	1.6%	95%
Chen et al	70	26.1	5.7%	n/a
Belkacemi et al	25	13	0%	84%
Voth et al	55	24	3.6%	n/a
Dragun et al	90	24	2.2%	90%
Vicini et al	1440	60	2.6%	90.6%
Jeruss et al	194 *	54.4	3.1%	92%

n/a data not available, IBF=ipsilateral breast failure, * these are ductal carcinoma in situ (DCIS) patients recruited in the American Society of Breast Surgeons APBI registry trial.

2.2 Axxent Electronic Brachytherapy (ภาพที่ 3)

อุปกรณ์คล้ายกับ mammosite ประกอบด้วย catheter ที่มีท่อตรงกลาง (central lumen) ซึ่งเอาไว้สำหรับใส่แร่ ท่อที่สองเอาไว้ใส่น้ำให้บอลลูนพอง และท่อที่สามเอาไว้ปล่อยน้ำเหลือง หรืออากาศรอบๆ lumpectomy cavity ได้ ผิวของบอลลูนเคลือบด้วยสารเรืองแสงซึ่งสามารถเห็นได้จากภาพเอ็กซเรย์ปกติ หรือเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ เพราะฉะนั้นไม่ต้องใช้สารทึบรังสีในการ เอ็กซเรย์ วิธีนี้จะไม่ใช่ Ir-192 แต่ใช้พลังงาน 50 kv x-ray (electronic 50 kv x-ray source) ซึ่งเครื่องปล่อยพลังงานจะมีท่อเล็กที่สามารถเชื่อมกับบอลลูน และส่งรังสีได้ จึงไม่ต้องใช้ shielded room วิธีนี้ยังค่อนข้างใหม่ และยังมีข้อกังวลเกี่ยวกับปริมาณรังสีที่น้อย

ภาพที่ 3 แสดงภาพอุปกรณ์ Axxent Electronic Brachytherapy

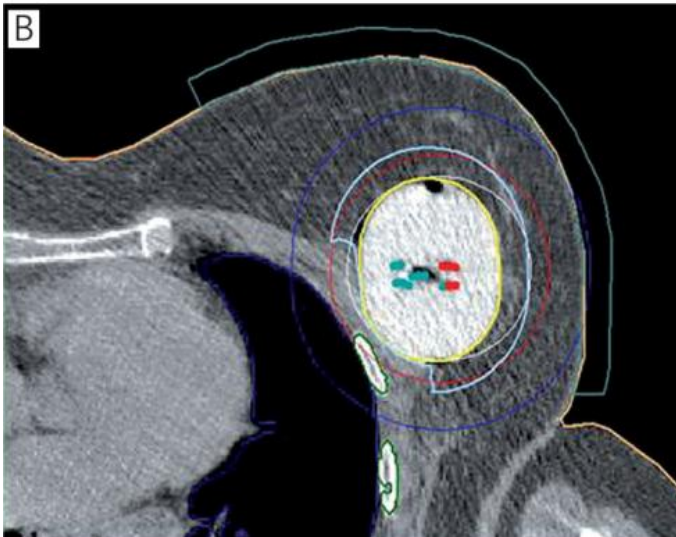


2.3 Contura (ภาพที่ 4 A-B)

เป็น balloon catheter แต่ลักษณะจะต่างออกไปจากสองแบบแรก เนื่องจากจะมีช่องให้ใส่แร่เข้าไปได้หลายช่อง นอกจากจะมีช่องตรงกลางแล้ว ยังมีช่องอีกสี่ช่องห่างออกไปจากช่องกลาง 5 มม. เพื่อสามารถใส่แร่เข้าไปได้ ทั้งนี้เพื่อเพิ่ม dose flexibility เมื่อเทียบกับ catheter ที่มีแท่งเพียงอันเดียว นอกจากนี้ ยังมีช่องสำหรับการดูดเอาน้ำเหลือง หรือ อากาศรอบๆ lumpectomy cavity เหมือนกับ Axxent Electronic Brachytherapy ซึ่งการที่มีช่องดูดนี้ เพื่อเพิ่ม tissue-balloon conformance

ภาพที่ 4 A-B แสดงภาพอุปกรณ์ใส่แร่ชนิด Contura

A



3. Hybrid Brachytherapy Devices

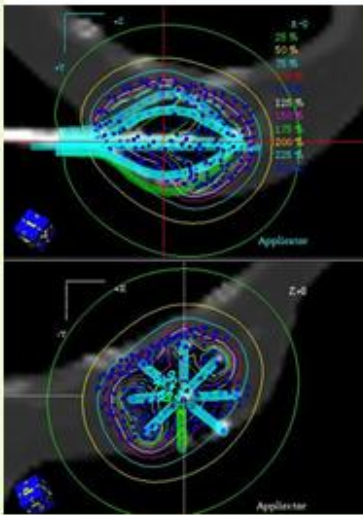
วิธีนี้ผสมผสานประโยชน์ของความสามารถในการปรับเปลี่ยน และ dosimetric conformity ของ multicatheter interstitial brachytherapy กับความสะดวกและเพิ่มความสวยงามมากขึ้นในการใส่เครื่องมือเพียงแค่นั่งครั้ง

3.1 Strut Adjusted Volume Implant (SAVI) ภาพที่ 5 A-B-C

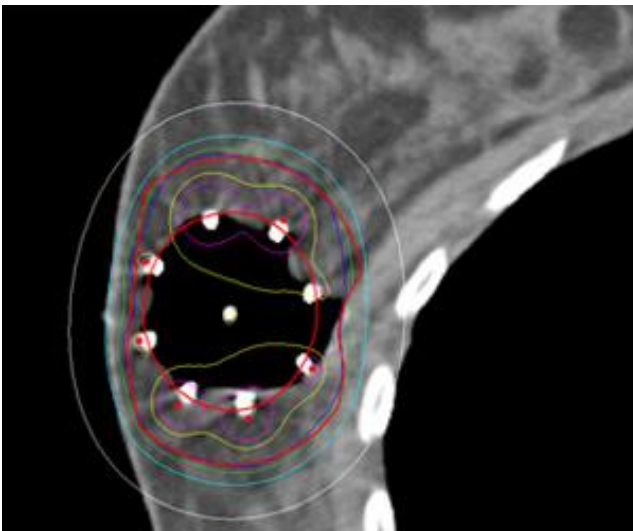
มีแท่งตรงกลาง ล้อมรอบไปด้วยแท่งอีกประมาณ 6,8,10 แท่ง ซึ่งขึ้นอยู่กับขนาด โดยแท่งรอบข้างสามารถใส่แร่ได้ อุปกรณ์ชนิดนี้ให้ใส่เวลาเครื่องมือยังแปบผ่านแผลเล็กๆ เมื่อใส่เข้าไป มันจะพองตัวเข้ากับ lumpectomy cavity โดยการเคลื่อนออกของปั๊มตรงปลายแรงดันจากข้างนอก รอบ cavity จะดันให้อุปกรณ์ไม่เคลื่อน บางครั้งอาจมีเนื้อเยื่อเข้าไปอยู่ระหว่างช่องของแท่งได้ จะมี radio-opaque marker อยู่ที่แท่งหมายเลข 2,4,6 เพื่อใช้ในการวางแผนการรักษาด้วยรังสี อุปกรณ์ชนิดนี้ช่วยให้รักษาผู้ป่วยแบบไปกลับได้ ไม่ต้องนอนโรงพยาบาล โดยใช้ ultrasound guidance และใช้ยาชาเฉพาะที่ หลังใส่อุปกรณ์เสร็จควรจะทำเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์เพื่อดู ตำแหน่งและใช้วางแผนการรักษา

ภาพที่ 5 A-B-C แสดงอุปกรณ์ Strut Adjusted Volume Implant และเส้นแสดงการกระจายปริมาณรังสีจากอุปกรณ์ดังกล่าว

A



B

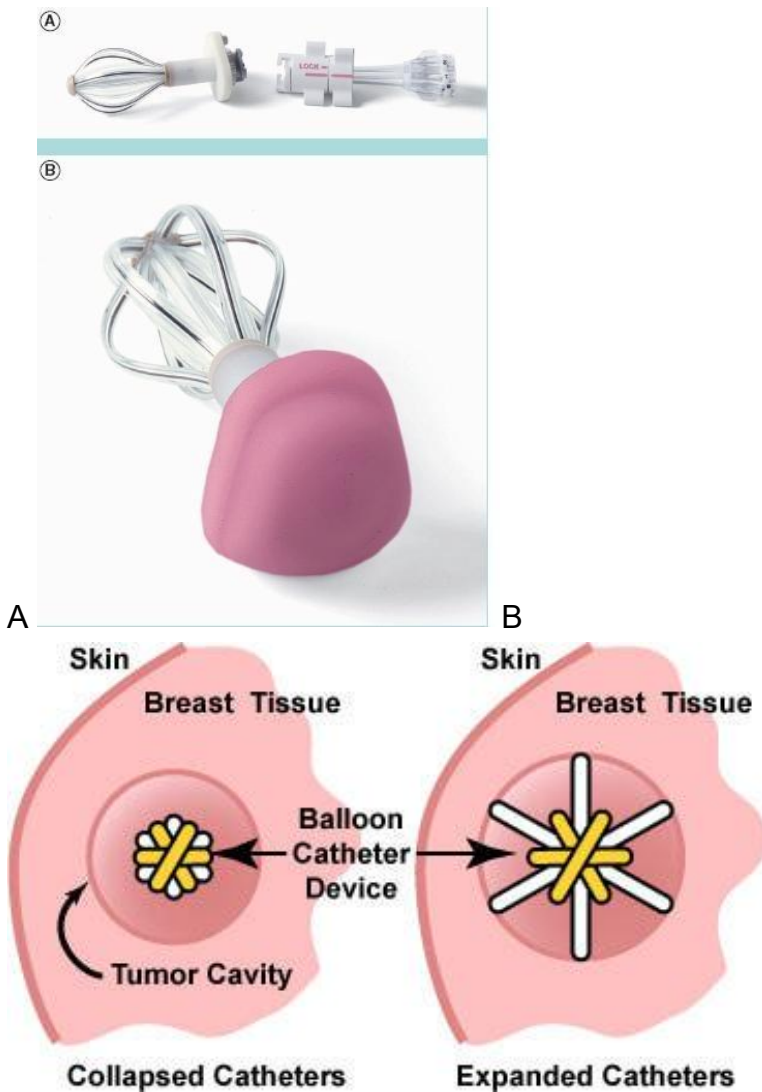


C

3.2 ClearPath (CP) ภาพที่ 6 A-B

เป็นการพัฒนาผสมระหว่าง balloon และ multicatheter brachytherapy อุปกรณ์ประกอบด้วย catheter ที่อยู่ภายในและภายนอก ซึ่งมันสามารถพองตัวได้เองจากการเคลื่อนที่ของปั๊มที่ฐานอุปกรณ์ แทนที่อยู่ข้างนอก 6 อันมีไว้เพื่อกันเนื้อเยื่อออกไปซึ่งสามารถปรับขนาดการพองตัวได้จากที่ฐานและปรับได้เหมือนกับบอลลูน แทนอันในเป็นที่ใส่แร่ Ir-192 ข้อที่ต่างกับอุปกรณ์ SAVI คือตัวแร่ ไม่ได้สัมผัสโดยตรงกับเนื้อเยื่อเต้านม

ภาพที่ 6 A-B แสดงอุปกรณ์ใส่แร่ชนิด ClearPath

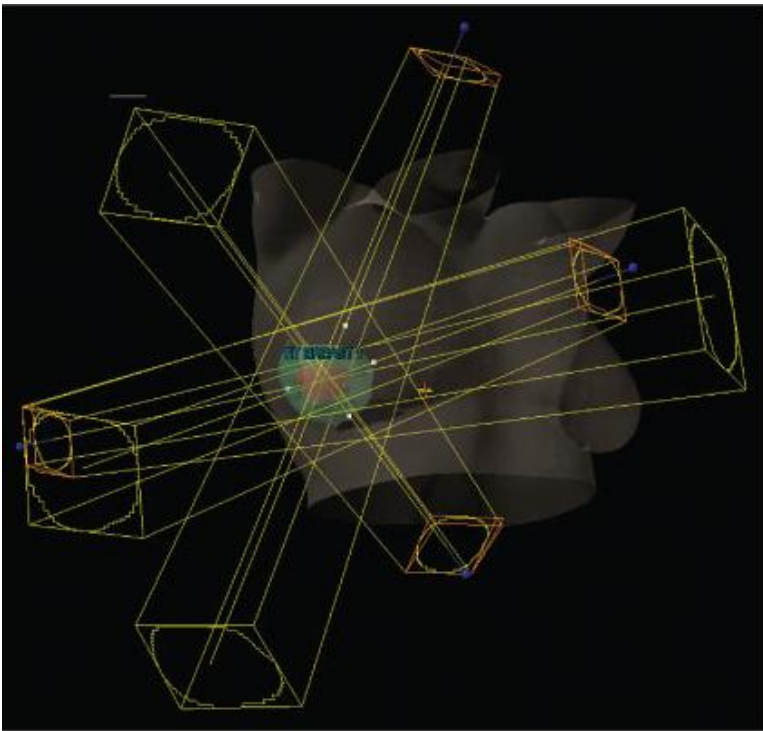


4. External Beam Radiation Therapy (EBRT) ภาพที่ 7

อาจใช้ทิศทางฉายรังสีจากโฟตอนหลายทิศทางหรือร่วมกับ electron หรือเทคนิค IMRT และโปรตรอน โดยใช้ tangentially positioned non-coplanar 4-5 beams โดยดู tumor bed ได้จาก CT scan ซึ่งสามารถเห็น seroma, ลักษณะเนื้อเยื่อที่เปลี่ยนไปหลังผ่าตัด และ surgical clips ได้ ปริมาตรของ clinical target volume (CTV) คือ tumour bed และเพิ่มขอบ (margin) ไปอีก 1.5 ซม.แต่ไม่เกิน 0.5 ซม.ใต้ผิวหนังและ chest wall ส่วนปริมาตร planning tumor volume (PTV) คือ CTV และเพิ่มขอบไปอีก 1.0 ซม. กำหนดปริมาณรังสีตาม

NSABP/RTOG protocol คือ 3.85 Gy เข้าเย็น ห่างกันอย่างน้อย 6 ชั่วโมง ภายใน 1 อาทิตย์ รวมปริมาณรังสีคือ 38.5 Gy ซึ่งจะกล่าวถึงผลการศึกษาในภายหลัง

ภาพที่ 7 แสดงทิศทางลำรังสีจากการฉายรังสีภายนอก



5. Intra-Operative Radiation Therapy Techniques (IORT)

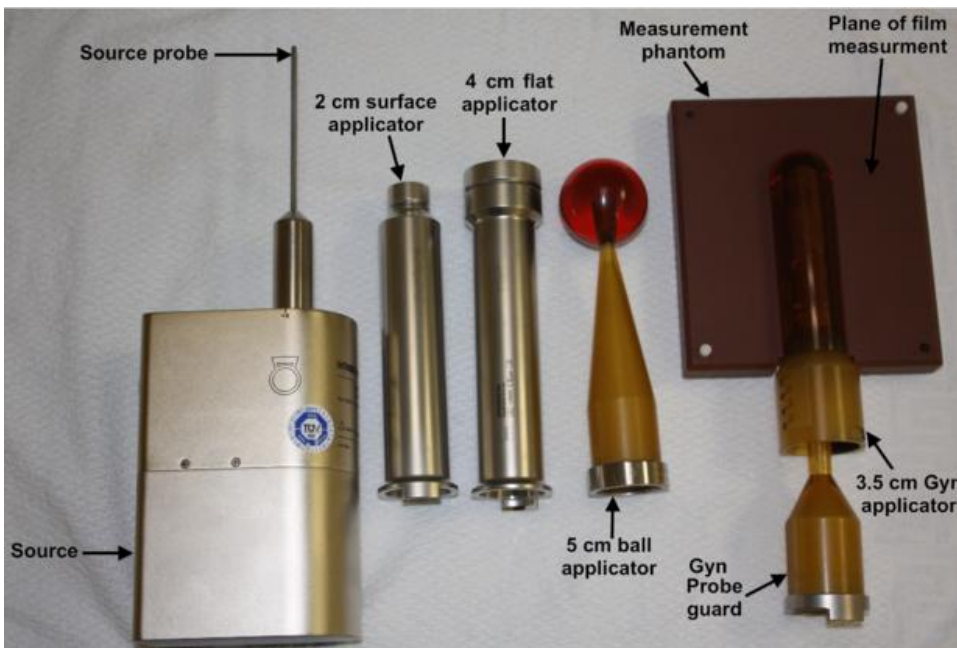
หมายถึงการให้ปริมาณรังสี 1 ครั้งไปที่ tumour bed ในระหว่างการผ่าตัด ข้อดีได้แก่สามารถฉายรังสีไปก่อนที่เซลล์มะเร็งจะแบ่งตัว นอกจากนี้เนื้อเยื่อที่เพิ่งผ่าตัดไปยังมีเลือดไปหล่อเลี้ยงดี ซึ่งสามารถตอบสนองได้ดีกับรังสี และยังสามารถลดปริมาณรังสีไปยังอวัยวะที่ไม่ต้องการ อวัยวะที่สำคัญ เช่น ปอดและหัวใจ มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถมาฉายรังสีที่ต้องใช้เวลาเป็นสัปดาห์ และทำให้ได้รับการฉายรังสีไม่ล่าช้าออกไปจากการให้ยาเคมีบำบัดและยาต้านฮอร์โมน ข้อเสียคือ ผู้ป่วยจะได้รับรังสีก่อนจะเห็นรายงานผลทางพยาธิวิทยาจึงทำให้มีการคิดค้นการดูแลพยาธิในห่อง ผ่าตัดเพื่อดู resected margin ถ้าเป็นบวกจะได้ทำการผ่าตัดเพิ่มก่อน IORT

5.1 INTRABEAM (X-rays) ภาพที่ 8

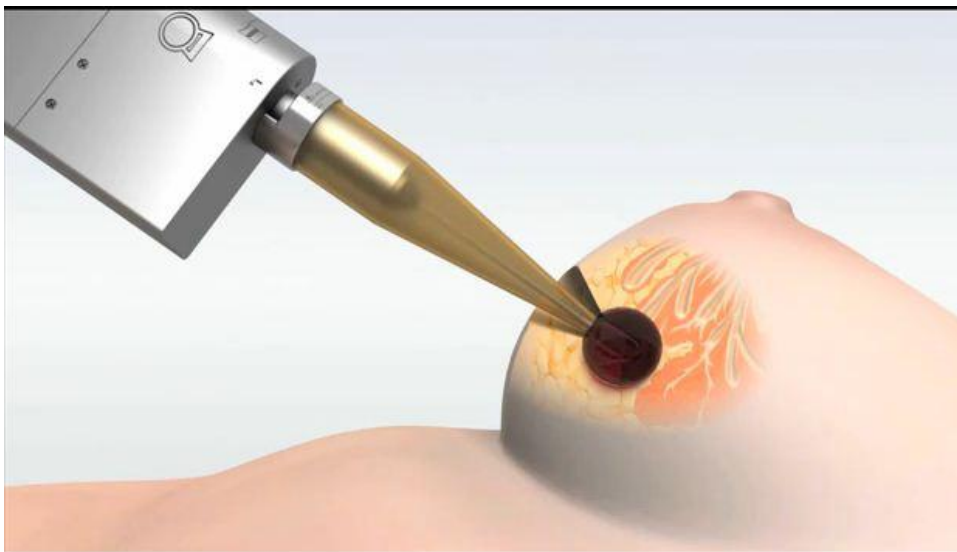
โดย X-ray source จะมี probe ขนาดยาว 10 ซม. เส้นผ่านศูนย์กลาง 3.2 มม. ภายในเครื่อง electron จะถูกเร่งให้มีพลังงานตามที่ต้องการและลงไปสู่ target มีอุปกรณ์ที่เป็นรูปทรงกลมขนาดต่างๆ เส้นผ่านศูนย์กลาง 1.5 ถึง 5 ซม. ให้เข้ากับขนาดของ surgical cavity แต่ละอุปกรณ์ทรงกลมจะทำให้เนื้อเยื่อเต้านมล้อมรอบแหล่งพลังงานรังสี หลังจากนั้นจะมีการเย็บแบบ pursestring เพื่อให้มีปริมาณรังสีที่ conformal มากขึ้น วิธีนี้ให้พลังงานโฟตอนขนาดต่ำ 30- 50 KVp โดยมี ปริมาณรังสีลดลงอย่างรวดเร็วในเนื้อเยื่อเต้านม โดยทั่วไปถ้าใช้ขนาดทรงกลม 3.5 ซม. จะได้พลังงาน 20 Gy ที่ 1 มม. จากขอบผิว และได้พลังงาน 5 Gy ที่ 1 ซม. และ 1 Gy ที่ 27 มม. ในเวลาประมาณ 20 นาที การรักษาใช้เวลาประมาณ 20 ถึง 45 นาที อุปกรณ์ชนิดนี้ได้นำ เข้ามาใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่ปี 2552

ภาพที่ 8 A-B แสดงอุปกรณ์เครื่องฉายรังสีในห้องผ่าตัดชนิด Intrabeam

A



B



5.2 MOBETRON (electrons) ภาพที่ 9

ส่วนประกอบได้แก่ แผงควบคุม (the control console) ส่วนปรับพลังงาน และส่วนที่เอาไว้รักษา แผงควบคุมจะวางไว้นอกห้องผ่าตัด เพื่อการควบคุมเครื่องฉายรังสีในระหว่างการรักษาตัวปรับพลังงานจะมีระบบไฟฟ้าเพื่อเป็นตัวเร่งและให้พลังงานแก่ electron ส่วนที่รักษาจะมีส่วนของระบบควบคุมสำหรับการสร้างและส่งพลังงาน เครื่อง Mobetron ใช้พลังงานความยาวคลื่น 3 ซม, ความถี่ 10 GHz เป็นตัวเร่งพลังงานสามารถให้พลังงาน electrons ที่ 4 MeV, 6 MeV, 9 MeV และ 12 MeV โดยให้ความลึกของการรักษาได้ถึง 4 ซม. กำหนดปริมาณรังสีคือ 10 ถึง 25 Gy ใน 1 ครั้ง ที่ dose rate of 10 Gy/min เครื่องมือชนิดนี้มีใช้ที่โรงพยาบาลศิริราช

ภาพที่ 9 แสดงเครื่องฉายรังสี electron ในห้องผ่าตัดสำหรับมะเร็งเต้านม



5.3 NOVAC-7 (electrons) ภาพที่ 10

ผลิต electron จาก mobile linear accelerator สามารถเคลื่อนไหวเหมือนแขนกลได้ 6 ทิศ ให้พลังงาน 4 แบบ คือ 3, 5, 7 และ 9 Mev ใช้เวลาในการรักษาประมาณ 15-20 นาที สามารถหลีกเลี่ยงปริมาณรังสีไปที่เนื้อเยื่อเต้านมข้างใต้โดยการ mobilize ท่อเต้านมและวางแผ่นตะกั่วไว้ที่ ด้านหน้า

ภาพที่ 10 แสดงเครื่องฉายรังสี electron ในห้องผ่าตัด



ในปี 2009 ASTRO ได้มีการประชุม และออกเป็น clinical-pathologic selection criteria โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่ม suitable , cautionary และ unsuitable สำหรับการใช้อาชีววิธี APBI ดังตารางที่ 3 ⁽⁶⁾ โดยกลุ่มที่เหมาะสมสำหรับวิธี APBI ต้องมีลักษณะครบทุกข้อ

ตารางที่ 3 แสดงเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมในการให้ APBI ตาม ASTRO

Factor	ผู้ป่วยกลุ่มเหมาะสม	ผู้ป่วยกลุ่มที่ควรคัดเลือกอย่างระมัดระวัง	ผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่เหมาะสม
Patient factors			
Age	>=60 y	50-59 y	<50 y
BRCA1/2 mutation	Not present		Present
Pathologic factors			
Tumour size	<=2 cm *	2.1-3.0 cm	>3 cm
T stage	T1	T0-T2	T3-4
Margins	Negative by at least 2 mm	Close (<2 mm)	Positive
Grade	mm		
LVSI	Any	Limited/focal	Extensive
ER status	No **	Negative	
Multicentricity	Positive		Present
Multifocality	Unicentric only Clinically unifocal with total size <= 2 cm ***	Clinically unifocal with total size 2.1-3.0 cm	If microscopically multifocal >3 cm in total size or if clinically multifocal
Histology		Invasive lobular	
Pure DCIS	Invasive ductal or other favourable subtypes #	<=3 cm	
EIC	Not allowed	<=3 cm	If >3 cm in size
Associated LCIS	Not allowed		If >3 cm in size
	Allowed		
Nodal factors			
N stage	pN0		pN1,pN2,pN3
Nodal surgery	SN Bx or ALND ⁱ		None performed
Treatment factors			
Neoadjuvant therapy	Not allowed		If used

* ขนาดก้อน เฉพาะส่วนที่เป็น Invasive part

** ในกรณีที่ เป็น possible หรือ equivocal LVSI สามารถตัดทิ้งได้ ไม่คำนึงถึง

*** microscopic multifocality สามารถทำได้ แต่ถ้าเป็น unifocal ที่ได้จากการตรวจร่างกายหรือ ultrasonography/mammography จะต้องมีความชัดเจนทั้งส่วน multifocal ไม่เกิน 2 cm

favourable histology ได้แก่ mucinous , tubular and colloid

ⁱ ไม่นับผลชิ้นเนื้อจาก DCIS

ข้อลักษณะต่างๆที่อยู่ในกลุ่ม suitable มาจากการศึกษาที่เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า โดยที่มีการติดตามผู้ป่วยอย่างน้อย 4 ปี และได้ผลการศึกษามีการกำเริบบริเวณเต้านมข้างเดิม (IBRT ipsilateral breast tumor recurrence) ต่ำกว่า 10% และ criteria อื่นๆ ที่จัดอยู่ในกลุ่ม cautionary หรือ unsuitable เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานที่เพียงพอต่อการฉายรังสีวิธีนี้

ในส่วนของ patient characteristic นั้น มีหลายการศึกษาที่ระบุว่าอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปนั้น มี IBRT ที่น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยอายุน้อยทั้งการศึกษาของการฉายรังสีแบบ whole breast irradiation และการใช้ mammosite⁽⁷⁻⁹⁾ ผู้ป่วยที่เป็นพาหะของ carriers of deleterious BRCA1 or BRCA2 mutations, ทั้งที่เป็นเฉพาะตัวผู้ป่วยเองหรือมีประวัติในครอบครัวยังไม่มีหลักฐานมาสนับสนุนเพียงพอต่อการรักษาแบบ APBI

ขนาดก้อนมะเร็งที่มีขนาดไม่เกิน 2 ซม (pT1) เหมาะสำหรับ APBI ในขณะที่ก้อนขนาดใหญ่กว่านี้หรือเป็นชนิด DCIS ที่มีขนาดน้อยกว่า 3 ซม จัดให้อยู่ในกลุ่ม cautionary ยังมีการศึกษาที่ระบุว่าถ้าผลชิ้นเนื้อที่มีลักษณะ extensive intraductal component (EIC) อาจมีความสัมพันธ์กับ อัตรา IBRT ที่สูง ดังนั้นถึงแม้ก้อนมะเร็งจะมีขนาดเล็ก แต่ถ้ามี EIC ร่วมด้วยจะถูกจัดให้อยู่ใน cautionary⁽¹⁰⁾

หลายการศึกษาไม่รวมผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิด lobular carcinoma นอกจากนี้มีการศึกษาจาก the Christie Hospital ที่ระบุว่า lobular carcinoma มีอัตรา IBRT ที่สูงกว่า Intraductal carcinoma⁽¹¹⁻¹²⁾ จึงทำให้ lobular carcinoma จัดอยู่ในกลุ่ม cautionary การมี lymphovascular invasion เป็นปัจจัยที่อาจบ่งบอกถึง residual disease ถึงแม้จะไม่ได้มีการศึกษาที่มีหลักฐานชัดเจน แต่ก็ทำให้ ASTRO จัดลักษณะนี้ใน cautionary ถ้ามีน้อยหรือเพียง focal และ unsuitable ถ้ามี extensive

กลุ่มผู้ป่วยที่มี hormonal receptor เป็นบวก จัดให้อยู่ในกลุ่ม suitable เนื่องจากเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษา ซึ่งน่าจะเป็นเพราะกลุ่มนี้มีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่า

ผลชิ้นเนื้อที่มีการกระจายในหลาย quadrant (multicentric) ไม่เหมาะต่อ APBI เนื่องจากโรค extensive และ APBI ไม่สามารถครอบคลุมได้หมด ดังนั้นต้องเป็น unicentric เท่านั้นจึงจะอยู่ในกลุ่ม suitable ในส่วนของตัวก้อนถ้ามีหลายจุด แต่ยังอยู่ใน quadrant เดียวกัน (multifocal) อาจจะ สามารถทำ APBI ได้ ขึ้นอยู่กับ extent ของตัวโรค โดยทั่วไปกรณีเป็น unifocal ที่พบจากการตรวจร่างกายหรือจากการตรวจอัลตราซาวด์ร่วมกับแมมโมแกรม แต่ผลพยาธิเป็น multifocal โดยมีขนาด ก้อนรวมกันไม่เกิน 2 ซม ถือว่าอยู่ในกลุ่ม suitable

ในผู้ป่วยที่มีการเลาะต่อมน้ำเหลืองแบบ sentinel lymph node หรือ axillary lymph node dissection ระดับ 1 และ 2 แล้วให้ผลพยาธิ ไม่เป็นมะเร็ง หรือมี foci of isolated tumor cells (<0.2 มม) จัดอยู่ในกลุ่ม suitable สำหรับ APBI มีหลายการศึกษานับสนุนว่าการพบการแพร่กระจาย ไปต่อมน้ำเหลือง จะเพิ่มความเสี่ยงของ IBRT⁽¹³⁻¹⁸⁾

ตารางที่ 4

GEC-ESTRO recommendations on patient selection for accelerated partial-breast irradiation.

Characteristic	A/low-risk group – good candidates for APBI	B/intermediate-risk group – possible candidates for APBI	C/high-risk group – contraindication for APBI
Patient age	>50 years	>40–50 years	≤40 years
Histology	IDC, mucinous, tubular, medullary, and colloid cc.	IDC, ILC, mucinous, tubular, medullary, and colloid cc.	–
ILC	Not allowed	Allowed	–
Associated LCIS	Allowed	Allowed	–
DCIS	Not allowed	Allowed	–
HG	Any	Any	–
Tumour size	pT1–2 (<30 mm)	pT1–2 (<30 mm)	pT2 (>30 mm), pT3, pT4
Surgical margins	Negative (>2 mm)	Negative, but close (<2 mm)	Positive
Multicentricity	Unicentric	Unicentric	Multicentric
Multifocality	Unifocal	Multifocal (limited within 2 cm of the index lesion)	Multifocal (>2 cm from the index lesion)
EIC	Not allowed	Not allowed	Present
LVI	Not allowed	Not allowed	Present
ER, PR status	Any	Any	–
Nodal status	pN0 (by SLNB or ALND*)	pN1mi, pN1a (by ALND*)	pNx; ≥pN2a (4 or more positive nodes)
Neoadjuvant chemotherapy	Not allowed	Not allowed	If used

APBI = accelerated partial-breast irradiation; IDC = invasive ductal carcinoma; ILC = invasive lobular carcinoma; LCIS = lobular carcinoma in situ; DCIS = ductal carcinoma in situ; HG = histologic grade; EIC = extensive intraductal component; LVI = lympho-vascular invasion; ER = estrogen receptor; PR = progesterone receptor; SLNB = sentinel lymph node biopsy.

* ALND = axillary lymph node dissection (at least 6 nodes pathologically examined).

โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ low-risk , intermediate-risk และ high-risk ซึ่งลักษณะแต่ละข้อ จะคล้ายกับ ASTRO guideline มีบางข้อที่ต่างออกไป (ตารางที่ 5) เช่น เอาอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป เนื่องจากในการศึกษาบางส่วนที่มีการติดตามเกิน 10 ปี เอาผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปเข้ามาและมี local recurrence ต่ำประมาณ 0-0.95% ⁽²⁰⁻³⁰⁾ , มีข้อที่สามารถมี LCIS ในผลพยาธิได้ , ในส่วนของ grading นั้นไม่ถือว่าเป็นข้อกำหนด ถึงแม้จะมีการศึกษาจาก Polgar C ระบุว่าผล high grade จะมี mean time to local recurrence สั้นกว่า low หรือ intermediate grade ⁽³¹⁻³³⁾ และ Clarke ระบุว่า high grade tumour เป็น strong predictor ของการเกิดการกำเริบ ⁽³⁴⁾ อีกข้อที่ต่างกับ ASTRO คือเรื่อง hormonal receptor ซึ่ง GEC-ESTRO ไม่ได้กำหนด เนื่องจากมีหลายการศึกษาที่ hormonal receptor negative ไม่ได้เป็นข้อห้ามของ APBI ^(20-29,35-38) มีเพียงการศึกษาบางรายงาน ที่ไม่เอาผู้ป่วย ER,PR negative เข้าการศึกษา ^(30,39-40) นอกจากนี้ ยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนเพียงพอ ว่า hormonal receptor เป็น prognostic factor ที่สำคัญของการเกิด local recurrence ⁽⁴¹⁾

ตารางที่ 5 แสดงการเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่เหมาะสมในการใช้เทคนิค APBI ระหว่าง ASTRO และ GEC-ESTRO

Factors	suitable group by ASTRO	low-risk group by ESTRO
Age	>60 y	>50 y
BRCA 1,2 mutation	not present	na
Tumour size	<2 cm	<3 cm
T stage	T1	T1-2
Margins	negative by at least 2 mm	negative by at least 2 mm
Grade	any	any
LVSI	Not allowed	Not allowed
ER status	positive	any
Multicentricity	unicentric	unicentric
Multifocality	unifocal with total <2 cm	unifocal
Histology	IDC, mucinous, tubular and colloid	IDC, mucinous, medullary, colloid
DCIS	Not allowed	Not allowed
EIC	Not allowed	Not allowed
Associated LCIS	allowed	allowed
Nodal status	pN0 by SLNB or ALND	pN0 by SLNB or ALND
Neoadjuvant therapy	Not allowed	Not allowed

ผลการศึกษาทางคลินิก

TARGIT trial A ⁽⁴²⁾ เป็นการศึกษาแบบ randomised, non-inferiority มีผู้ป่วย 3,451 คนจาก 11 ประเทศโดยมีการสุ่ม 1,721 คนไปทำ TARGIT และอีก 1,730 คนได้รับ external beam irradiation (EBRT) หลักเกณฑ์การนำผู้ป่วยเข้าการศึกษาได้แก่ อายุตั้งแต่ 45 ปีขึ้นไป หลัง wide excision ผลพยาธิเป็น invasive ductal carcinoma และมีลักษณะ unifocal ตามการตรวจร่างกาย และ imaging ถ้าผู้ป่วยในกลุ่ม TARGIT มีผลพยาธิที่มี adverse tumour factor จะตามด้วย external beam irradiation ในช่วงแรกของการศึกษา การสุ่มจะเริ่มทำก่อนการผ่าตัด ซึ่งทำให้มีผู้ป่วยบางราย ที่หลังทำ TARGIT แล้วผลพยาธิออกมามี adverse factor จึงต้องตามด้วย EBRT หลังจากนั้นได้มี หลายสถาบัน ที่ต้องการเข้าร่วมการศึกษานี้ ต้องการที่จะทำ TARGIT หลัง wide excision เพื่อจะได้ รู้ผลพยาธิก่อนตัดสินใจแต่ต้องเข้าไปผ่าตัดเป็นครั้งที่สอง วิธีแบบแรกจัดให้อยู่ในกลุ่ม prepathology (66.5%) และกลุ่มหลังคือ postpathology (33.5%) ซึ่งจะต้องมีการสุ่มภายใน 30 วันหลังการผ่าตัด lumpectomy สองกลุ่มนี้จะมีการแยกวิเคราะห์ข้อมูล โดยกลุ่ม prepathology คาดว่าน่าจะมี ประสิทธิภาพมากกว่าตามทฤษฎี เนื่องจากการให้รังสีทันที ความถูกต้องของการใส่เครื่องมือใน tumour bed

เพราะการเข้าไปผ่าตัดครั้งที่สอง อาจทำให้ tumour bed เปลี่ยนแปลงไปจากเดิม primary outcome ของการศึกษานี้คือ absolute local recurrence ที่แตกต่างกัน โดยคำนวณ absolute non-inferior margin ที่ 2.5% secondary outcome คือ toxicity , overall survival , breast-cancer death และ non-breast-cancer deaths

median follow-up ของการศึกษานี้อยู่ที่ 2 ปี 5เดือน มีประมาณ 35.4% ที่มี median follow-up อยู่ที่ 5 ปี ผลการศึกษาคือ 15.2% ที่ได้รับทั้ง TARGIT และ EBRT ซึ่งประกอบไปด้วย 21.6% ในกลุ่ม prepathology และ 3.6% ในกลุ่ม postpathology กลุ่มผู้ป่วยส่วนใหญ่คือ 87% มีขนาดก้อนไม่เกิน 2 cm, 85% เป็นชนิด grade 1,2 , 84% ไม่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง 93% hormonal receptor เป็นบวก และ 69% เจอจากการ screening

ผลการเปรียบเทียบคือ 5-year risk for local recurrence คือ 3.3% vs 1.3 % (TARGIT vs EBRT, p=0.042) breast cancer mortality 2.6% vs 1.9% (TARGIT vs EBRT,p=0.56) แต่พบว่ามี ความแตกต่าง อย่างมีนัยสำคัญของ non-breast cancer death คือ 1.4% vs 3.5% (TARGIT vs EBRT, p=0.0086) ซึ่งน่าจะมาจากการตายที่ลดลงจากสาเหตุเรื่อง cardiovascular และมะเร็งอื่นๆ overall mortality คือ 3.9% vs 5.3% (TARGIT vs EBRT, p=0.099) เมื่อแยกวิเคราะห์ของสองกลุ่ม ในกลุ่ม prepathology พบว่า risk of local recurrence 2.1% vs 1.1% (TARGIT vs EBRT, p=0.31) ไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องของ breast cancer mortality ส่วนในกลุ่ม postpathology พบว่า local recurrence 5.4% vs 1.7% (TARGIT vs EBRT, p=0.069) ซึ่งมีความแตกต่างกันมากกว่า 2.5% ซึ่งเป็นค่าที่กำหนด ซึ่งสาเหตุคาดว่าอาจจะมาจากการให้รังสีในภายหลัง เป็นการ delay radiation ต่อ well-vascularised tissue และ tumour bed อาจมีการเคลื่อนย้ายไปจากเดิม

ในสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันของการเกิด wound-related complication และมี grade3-4 toxicity จากการฉายรังสีในกลุ่ม TARGIT น้อยกว่า EBRT อย่างมีนัยสำคัญ (4 vs 13, p= 0.026)

อีกการศึกษาคือ ELIOT trial ⁽⁴³⁾ มาจากประเทศอิตาลี มีผู้ป่วย 1,305 ราย 654 รายถูกสุ่มเข้า EBRT (50 Gy/ 25 fractions ร่วมกับ 10 Gy/5 fractions external electron boost) และอีก 651 รายเข้าสู่ electron intraoperative radiotherapy ผู้ป่วยของการศึกษานี้กลุ่มผู้หญิงอายุช่วง 48-75 ปีที่เป็น early breast cancer โดยมีขนาดก้อนไม่เกิน 2.5 ซม. และเหมาะสำหรับการทำ breast-conserving therapy การศึกษานี้ใช้ปริมาณรังสี 21 Gy ที่ 90% isodose ไปที่ tumour bed โดยความยาวของ applicator มีขนาด 4,5,6 และ 8 ซม. และพลังงานมี 6-9 MeV

ผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองจาก sentinel biopsy จะได้รับ axillary dissection และถ้ามีการแพร่กระจายไปตั้งแต่ 4 ต่อมนขึ้นไป จะให้ฉายรังสีเพิ่มอีก 50Gy/25 fractions โดยทำร่วม กับ EBRT แต่จะทำหลัง ELIOT 8-12 สัปดาห์ ในการศึกษาวิจัยรายงาน local recurrence แบ่งเป็น true local recurrence (อยู่ใน quadrant เดียวกัน) primary endpoint คือ ipsilateral breast tumour recurrence, secondary endpoint คือ overall survival ในทางสถิติ ผลการศึกษาของ local recurrence ที่ไม่เกิน 7.5% จะอยู่ในช่วงที่ใกล้เคียงกับการเกิด local recurrence ของ EBRT ที่ประมาณ 3% ที่ 5 ปี

median follow-up อยู่ที่ 5.8 ปีของกลุ่ม EBRT และ 5.9 ปีของกลุ่ม IORT ผลการศึกษาพบว่า 5-year event rate of IBRT ของ intraoperative radiotherapy คือ 4.4% ซึ่งยังอยู่ภายใน prespecified equivalence margin ที่ 7.5% ที่กำหนดไว้ อย่างไรก็ตาม มีค่าสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม EBRT ซึ่งมีค่า 0.4% (p=0.0001) Hazard ratio ของการเกิด IBRT ในผู้ป่วยที่ได้รับ intraoperative radiotherapy คือ 9.3 เมื่อเทียบกับ EBRT , 5-year true local recurrence มีค่าสูงกว่าในกลุ่ม intraoperative radiotherapy อย่างมีนัยสำคัญ คือ 2.5 % vs 0.4% (p=0.0003), การกำเริบนอกเหนือบริเวณ quadrant เดิม (local relapse outside the index quadrant) และ การกำเริบที่ axillary or regional lymph node มีค่ามากกว่าใน intraoperative radiotherapy อย่างมีนัยสำคัญ (p=0.0001 , p=0.03 ตามลำดับ) แต่สองกลุ่มไม่มี

ความแตกต่างกัน ในเรื่องของ 5-year overall survival ผลข้างเคียงหลังการฉายรังสี คือ ผลข้างเคียงต่อผิวหนังในกลุ่ม intraoperative radiotherapy มีน้อยกว่า EBRT อย่างมีนัยสำคัญทั้งในเรื่องของ erythema, dryness, hyper-pigmentation และ pruritus

สองการศึกษาที่มีข้อแตกต่างกันอยู่บ้าง (ตารางที่ 6) เช่น ใน ELIOT trial มีการเพิ่ม electron boost 10 Gy ในกลุ่ม whole breast irradiation ในขณะที่ TARGIT trial ไม่ได้ระบุเรื่องการ boost ไว้ ซึ่งใน ELIOT trial นั้น กลุ่มที่ได้รับ whole breast irradiation มีเพียง 0.6% ที่เกิดการกำเริบที่ บริเวณเดิม (local recurrence) ซึ่งน้อยมากเมื่อเทียบกับการศึกษา EORTC boost trial ซึ่ง มี local recurrence อยู่ที่ 4% ใน T1 และ 4.5% ใน T2

จากการศึกษาข้างต้น ยังมีข้อวิจารณ์อีกมาก ที่ยังไม่อาจทำให้ APBI เป็น standard treatment ในขณะนี้ได้แก่ TARGIT เองก็มีการกังวลว่าปริมาณรังสีที่ได้น้อยไปหรือไม่ เนื่องจาก ที่ tumour bed จะได้ปริมาณเพียง 5 Gy และลดลงอย่างรวดเร็วเมื่อเกิน 1 ซม.ไป ปริมาณค่อนข้าง จะน้อยกว่า APBI เทคนิคอื่นๆและน้อยกว่าที่ tumour bed ได้รับจาก conventional whole breast irradiation ⁽⁴⁴⁾ รวมไปถึง volume ที่รักษาของ TARGIT ที่ค่อนข้างเล็กด้วย ก็ทำให้มีการกังวลว่า ผู้ป่วยอาจมีความเสี่ยงของการเกิดการกำเริบ (In-breast recurrence) เพิ่มมากขึ้น

นอกจากนั้นหลังจากการทำ intraoperative radiotherapy ถ้าผลพยาธิออกมามี adverse histologic feature ผู้ป่วยจะต้องได้ postoperative external irradiation เพิ่มเติม มี 22% ใน TARGIT trial และ 5% ใน ELIOT กลุ่มที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองนั้น ทั้งสองการศึกษา จะให้ผู้ป่วยได้รับ whole breast irradiation เท่านั้น ซึ่งจริงๆในปัจจุบันจะต้องมีการฉายรังสีไปที่ regional lymph node เช่น supraclavicular หรือ internal mammary chain node ด้วย ⁽⁴⁵⁾ อีกประการคือ 75% ของผู้ป่วยใน ELIOT trial และ 72% ใน TARGIT trial ได้รับ adjuvant hormonal treatment อย่างเดียว ซึ่งอาจจะไม่เพียงพอ เพราะปัจจุบันถึงแม้จะเป็น hormonal receptor เป็นบวกแต่บางกลุ่ม chemotherapy ก็มีความจำเป็นต้องให้ และใน ELIOT trial นั้น การมี immunoreactive cells เพียง 1+ จะถือว่าอยู่ในกลุ่ม hormonal receptor positive ซึ่งเป็น threshold ที่ค่อนข้างต่ำและอาจได้รับเฉพาะ hormonal treatment ซึ่งในความเป็นจริง ผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจเป็น hormonal receptor negative และควรได้รับ chemotherapy เพื่อลด mortality

และผลการศึกษาที่ออกมาว่าการกำเริบเฉพาะที่ที่สูงนั้น สามารถแปลได้ว่า เกิดจากการที่ไม่ได้ รับ whole breast irradiation หรือ ว่าเทคนิคนั้นไม่ถูกต้อง เช่น ปริมาณหรือวิธีการที่ผิดพลาด

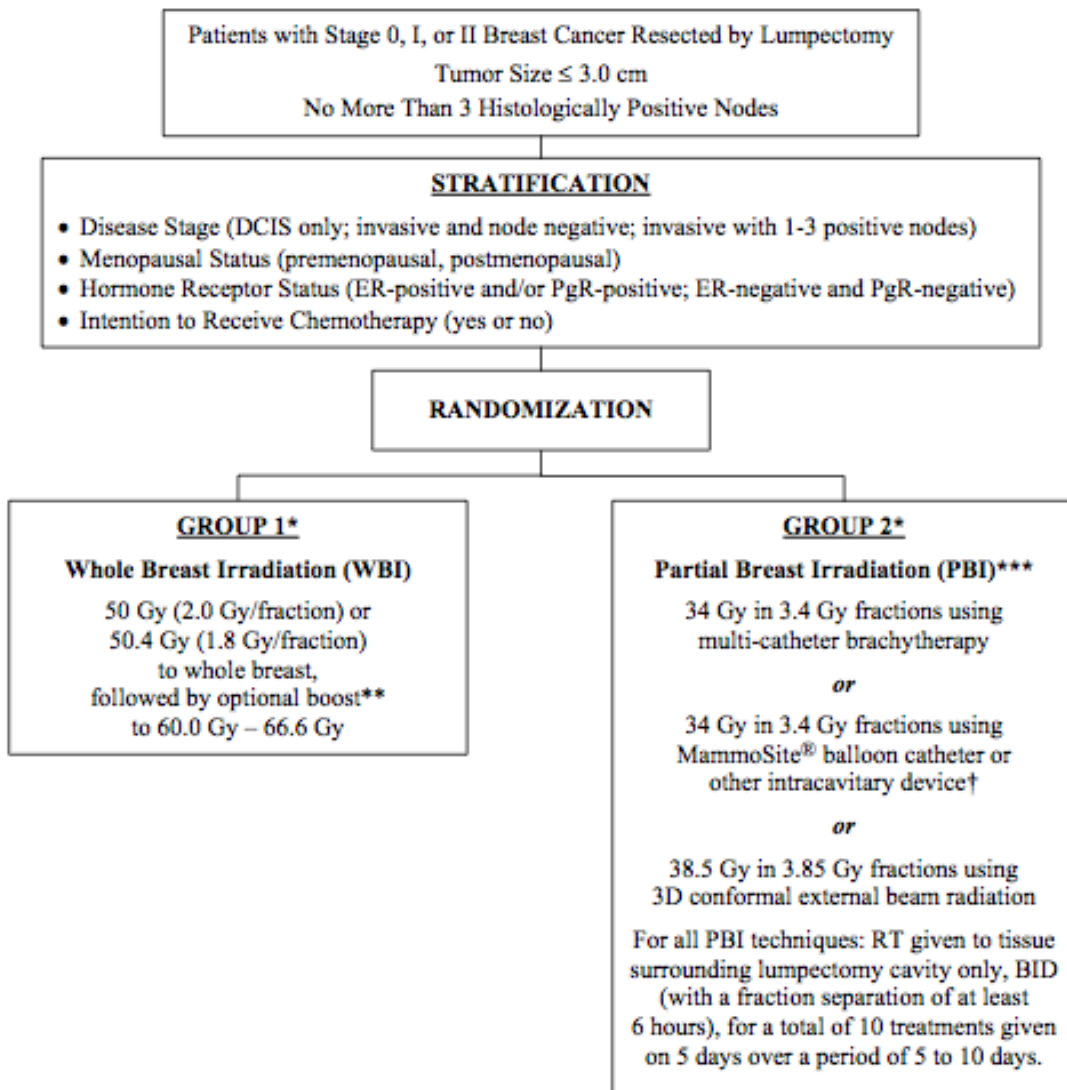
สิ่งที่สำคัญอีกประการหนึ่งคือ อาจจะต้องรอดผลการศึกษาเหล่านี้ให้นานกว่านี้ 5-10 ปี ถึงแม้ว่าอัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน แต่การกำเริบก็เป็นเรื่องสำคัญ และเวลาที่สั้นไปไม่สามารถสรุปความความเสี่ยงของ breast-cancer death ได้โดยเฉพาะในกลุ่มที่อยู่นอกเหนือ จากข้อแนะนำของ ASTRO guidelines

ความยากของการเลือกใช้วิธี คงยังจำกัดอยู่ในกลุ่มผู้ป่วย low risk ของการเกิด local recurrence ข้อดีก็คือ เพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วย อย่างไรก็ตามยังต้องรอดติดตามจากการศึกษา แบบสุ่มอื่นๆอีก เช่น NSABP B-39/ RTOG 0413 เป็นการศึกษาระยะสาม เปรียบเทียบการได้รับ whole breast irradiation เทียบกับ APBI ซึ่งเป็นวิธี multicatheter brachytherapy , mammosite balloon และ 3D conformal external beam irradiation (ภาพที่ 11) การศึกษานี้มีการรายงาน เบื้องต้น โดยรายงานการศึกษาผลข้างเคียงของผู้ป่วย 1,386 รายที่ได้รับการฉายรังสี APBI แบบ 3D-CRT mean time ของการศึกษาคือ 41 เดือน ไม่พบว่า APBI เพิ่มผลข้างเคียง โดยอัตรา fibrosis-cosmesis และ fibrosis-deep connective tissue อยู่ที่ grade 2=12% , grade 3=3% และ grade 4/5=0% ⁽⁴⁶⁾

ตารางที่ 6 แสดงการเปรียบเทียบผลการศึกษาของ TARGIT และ ELIOT trial ⁽⁴²⁻⁴³⁾

Factors	TARGIT A	ELIOT trial
Patient inclusion criteria	>=45yrs, IDC, T1-2, cN0, unifocal, no EIC	48-75yrs, tumour <= 2.5cm
Surgery	wide local excision	quadrantectomy and ALND or SLNB
Control arm (WBI)	40-56Gy +/- boost 10-16 Gy	50Gy/25fx + 10-Gy boost
Experimental arm (APBI)	50kv x-rays : 5-7 Gy at 1 cm / 1 fx	Intraoperative electrons: 21 Gy to 90%IDL/ 1 fx
Median F/U	2.5 yr	5.9 yr
Accrual	3,451	1,305
Local failure	5-year risk for local recurrence คือ 3.3% vs 1.3 % (TARGIT vs EBRT, p=0.042) prepathology stratum: the risk of local recurrence 2.1% vs 1.1% (TARGIT vs EBRT, p=0.31) postpathology stratum: local recurrence 5.4% vs EBRT 1.7% (TARGIT vs EBRT, p=0.069)	5-year event rate of IBRT 4.4% vs 0.4% (Intraop electron vs EBRT, p=0.0001) 5-year true local recurrence 2.5 % vs 0.4% (Intraop electron vs EBRT, p=0.0003)
Mortality rate	Breast-cancer mortality 1.2% vs 0.5% (TARGIT vs EBRT, p=0.35) non-breast cancer death 1.4% vs 3.5% (TARGIT vs EBRT, p=0.0086)	5-year overall survival was 96.8% (95% CI 95.3–98.3) for the intraoperative radiotherapy group and 96.9% (95.5–98.3)
Toxicity	grade 3 or 4 radiotherapy-related skin complications 4 of 1721 vs 13 of 1730 (TARGIT vs EBRT, p=0.029)	skin side-effects: significant difference in favour of the intraoperative electron group (p=0.0002) erythema (p<0.0001), dryness (p=0.04), hyper-pigmentation (p=0.0004), pruritus (p=0.002) higher occurrence of fat necrosis in the intraoperative electron group than in EBRT group (p=0.04)

Figure 1
NSABP B-39/RTOG 0413 Schema



References

1. Polgár C, Strnad V, Major T. Brachytherapy for partial breast irradiation: the European experience. *Semin Radiat Oncol* 2005;15:116–22.
2. Vicini FA, Arthur DW. Breast brachytherapy: North American experience. *Semin Radiat Oncol* 2005;15:108–15.
3. Clarke DH, Lé MG, Sarrazin D, Lacombe MJ, Fontaine F, Travagli JP, et al. Analysis of local regional relapses in patients with early breast cancers treated by excision and radiotherapy. Experience of the Institute Gustave Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:137–45.
4. Van Limbergen E, van der Bogaert W, van der Shueuren E, Rijnders A, et al. Tumor excision and radiotherapy as primary treatment of breast cancer: analysis of patient and treatment parameters and local control. *Radiother Oncol* 1987;8:1–9.
5. Njeh CF, Saunders MW, Langton CM. Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A review of available techniques. *Radiation Oncology* 2010;5:90
6. 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;74:987-1001.
7. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345:1378–1387.
8. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, 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;25:3259–3265.
9. Chao KK, Vicini FA, Wallace M, Mitchell C, Chen P, Ghilezan M, et al. 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.
10. Vicini F, Beitsch PD, Quiet CA, Keleher AJ, Garcia D, Snider HC Jr, et al. 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.
11. Ribeiro GG, Magee B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. The Christie Hospital breast conservation trial: An update at 8 years from inception. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1993;5:278–283.
12. Ribeiro GG, Dunn G, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. Conservation of the breast using two different radiotherapy techniques: Interim report of a clinical trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1990;2:27–34.

13. Wazer DE, Kaufman S, Cuttino L, DiPetrillo T, Arthur DW. 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.
14. Kaufman SA, DiPetrillo TA, Price LL, Midle JB, Wazer DE. Long-term outcome and toxicity in a Phase I/II trial using high-dose-rate multicatheter interstitial brachytherapy for T1/T2 breast cancer. *Brachytherapy* 2007;6:286–292.
15. Evans SB, Kaufman SA, Price LL, Cardarelli G, Dipetrillo TA, Wazer DE. Persistent seroma after intraoperative placement of MammoSite for accelerated partial breast irradiation: Incidence, pathologic anatomy, and contributing factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:333–339.
16. Shah NM, Tenenholz T, Arthur D, DiPetrillo T, Bornstein B, Cardarelli G. MammoSite and interstitial brachytherapy for accelerated partial breast irradiation: Factors that affect toxicity and cosmesis. *Cancer* 2004;101: 727–734.
17. Wazer DE, Berle L, Graham R, Chung M, Rothschild J, Graves T, et al. Preliminary results of a phase I/II study of HDR brachytherapy alone for T1/T2 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:889–897.
18. Wazer DE, Lowther D, Boyle T, Ulin K, Neuschatz A, Ruthazer R, et al. Clinically evident fat necrosis in women treated with high-dose-rate brachytherapy alone for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:107–111.
19. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, Kovács G, Polo A, Lyczek J, et al. 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 (2009). *Radiother Oncol*. 2010;94:264-73
20. Antonucci JV, Wallace M, Goldstein NS, Kestin L, Chen P, Benitez P, et al. 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;74:447–52.
21. Arthur DW, Winter K, Kuske RR, Bolton J, Rabinovitch R, White J, et al. 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;72:467–73.
22. Johansson B, Karlsson L, Liljegren G, Hardell L, Persliden J. 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;90:30–5.
23. Patel RR, Christensen ME, Hodge C, Adkison JB, Das RK. Clinical outcome analysis in “high-risk” versus “low-risk” patients eligible for National Surgical Adjuvant Breast and Bowel B-39/Radiation Therapy Oncology Group 0413 trial: five-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:970–3.
24. Polgár C, Sulyok Z, Fodor J, Orosz Z, Major T, Takácsi-Nagy Z, et al. Sole brachytherapy of the tumor bed after conservative surgery for T1 breast cancer: five-year results of a phase I–II study and initial findings of a randomized phase III trial. *J Surg Oncol* 2002;80:121–8.

25. Polgár C, Major T, Fodor J, Németh G, Orosz Z, Sulyok Z, et al. HDR brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast conserving surgery: seven-year results of a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1173–81.
26. Polgár C, Strnad V, Major T. Brachytherapy for partial breast irradiation: the European experience. *Semin Radiat Oncol* 2005;15:116–22.
27. Polgár C, Fodor J, Major T, Németh G, Lövey K, Orosz Z, et al. 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.
28. Polgár C, Major T, Lövey K, et al. Hungarian experience on partial breast irradiation versus whole breast irradiation: 12-year results of a phase II trial and updated results of a randomized study. *Brachytherapy* 2008;7:91–2 [Abstract].
29. Polgár C, Major T. Current status and perspectives of brachytherapy for breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2009;14:7–24.
30. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. Partial breast irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy for early breast cancer: Results of the German–Austrian multicenter Phase II trial. *Brachytherapy* 2009;8:107 [Abstract].
31. Polgár C, Fodor J, Major T, Orosz Z, Németh G. The role of boost irradiation in the conservative treatment of stage I–II breast cancer. *Pathol Oncol Res* 2001;7:241–50.
32. Polgár C, Fodor J, Orosz Z, Major T, Takácsi-Nagy Z, Mangel LC. Electron and high dose rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I–II breast cancer: first results of the randomized Budapest boost trial. *Strahlenther Onkol* 2002;178:615–23.
33. Polgár C, Fodor J, Orosz Z, T Major, Z Sulyok, Z Takacsi-Nagy. Electron and brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I–II breast cancer: 5-year results of the randomized Budapest boost trial. *Radiother Oncol* 2002;64:S15 [Abstract].
34. Clarke DH, Lé MG, Sarrazin D, Lacombe MJ, Fontaine F, Travagli JP, Analysis of local regional relapses in patients with early breast cancers treated by excision and radiotherapy. Experience of the Institute Gustave Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:137–45
35. Benitez PR, Keisch ME, Vicini F, Stolier A, Scroggins T, Walker A. Five-year results: the initial clinical trial of Mammosite balloon brachytherapy for partial breast irradiation in early- stage breast cancer. *Am J Surg* 2007;194:456–62.
36. Gómez-Iturriaga A, Pina L, Cambeiro M, Martínez-Regueira F, Aramendía JM, Fernández-Hidalgo O. Early breast cancer treated with conservative surgery, adjuvant chemotherapy, and delayed accelerated partial breast irradiation with high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy* 2008;7:310–5.
37. King TA, Bolton JS, Kuske RR, Fuhrman GM, Scroggins TG, Jiang XZ. Long-term results of wide-field brachytherapy as the sole method of radiation therapy after segmental mastectomy for Tis, 1, 2 breast cancer. *Am J Surg* 2000;180:299–304.
38. Krishnan L, Jewell WR, Tawfik OW, Krishnan EC. Breast conservation therapy with tumor bed irradiation alone in a selected group of patients with stage I breast cancer. *Breast J* 2001;7:91–6.

39. Niehoff P, Polgár C, Ostertag H, Major T, Sulyok Z, Kimmig B, Clinical experience with the MammoSite[®] radiation therapy system for intracavitary brachytherapy of breast cancer—Results from an international phase II trial. *Radiother Oncol* 2006;79:316–20.
40. Ott OJ, Hildebrandt G, Pötter R, Hammer J, Lotter M, Resch A, 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;82:281–6.
41. Haffty BG. Molecular and genetic markers in the loco-regional treatment of breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:329–40
42. 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*. 2013 Nov 8. pii: S0140-6736(13)61950-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61950-9. [Epub ahead of print]
43. 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 Dec;14(13):1269-77. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70497-2. Epub 2013 Nov 11
44. Smith BD, Smith BD, Buchholz TA, Kuerer HM: Intraoperative radiotherapy for early breast cancer (correspondence). *Lancet* 376:1141, 2010
45. Azria D, Lemanski C. Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Lancet*. 2013 Nov 8. pii: S0140-6736(13)62304-1. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62304-1. [Epub ahead of print]
46. Julian TB, Constantino JP, Vicini FA, et al. Early toxicity results with 3D conformal external beam (CEBT) from the NSABP B-39/RTOG 0413 accelerated partial breast irradiation (APBI) trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(suppl):Abstr S1011.