

**Akcelerált parciális emlőbesugárzás emlőmegtartó műtét után
alacsony rizikójú invazív emlőrákban 3D-konformális és
képvezérelt intenzitásmodulált radioterápiával**

Doktori (PhD) – értekezés

dr. Mészáros Norbert

Pécsi Tudományegyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola,

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos

Sebészet és Határterületei programvezető: Prof. Dr. Vereczkei

András

Témavezető: Prof. Dr. Polgár Csaba



2020

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke.....	3
Összefoglalás.....	5
I. Bevezetés	7
II. Célkitűzés.....	10
III. Irodalmi áttekintés.....	11
III.1. Maszektomiától az emlőmegtartó műtét és teljesemlő-sugárkezelésig.....	11
III.2. Teljesemlő-besugárzás elhagyása, emlőmegtartó műtétet követően.....	14
III. 3. Emlőmegtartó műtét sugárkezelés nélkül, vagy egyedüli endokrin terápiával.....	15
III.4. Részleges emlőbesugárzás története, a korai klinikai vizsgálatok eredményei.....	17
III.5. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás patológiai alapjai.....	19
III.6. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás klinikai alapjai.....	20
III.7. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás sugárbiológiai alapjai.....	22
III.8. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás beteg beválasztási kritériumai.	25
III.9. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás költség-haszon elemzései	29
IV. Beteganyag és módszer.....	30
IV.1. 3D-KRT-vel kezelt betegek.....	30
IV.2. IG-IMRT-vel kezelt betegek.....	42
IV.2.1. CTV-PTV biztonsági zóna.....	47
V. Eredmények.....	48
V.1. A 3D-KRT és az IG-IMRT technika dozimetriai összehasonlítása.....	48
V.2. Klinikai eredmények és mellékhatások.....	49
V.3. A CTV-PTV biztonsági zóna ellenőrzése.....	60
VI. Megbeszélés.....	61
VII. Következtetések.....	72
VIII. Irodalomjegyzék.....	73
IX. Saját közlemények jegyzéke.....	87
X. Köszönetnyilvánítás.....	93

Rövidítések jegyzéke

- 3D-KRT: háromdimenziós konformális sugárkezelés („three dimensional conformal radiotherapy”)
- ABS: American Brachytherapy Society
- APERT: akcelerált parciális emlőbesugárzás („accelerated partial breast irradiation”)
- ASTRO: American Society for Radiation Oncology
- BCS: emlőmegtartó műtét („breast conserving surgery”)
- BED: biológiaileg hatásos dózis („biologically effective dose”)
- BRCA: emlőrák-specifikus gén („Breast Cancer Antigen”)
- BZ: biztonsági zóna
- CSS: daganatspecifikus túlélés („cancer specific survival”)
- CI: céltérfogat dózislefedettsége („coverage index”)
- CT: számítógépes tomográf
- CTV: klinikai céltérfogat („clinical target volume”)
- CVS: műtéti üreg láthatósági pontszám („cavity visibility score”)
- DRR: digitálisan rekonstruált röntgenkép
- DFS: betegségmentes túlélés („disease free survival”)
- D_{min}: minimális dózis
- D_{max}: maximális dózis
- EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
- EPID: elektronikus mezőellenőrző eszköz („electronic portal imaging device”)
- EQD₂: 2 Gy frakciódózissal egyenértékű dózis
- ER: ösztrogén receptor
- GEC ESTRO: Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology
- DBCG: Danish Breast Cancer Group
- HDR-iBT: magas dózisteljesítményű szövetközi brachyterápia („high dose rate interstitial brachytherapy”)
- HT: hormonterápia
- IGRT: képvezérelt sugárterápia („image guided radiotherapy”)
- IMRT: intenzitásmodulált sugárterápia („intensity modulated radiotherapy”)
- kV: kilovoltos

LAT: laterális

LHRH: luteinizáló hormon szabályzó hormon

LONG: longitudinális

LRFS: helyi kiújulásmentes túlélés („local recurrence free survival”)

NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

MRI: mágneses rezonancia képalkotás („magnetic resonance imaging”)

MHD: átlagos szívdózis („mean heart dose”)

MLD: átlagos tüdődózis („mean lung dose”)

OAR: védendő szerv („organ at risk”)

OS: teljes túlélés („overall survival”)

PTV: tervezési céltérfogat („planning target volume”)

PR: progeszteron receptor

RRFS: regionális kiújulásmentes túlélés („regional recurrence free survival”)

RT: radioterápia

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

SLNB: őrszemnyirokcsomó mintavétel („sentinel lymph node biopsy”)

TERT: teljesemlő-besugárzás

TOP CT: topometriai CT

ún.: úgy nevezett

vs.: versus

V100: 100%-os referencia izodózisfelszín által lefedett térfogat

V95: 95%-os referencia izodózisfelszín által lefedett térfogat

VERT: vertikális

WBI: teljesemlő-besugárzás („whole breast irradiation”)

Összefoglalás

Dr. Mészáros Norbert

Akcelerált parciális emlőbesugárzás emlőmegtgtartó műtét után alacsony rizikójú invazív emlőrákban 3D-konformális (3D-KRT) és képvezérelt (IG) intenzitásmodulált radioterápiával (IMRT)

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos

Sebészet és határterületei programvezető: Prof. Dr. Vereczkei András

Témavezető: Prof. Dr. Polgár Csaba

Korai (St. 0-I-II) emlőrákok komplex onkológiai kezelésében a korábban alkalmazott teljesemlő-eltávolítást és mellkasfali (+/- hónalji és kulccscsont körüli nyirokrégiók) sugárkezelést az 1980-as évektől kezdődően felváltotta az emlőmegtgtartó műtét (BCS; „breast conserving surgery”) és teljesemlő-besugárzás (TERT). Ezzel csaknem párhuzamosan több kutatócsoport is vizsgálni kezdte a BCS-t követően a tumorágyra és annak közvetlen környezetére adott ún. gyorsított, részleges emlőbesugárzás (APERT; „akcelerált parciális emlő radioterápia”) lehetőségeit. Világszerte és intézetünkben is a nagy hagyományokkal rendelkező nagy dózisteljesítményű szövetközi (HDR-iBT) részleges emlő brachyterápiát követően, 2006-tól elérhetővé vált a 3D-konformális radioterápia (3D-KRT), majd 2011-től a képvezérelt (IG; „image guided”), intenzitásmodulált radioterápia (IMRT) használata. Értekezésemben bemutatom a 3D-KRT és az IG-IMRT bevezetését az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Központjában, ismertetem az első negyvennegy 3D-KRT és hatvan IG-IMRT-vel kezelt beteg 7-éves kezelési eredményeit és mellékhatásait. Elemzem a gyorsított részleges emlőbesugárzások dózis-térfogati paramétereit a klinikai eredmények összefüggéseit, valamint ismertetem a klinikai céltérfogat (CTV) és a tervezési céltérfogat (PTV) közötti biztonsági kiterjesztésnek a nagyságát, melyet 60 IMRT-vel kezelt betegnél feljegyzett beállítási eltérésből határoztunk meg.

2006 decemberétől 2014 márciusáig 104 beteget soroltunk be prospektív, fázis II-es szekvenciális klinikai vizsgálatunkba, és az országban elsőként végeztünk APERT-et

3D-KRT-vel (n=44) és IG-IMRT-vel (n=60) korai stádiumú (St. I-II) invazív emlőrák miatt, BCS-t követően. A leadott dózis $9 \times 4,1$ Gy (összdózis: 36,1 Gy) volt, a kezeléseket öt egymást követő munkanapon végeztük, napi kétszeri frakcionálással, a frakciók között minimálisan 6 óra különbséggel. Az előírt dóziskövetelményeket és dóziskorlátokat valamennyi beteg esetén betartottuk. 90 hónap medián követési idő (tartomány: 67-156 hónap) után azonos oldali helyi kiújulásmentes túlélés (LRFS; „local recurrence-free survival”) és regionális kiújulásmentes túlélés (RRFS; „regional recurrence-free survival”) 7 éves valószínűsége 98,9%, és 99,0% volt. A daganatmentes (DFS; „disease-free survival”), emlőrák-specifikus (CSS; „cancer specific survival”) és teljes túlélés (OS; „overall survival”) 7 éves valószínűsége 94,8%, 98,1% és 94,8% volt, azonos sorrendben. A késői grade 2-3 emlő fibrózis és bőrmellékhatás aránya 9,3% és 0%-nak adódott. Grade 2-3 késői mellékhatás az IG-IMRT karon eddig nem fordult elő. A kiváló-jó, valamint elfogadható-rossz kozmetikai eredmény aránya 93,2% és 6,8% volt.

Magyarországon elsőként alkalmaztunk 3D-KRT-val és IG-IMRT-vel APERT-et klinikai vizsgálat keretében. Vizsgálatunkkal igazoltuk, hogy megfelelő betegszelekcióval minden kezelési módszer biztonságosan végezhető, nem fokozza a késői mellékhatások kockázatát, a betegek számára kevésbé megterhelő, valamint azonos helyi daganatmentességet és teljes túlélést biztosít, mint a hagyományos TERT. Képvezérelt technika alkalmazásával a CTV-PTV biztonsági zóna nagysága 5 mm-re csökkenhető.

I. Bevezetés

Az emlőrák a nyugati társadalmak női népességének leggyakoribb daganata, az összes daganat 22%-a, és egyben a leggyakoribb daganatos halálok (**1-2**). A statisztikai adataink alapján elmondható, hogy jelenleg minden nyolcadik nőnél 85 éves kor előtt rosszindulatú emlőrák alakul ki. A WHO szerint 2018-ban világszerte mintegy 18,1 millió új eset került felfedezésre és 9,6 millió emlőrákos halálozást regisztráltak. Becslésük szerint 2040-re akár évi 26 millió új esettel és 11,5 millió halálozással lehet számolni. Magyarországon a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján 2015-ben összesen 8 275 új esetet regisztráltak, és 2011-ben 3 258-an haltak meg emlőrákban (**1-2**). Az elmúlt évek statisztikáit elemezve látható, hogy az emlőrákos megbetegedések száma folyamatosan nő, azonban a fejlett országokban az emlőrákos halálozás az utóbbi időkben csökkenő tendenciát mutat. Ez egyrészt a mammografiás szűrések bevezetésének és az azokon való egyre nagyobb arányú részvételnek, másrészt az egyre hatékonyabb lokális és szisztemás onkológiai kezeléseknek köszönhető. Az egyes országok között tapasztalható, akár 4-5-szörös halálozásbeli különbség oka a genetikai faktorok és környezeti tényezők fontossága mellett a szűrések és kezelések alacsonyabb színvonalára hívja föl a figyelmet. Hazánk népességének emlőrák halandósága még mindig az európai átlag alatt van, a negyedik legmagasabb az EU-28 országok között (**3**).

Az emlőrákok kialakulásuk szerint mintegy 90 %-ban sporadicusak és minden összesen 10%-uk tartozik az öröklődő, ún. BRCA pozitív emlőrákok közé. Etiológiájukban meghatározó szerepe van az ösztrogén hormonoknak, a korai első menstruáció, a késői menopauza okozta tartós ösztrogénhatásnak kitett emlőszövetben megnő a daganat kialakulásának kockázata. Ugyanezen okból a hormonális fogamzásgátlásnak és a változókorú hormonpótlásnak is lehet rizikó tényezőként szerepe. Ugyanakkor a zsírdús táplálkozás, az alkoholfogyasztás és a dohányzás is fokozhatják az emlőrákok kialakulásának kockázatát. Bizonyítottan védő hatása van a fiatalkorú szülésnek, a szoptatásnak és a fizikai aktivitásnak is.

2001 óta Magyarországon a nők mammografiás szűrővizsgálata központilag szervezett és államilag finanszírozott, a 45 és 65 éves korcsoport 2 évente kap meghívót. Sajnálatosan a szűrővizsgálati arány csak 40-45% körüli, ami messze elmarad a kívánatos 70-80%-tól, vagy a skandináv országokra jellemző akár 80% feletti részvételi aránytól.

Az elmúlt évtizedekben az emlőrákok komplex onkológiai kezelésében jelentős változások történtek. Az emlőrákok komplex kezelése mintapéldája az ún. multidiszciplináris kezeléseknek, melyben szerepet kap a sebészet, a sugárterápia és a gyógyszeres kezelés is. Jelen tudásunk szerint elsődleges szerepe továbbra is a sebészi kezeléseknek van, a legjobb túlélést a beteg számára a daganat eltávolítása jelenti. A korábbi betegséközpontú megközelítést mára felváltotta a betegközpontú megközelítés a daganat biológiai viselkedésének és metasztázis-képződés folyamatának legmesszebb figyelembevételével. Az elmúlt évtizedekben világszerte általánosan elfogadottá váltak az emlőmegtartó műtétek és 3-5 hétag tartó TERT, melynek célja az esetlegesen az emlőben maradt mikroszkopikus daganatsejtek elpusztítása. Számos prospektív, randomizált vizsgálat, és azok meta analízise is igazolta, hogy a maradék emlő sugárkezelése az azonos oldali emlörecidíva arányát harmadára-negyedére csökkenti, és ezáltal az úgynevezett másodlagos disszemináció megelőzésével a teljes túlélést is javítja (**4-10**). Később, három fázis III randomizált vizsgálat igazolta a tumorágyra adott kiegészítő, ún. „boost” sugárkezelések további helyi daganatkiújulást csökkentő hatását, különösen az 50 év alatti korcsoportban (**11-14**). További pozitív eredménye volt a vizsgálatoknak, hogy bizonyítást nyert az, hogy TERT-et követően alacsony arányban jelentkeztek késői normál szöveti károsodások és mindezek mellett a kozmetikai eredmények is kitűnők voltak (**4-14**). Ezen eredmények alapján a korábban általánosan alkalmazott teljesemlő-eltávolítás (radikális maszktómia) helyét átvette a BCS és a TERT. Konvencionális frakcionálással (1,8-2 Gy/nap) történő TERT azonban 5-7 hétag is eltartott, mely még a fejlett nyugati országokban is nehézséget jelentett a betegek számára, beleértve a napi rendszerességű kezelésekre történő beutazásokat, emiatt a munkából való hiányzást, vagy a több hetes kórházi tartózkodást, családtól való távollétet. Éppen ezért sok beteg utasította el a BCS-t és választotta inkább a radikális műtéttet, hogy ne kelljen hosszan tartó utókezelése járnia, vagy ami még rosszabb, sok esetben elmaradtak az BCS-t követő sugárkezelések. Az 1990-es években az Egyesült Államokban a BCS-t követő TERT-et elutasítók aránya közel 20% volt, mely bizonyíthatóan magasabb helyi kiújulási arányt és valószínűleg rosszabb túlélési esélyt jelentett ezen betegek számára (**15**). A kutatók a megoldást a kezelések rövidítésében látták, mely a naponta leadott frakciódózis emelkedésével érhető el. A napi frakció emelésének veszélye azonban egyrészt az, hogy fokozhatja a normál szöveti károsodást

anélkül, hogy lényegesen jobb tumor pusztító hatást érnénk el vele. Ugyanakkor a normál szöveti károsodás másik fontos meghatározója a frakciódózis nagyságán kívül a besugarazott szövet térfogata. Az 1980-as és 1990-es évek fordulóján a fent részletezett okok miatt több nemzetközi és hazai munkacsoportban is felmerült a tumorágyra és annak közvetlen környezetére adott, gyorsított részleges emlőbesugárzás (APERT) lehetősége, így a teljes kezelési idő kb. 5-7 napra rövidítése (**16-22**). Az első ilyen irányú vizsgálatokban, melyek az Egyesült Királyságban indultak a Guy's és Christie kórházakban, a helyi daganatkiújlások éves arányai azonban igen magasnak 25-37%-nak bizonyultak (**23-24**). Összehasonlításképpen ebben az időben a teljesemlőbesugárzással ez kb. 1-2% / év volt. Ennek az igen nagy különbségnek a magyarázata az, hogy abban az időben még nem álltak rendelkezésre pontos beteg beválogatási feltételek (beteg szelekciós protokollok), egységes céltér fogat meghatározások és minőségbiztosítási kritériumok. Az első, megfelelő beteg szelekcióval és minőségbiztosítással végzett APERT vizsgálatok szövetközi brachyterápiával történtek, és ezen vizsgálatok eredményei már megközelítették a TERT által nyújtott 1% körüli éves helyi kiújlási arányt (**25-38**). A 2000-es évek elejétől, a sugárterápiás készülékek fejlődésének köszönhetően, a 3D-konformális és a képvezérelt, intenzitásmodulált besugárzási technikák elterjedésével lehetővé vált nem invazív módszerrel APERT alkalmazása (**39-57**). 2006-tól az Országos Onkológiai Intézetben szekvenciális fázis II klinikai vizsgálatot indítottunk, első lépésekben 3D-KRT-vel, majd 2014-től IG-IMRT-vel végeztünk APERT-et (**46-47, 56-57**). Értekezésem témajául azért választottam az APERT-et, mert a rohamosan fejlődő diagnosztikának köszönhetően az emlődaganatok jelentős hányada korai stádiumban kerül felfedezésre, így egyre nagyobb számú betegnél jöhet szóba ez a sugárterápiás technika, mint a TERT alternatívája. Tekintettel arra, hogy jó prognózisú, alacsony kockázatú daganatos betegcsoportról van szó, várhatóan hosszú távú túlélési idővel, a kezelések biztonságossága mellett igen fontos a késői mellékhatások arányát minimalizálni, valamint elfogadható életminőséget és kozmetikai eredményeket biztosítani a betegek számára. Értekezésemben ismertetem a 3D-KRT és IG-IMRT módszerek hazai bevezetését, az IG alkalmazásakor szükséges CTV-PTV biztonsági zóna meghatározását, és beszámolok az első 104 beteg klinikai eredményeiről, a kezelések mellékhatásairól és a kozmetikai eredményekről.

II. Célkitűzés

Az értekezés célkitűzései a következők:

- prospektív, szekvenciális, fázis II vizsgálat keretében 3D-KRT-vel, valamint IG-IMRT-vel végzett APERT bevezetése a klinikai gyakorlatba.
- a kezelések hatékonyságának 7 éves klinikai eredményekkel történő értékelése.
- a korai és késői mellékhatások, valamint a kozmetikai eredmények elemzése.
- a 3D-KRT és az IG-IMRT-vel végzett APERT dozimetriai összehasonlítása, értékelése.
- a képvezérelt APERT során szükséges CTV-PTV biztonsági zóna (BZ) nagyságának meghatározása különböző irányokban.

III. Irodalmi áttekintés

III.1. Maszektómiától az emlőmegtartó műtét és teljesemlő-sugárkezelésig

Az 1970-es évekig az úgynevezett maximálisan tolerálható kezeléseket alkalmazták emlőrákos betegek gyógyítása során. Teljes tumor kiirtás érdekében egyértelműen és teljességgel a betegségre helyezték a hangsúlyt, kevéssé törődve a beteg további életminőségével és az okozott súlyos mellékhatásokkal. Ez sebész szempontból a maszektómia valamilyen formáját jelentette (ultraradikális, radikális, módosított radikális) a hónalji nyirokcsomók teljes eltávolításával, amit általában kemoterápia és loko-regionális sugárkezelés követett. Az 1970-es évek elejétől azonban fokozatosan teret hódítottak a személyre szabottabb, a beteg részéről kisebb megterheléssel és a pszicho-szociális igényeket is figyelembe vevő kezelések. Elfogadottá vált a BCS őrszemnyirokcsomó mintavétellel (SLNB), valamint a posztoperatív TERT. Világszerte 6 nagy randomizált vizsgálat hosszú távú eredményei igazolták, hogy az emlő megtartásakor, amennyiben azt teljesemlő-besugárzás követi, azonos túlélési eredményt lehet elérni, mint radikális műtéttel (*1. táblázat*) (4-10). BCS-t és TERT-et követően a lokális recidívák aránya a vizsgálatok többségében kissé magasabb volt (6-16%), mint maszektómia után (2-14%), azonban a teljes túlélésben nem volt szignifikáns különbség (39-77% vs. 44-75%). Ezen eredmények alapján az 1980-as évektől az emlőmegtartó műtét és az 5 hetes, heti 5 napon keresztül végzett teljesemlő-besugárzás vált általánosan elfogadott kezeléssé korai, invazív emlőrákoknál.

1. táblázat: 6 randomizált vizsgálat eredményei: helyi kiújulások és a teljes túlélés százalékos aránya BCS és TERT vagy maszektómia után

Vizsgálat (kezelési időszak)	Betegszám n	Követési idő év	LR % BCS+TERT	LR % M	OS % BCS+TERT	OS % M
IGR (1972-80) (4)	179	15	9	14	73	65
DBCG-82TM (1983-89) (5)	793	20	6	7	58	51
NSABP-B-06 (1976-84) (6)	1217	20	14	10	46	47
NCI (1979-87) (7)	237	10	16	6	77	75
EORTC-10801 (1980-86) (8)	868	22	13*	9*	39	44
Milánó (1973- 80) (9)	701	20	9	2	58	59

BCS+TERT = emlőmegtartás+teljes emlő sugárkezelés; M = maszektómia; LR = lokális recidíva; OS = teljes túlélés; NSABP = National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; DBCG = Danish Breast Cancer Group; IGR = Institut Gustav-Roussy; NCI = National Cancer Institute.

Később, 3 randomizált vizsgálat bizonyította, hogy az 5 hetes TERT-et követen a tumor-ágyra adott kiegészítő 1-1,5 hetes (10-16 Gy dózisú) további ún. boost kezelések kicsi, de statisztikailag szignifikáns mértékben csökkentették az azonos oldali emlőrecidívák kialakulásának kockázatát (boost: 3,6-6,3% vs. boost nélkül: 4,5-13,3%) valamennyi betegcsoportban (*2. táblázat*).

2. táblázat: 3 randomizált vizsgálat eredményei: lokális recidíva arányai a tumor-ágy boost kezelésével és anélkül

Vizsgálat	N	Boost dózis (Gy)	Medián követés	5-éves LR%	20-éves LR%	Relatív kockázat
EORTC (11)	5318	15-16	10,8 év	4,3 vs. 7,3	12 vs. 16,4	0,65
OOI (12)	621	12-16	5	6,3 vs. 13,3	NA	0,42
Lyon (14)	1024	10	3,3 év	3,6 vs. 4,5	NA	0,34

LR = lokális recidíva; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; OOI = Országos Onkológiai Intézet

Alcsoport analíziseket végezve bizonyítást nyert az is, hogy fiatalabb életkorban (≤ 50 év) a kiegészítő boost kezelések előnye nagyobb, 50 év alatt 6-12% -al, míg 50 év felett kb. 3 % -al csökkenthető a helyi kiújulás aránya. Jelenlegi protokollunk szerint kiegészítő boost besugárzás 50 éves kor alatt, közeli sebészi szél (≤ 2 mm), vagy extenzív intraduktális komponens esetén feltétlenül ajánlott. Kivitelezése történhet teleterápiával (foton vagy elektron) és szövetközi brachyterápiával (HDR-AL). Ezen eredmények alapján széleskörűen elfogadottá váltak az alacsony helyi kiújulási eredményt biztosító emlőmegtartó műtétek kiegészítve sugárkezeléssel, mint a maszektómia alternatívája. További előnye volt a vizsgálatoknak annak igazolása, hogy a TERT igen enyhe normál szöveti károsodást okoz, még kiegészítő tumorágy boost kezelések esetén is. Ugyanakkor jó életminőséget és kozmetikai eredményt biztosít BCS-t követően.

III.2. Teljesemlő-besugárzás elhagyása emlőmegtartó műtéttel követően

Szintén az 1980-as évektől indult el egy másik kutatási irány is annak kiderítésére, hogy BCS után elhagyható-e a TERT (**58**)? Ezen vizsgálatok eredményei azonban egybehangzóan bizonyították, hogy kizárolag műtéttel nem biztosítható megfelelő helyi daganatkontroll. A 6 randomizált vizsgálat (*3. táblázat*) eredményei igazolták, hogy a maradék emlő besugárzása nélkül három- négyeszer nagyobb az azonos oldali emlőben a kiújulás aránya (EM: 23,5-49,8% vs. EM+RT: 5,8-30,9%), és a randomizált vizsgálatok meta analízise szerint a TERT a daganatspecifikus túlélést is 5-7%-kal javítja (**6-10**). Az OOI retrospektív, összehasonlító vizsgálatában Fodor és mtsi. szintén igazolták, hogy az 50 Gy alapdózissal végzett besugárzás a helyi daganatkiújulás 10 éves arányát negyedére, 37%-ról 9%-ra csökkentette (**60**). Korai emlődaganatos betegek komplex onkológiai kezelésében tehát nélkülözhetetlen szerepe van a sugárterápiának konzervatív műtéttel követően, és fenti vizsgálatok alapján szerepe nem helyettesíthető szisztemás kezeléssel.

3. táblázat: BCS és TERT helyi daganatkiújulásra és teljes túlélésre gyakorolt hatását vizsgáló randomizált, klinikai vizsgálatok eredményei

Vizsgálat	Betegszám	Követési idő (év)	LR % BCS	LR % BCS+TERT	OS % BCS	OS % BCS+TERT
NSABP-B-06 (6)	1450	20	39,2	14,3	46,0	46,0
OCOG (61)	837	7,6	35,2	11,3	76,5	79,1
St. George Kórház, London (62)	400	13,7	49,8	28,6	56,7	60,5
Skócia (63)	585	5,7	24,5	5,8	NA	NA
Uppsala-Örebro (64)	381	20	45,1	30,9	46,0	49,6

LR = lokális recidíva; BCS = emlőmegtartás; TERT = teljes emlő radioterápia; NSABP = National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; OCOG = Ontario Clinical Oncology Group; NA = nincs adat.

III. 3. Emlőmegtartó műtét sugárkezelés nélkül, egyedüli endokrin terápiával

Ezen tudományos bizonyítékok alapján az 1990-es években újabb kutatási irány indult. A további randomizált tanulmányokban olyan válogatott, alacsony rizikójú betegcsoportokat próbáltak azonosítani, ahol a sugárkezelés teljes biztonsággal elhagyható, vagy egyedüli hormonterápiával helyettesíthető (68-72). Az eredményeket a 4. táblázatban foglaltam össze. Jól látható, hogy minden vizsgálatban jelentős volt a sugárkezelés helyi daganatmentességre gyakorolt hatása. Kizárolag emlőmegtartó műtét után a lokális recidíva aránya 14-29%, míg ugyanebben a betegcsoportban TERT-el kiegészítve 4-10,8%, BCS-t követően egyedüli Tamoxifen kezeléssel pedig 2,5-19,5% volt. A CALGB (Cancer and Leukemia Group B) randomizált vizsgálatában (70 évnél idősebb, I. stádiumú T1 N0, receptor pozitív betegeknél) 5 év követési idő után TERT-et követően a helyi daganatkiújulás valószínűsége 1%-volt, míg egyedüli Tamoxifen kezeléssel is csak 4%-nak bizonyult. Azonban 10 éves követési időt követően ezek az eredmények már 2% vs. 10%-nak bizonyultak, míg a teljes túlélésben továbbra sem volt különbség a két kar között (70). Eredményeik alapján 70 év felett, alacsony kockázatú emlődaganatoknál, a beteg informált beleegyezésével mérlegelhető az egyedüli tamoxifen kezelés a TERT elhagyásával.

4. táblázat: BCS-t követő TERT helyi daganatkiújulásra gyakorolt hatását vizsgáló randomizált vizsgálatok eredményei válogatott, alacsony rizikójú korai invazív emlőrákban

Vizsgálat (kezelési időszak)	Betegszám	Beteg beválasztás feltételei	Követési idő (év)	LR% BCS	LR% BCS+TAM	LR% BCS+TERT	LR% BCS+TERT+TAM
GBCSG (66)	361	T1N0, ép seb. szél, ≥ 45 év, HG 1-2, EIC- és LVI-, ER+ és/vagy PR+	5,9	29,1	2,5	4,3	3,2
NSABP-B-21 (67)	1009	T1 (≤ 1 cm) N0, ép seb. szél	11,2	-	19,5	10,8	10,2
Tampere (68)	152	T1N0, seb. szél ≥ 1 cm, unifokális, ≥ 40 év; HG 1-2, EIC-, PR+, S-fázis frakció $\leq 7\%$	6,7	18,1	-	7,5	-
Kanada (69)	769	T1-2N0, ép seb. szél, ≥ 50 év	5,6	-	7,7	-	0,6
SweBCG (71)	1187	T1-2N0, 65% szűrésen felfedezett	5	14	-	4	-
ABCSSG 8A (72)	869	T1-2 (≤ 3 cm) N0, ép seb. szél, HG 1-2, ER+ és/vagy PR+	4,5	-	5,1	-	0,4
PRIME II (123)	1326	≥ 65 év, ER+ és/vagy PR+, N0, T1-2 (≤ 3 cm), R0, Gr. III, vagy LVI közül az egyik megengedett	5	4,1%		1,3%	
Vizsgálat (kezelési időszak)	Betegszám	Beteg beválasztás feltételei	Követési idő (év)	LR% BCS	LR% BCS+TAM	LR% BCS+TERT	LR% BCS+TERT+TAM

LR = lokális recidíva; BCS = emlőmegtartás; TAM = tamoxifen; TERT = teljes emlő radioterápia; NSABP = National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; SweBCG = Swedish Breast Cancer Group; GBCSG = German Breast Cancer Study Group; CALGB = Cancer and Leukemia Group B; ABCSG = Austrian Breast Cancer Study Group; HG = hisztológiai grade; EIC = extenzív intraduktális komponens; LVI = limfovaskuláris invázió; ER = ösztrogén receptor; PR = progeszteron receptor.

III.4. A gyorsított részleges emlőbesugárzás története és a korai klinikai vizsgálatok eredményei

Az első részleges emlőbesugárzást több mint 100 éve, 1913-ban Henry Janeway amerikai sebész végezte el rádiumtükkel a New York-i Memorial Hospital-ban. Európában az 1920-as években indultak meg az első rádiumtűs kezelések, Sir Geoffrey Keynes Londonban 8 év alatt mintegy 240 betegnél végzett szövetközi sugárkezelést, kezdetben inoperabilis vagy műtéttel visszautasító hölgyeken, majd néhány év múlva posztoperatív indikációban, és mintegy 8%-os helyi kiújulási arányt sikerült elérnie. (73). Hazánkban Kisfaludy Pál az 1930-as évek elején vezette be az elsősorban palliatív célú rádiumtűs kezeléseket emlő karcinómákban, majd 1932 publikálta első 75 betegének eredményeit az Orvosi Hetilapban (74). A második világháborút követően azonban ezek a kezdeti vizsgálatok abbamaradtak, egyrészt a technika nehézségei, a késői mellékhatások kialakulása és a személyi feltételek hiánya miatt. A folytatásra egészen az 1980-as évekig kellett várni, ekkor indultak újra szövetközi BT-vel végzett prospektív APERT vizsgálatok (Guy's Hospital, Uzsoki Kórház), illetve a Christie Hospital-ban indítottak egy randomizált vizsgálatot külső sugárkezeléssel végzett APERT és a hagyományos TERT összehasonlítása céljából (16-17, 21). Ezen vizsgálatokban (Guy's Hospital, Uzsoki Kórház, Christie Hospital) közös volt, hogy válogatatlan beteganyagon végezték el az emlőmegtartó műtéttet követő szövetközi részleges emlő BT-t és teleterápiát, CT alapú besugárzástervezés nélkül. Nagyméretű (4-5 cm-es) tumorokat, nyirokcsomó áttétes betegeket és EIC+ daganatokat is kezeltek, vagyis ezekben a korai APERT vizsgálatokba nagyrészt olyan betegeket vontak be, akiknél a mai beteg beválasztási feltételek alapján szigorúan ellenjavallt lenne az APERT bármely formája. Mindezek ismeretében nem meglepő az igen magas lokális recidíva arány (Guy's Hospital: 6 évnél 37%; Uzsoki Kórház: 12 évnél 24%, Christie Hospital: 8 évnél 25%). A korai APERT vizsgálatok eredményeit az 5. táblázatban foglaltam össze. A nyilvánvalóan rossz betegcsoporton végzett kutatási eredmények sikertelensége oda vezetett, hogy az 1990-es évek végéig kellett várni a kutatások folytatására. Ugyanakkor az Uzsoki Kórház anyagában tapasztalt nemzetközileg is kiugró súlyos késői toxicitási arány (59% grade ≥ 3 mellékhatás) arra is felhívta a figyelmet, hogy szövetközi BT alkalmazásakor a szigorú betegbeválasztási kritériumok mellett a tradicionális brachyterápiás rendszerek (ún.

Párizs-szisztemá) szabályainak betartása és a megfelelő minőségbiztosítás is elengedhetetlen (75).

5. táblázat: Korai APERT vizsgálatok eredményei brachy- és teleterápiával

Vizsgálat (kezelési időszak)	Technika	Betegszám	Követési idő (év)	LR %	Éves LR %
Christie Hospital (16)	TELE	353	8	20	2,5
Guy's Hospital I (17)	LDR BT	27	6	37	6,2
Cookridge Hospital (18)	TELE	84	8	12	1,5
Guy's Hospital II (19)	MDR BT	49	6,3	18	2,9
Uzsoki Kh. (20-21)	MDR BT	70	12	24	2
London Reg. Cancer Cent. (22)	HDR BT	39	7,6	15	2
Összes vizsgálat		622	6-12	12-37	1,5-6,2

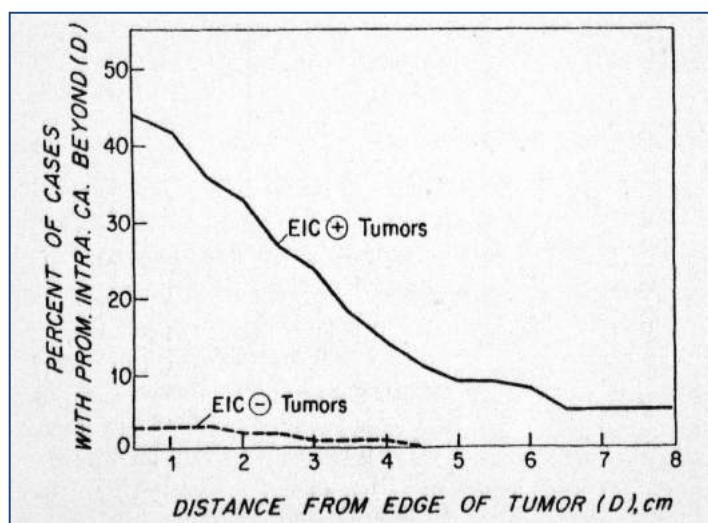
APERT = akcelerált parciális emlő radioterápia; LR = lokális recidíva; TELE = tele terápia; MDR = közepes dózisteljesítményű („medium-dose-rate”); LDR = alacsony dózisteljesítményű („low-dose-rate”); HDR = nagy dózisteljesítményű („high-dose-rate”); BT = brachyterápia.

Az 1990-es évek végétől indult vizsgálatokban a szigorú betegbeválasztási kritériumoktól, az egységes CT alapú céltér fogat-meghatározástól és tervezéstől, valamint a minőségbiztosítástól azt reméltek, hogy a helyi daganatkiújulás esélye lényegesen lecsökkenhető és az eredmények majd a TERT-hez hasonlóak lesznek (25-57).

III. 5. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás patológiai alapjai

A posztoperatív TERT évtizedekig megkérdőjelezhetetlen eleme volt a korai invazív emlődaganatok komplex onkológiai kezelésének, ugyanis sokáig tartotta magát az a nézet, hogy a primer daganat eltávolítását követően a maradék emlőben bárhol maradhattak elszórt daganatos sejtcsoportok. Ennek elméleti alapját Holland és mtsai. 1985-ös patológiai vizsgálatának megfigyelései képezik, amiben 282 T1-2 méretű emlődaganat miatt radikálisan operált beteg maszektomiás specimenjeiket vizsgáltak (76). Azt találták, hogy szimulált tumor kimetszés után a makroszkópos tumor tömegtől 2, 3 és 4 cm távolságra az esetek 42, 17 és 10 százalékában fordult elő még visszamaradt, mikroszkopikus daganatszóródás, valamint, ha az eredeti daganatot 2 cm-es biztonsági zónával távolították volna el, akkor ezek 90 %-ban az eredeti daganattal azonos emlő negyedben helyezkedtek volna el. Ezen eredmények miatt évtizedekig a teljesemlőbesugárzás rutinszerűen elfogadott volt az onkológusok körében, célja pedig a maradék emlőben szóródott mikroszkopikus daganatsejt csoportok elpusztítása 50 Gy összdózissal. A munkacsoport további vizsgálataiból az is kiderült, hogy amennyiben a multicentricitásra, multifokalitásra hajlamos szövettani altípusokat kizárták (EIC+), úgy az esetek többségében a primer emlődaganattól 2 cm-re már csak az esetek 2%-ban találtak maradék, *in situ* karcinómát (1. ábra) (77).

1. ábra: A maradék, *in situ* karcinóma előfordulásának gyakorisága a primer emlődaganat szélétől számított távolság és az EIC jelenlétének függvényében



Forrás: Holland R et al. J Clin Oncol 1990; 8:113-8.

Ezen eredmények alapján más munkacsoportok hasonló vizsgálatában az EIC+ és lobuláris szövettani altípusokat már eleve kizárták, így Gump és mtsai. vizsgálatában a 2 cm-nél nem nagyobb (T1) daganatok makroszkópos szélétől több mint 2 cm-es távolságra már csak 12%-ban találtak mikroszkopikus maradék tumorot (78).

Holland eredményeit tovább gondolva és fejlettebb patológiai módszereket alkalmazva Faverly és mtsai. igazolták, hogy megfelelően válogatott esetekben 1 cm-en túli mikroszkopikus tumor terjedés igen csekély arányban fordul elő (79-83). Korai emlőrákos esetek 53%-ban az index tumortól 1 cm-es távolságon túl már egyáltalán nem találtak tumoros gócot, és csúcstechnológiájú mammográfia, valamint patológia segítségével ezek az esetek 90%-os biztonsággal kizárhatók.

Hasonló eredményre jutott Vicini és Goldstein 333 emlő reexcíziós specimen részletes patológiai feldolgozása során. Ők úgy találták, hogy beteganyaguk 81%-nál 1 cm-en belüli, míg 91%-nál 1,5 cm-en belüli volt a maximális tumorterjedés távolsága, míg az eredetileg negatív sebész széllel eltávolított daganatok esetén ugyanez az arány 91% és 96% volt, azonos sorrendben (84).

Ugyanakkor, mások ettől eltérő eredményre jutottak. Vaidya és mtsai. vizsgálatában kisszámu masztekтомizált betegnél vizsgálták a specimeneket. 63%-ban találtak rejttet multicentrikus betegséget, ezen esetek felében az adott emlő negyeden kívül is 50%-ban 2 cm-en belül, 80%-ban 4 cm-en belül, 90%-ban pedig 5 cm-en belül (85).

Ezen vizsgálatok eredményei az első bizonyítékok annak, hogy megfelelően szelektált betegeknél nem szükséges a teljes emlő eltávolítása, a daganatagy megfelelő biztonsági zónával történő ellátása is biztonságos kezelés lehet. Hozzá kell azonban tennünk azt is, hogy a felsorolt vizsgálatok óta eltelt idő alatt jelentősen fejlődött mind a diagnosztika, mind a betegszelekció a BCS tekintetében. Így kérdéses az, hogy pl. Holland vizsgálatában résztvevő betegek közül, a mai tudásunk szerint hány beteg lenne alkalmas egyáltalán BCS-re?

III.6. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás klinikai alapjai

A későbbi klinikai vizsgálatok eredményei azonban rávilágítottak arra is, hogy az eredeti tumortól távolabbi gókok szerepe kérdéses a kórlefolyásban. Nagy betegszámú, kontrollált vizsgálatok igazolták, hogy emlőmegtartó műtét után az azonos oldali

emlőben kialakuló lokális recidívák túlnyomó többsége (67-100%-a) a tumorágyban (”true in-bed recurrence”), illetve annak közvetlen környezetében alakul ki, a tumorágyon kívüli daganatkiújulás (0-3,8%) pedig nem haladja meg az ellenoldali emlőben megjelenő második primer tumorok gyakoriságát (*6. táblázat*) (25, 31, 87-90). Ennek alapján az feltételezhető, hogy a sugárkezelés elsősorban a daganatagy környékén visszamaradt mikroszkopikus daganatgócokra van hatással, és ezek elpusztítása által csökkenti a helyi kiújulás kockázatát.

6. táblázat: A tumorágon kívüli, azonos oldali emlőrecidívák aránya a lokális kezelés függvényében.

Vizsgálat	EM egyedül % (n)*	EM+TERT % (n)*	EM+APERT % (n)*
Ochsner Clinic (25)	-	3,2% (3/94)	0% (0/51)
W. Beaumont (29)	-	2,5% (5/199)	3,5% (7/199)
OOI (32)	-	1,5% (2/130)	3,1% (4/128)
NSABP-B-06 (88)	2,7% (17/636)	3,8% (24/629)	-
Ontario (89)	3,6% (15/421)	1,0% (4/416)	-
Milánó III (90)	1,5% (4/273)	0% (0/294)	-
Tartomány	1,5-3,6%	0-3,8%	0-3,5%

EM = emlőmegtartás; TERT = teljesemlő-radioterápia; APERT = akcelerált parciális emlőradioterápia; NSABP = National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; OOI = Országos Onkológiai Intézet; *n=tumor ágon kívüli recidívák száma/összes beteg

A 4 prospektív vizsgálatban BCS-t követően a valódi tumorágy lokális kiújulások aránya 70-86 % volt, és átlagosan 2-7 évvel a műtétet követően jelentek meg, alátámasztva a részleges emlőbesugárzás létfogósultságát (*7. táblázat*). További megfigyelésük során a kutatók arra a következtetésre jutottak, hogy a szisztemás kezelések esetén ezek a lokális kiújulások később jelentek meg, az idő előre haladtával a valódi tumor ágy recidívák („in bed-reccurence”) aránya csökkent a daganattól távolabb („elsewhere failure”) kialakulókhöz képest.

7. táblázat: Valódi recidívák előfordulása emlőmegtartó műtét után, posztoperatív besugárzás nélkül.

Vizsgálat	Valódi recidíva (%)
Ontario (87)	86,1
NSABP-B-06 (88)	70,2
Milánó III (90)	85,7
Uppsala-Örebro (91)	72,7

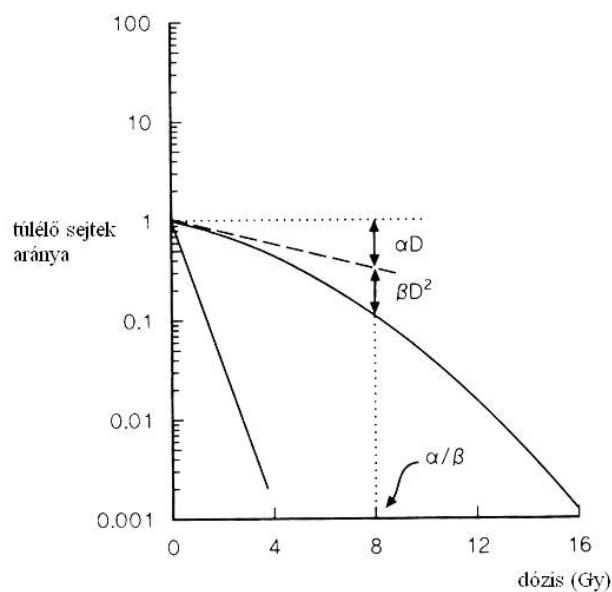
NSABP = National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project;

Más szemszögből vizsgálva a kérdést, a tumorágyon kívüli kiújulást a teljes emlő besugárzása sem csökkenti jelentősen, ezért okunk van azt feltételezni, hogy ilyen esetekben nem a korábbi daganatból visszamaradt mikroszkopikus daganatsejtek élték túl a besugárzást, hanem újonnan kialakult, azonos oldali okkult emlőtumorról van szó (90, 92). Általános megfigyelés, hogy a tumorágyon kívüli recidívák hosszabb idő után alakulnak ki és prognózisuk is kedvezőbb, mint a „valódi” tumorágy recidíváké (93). Genetikai elemzésekkel ugyanakkor azt is sikerült kimutatni, hogy az azonos oldali emlőrák relapszusoknak csak 60%-a áll klonális kapcsolatban az eredeti tumorral (94).

III.7. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás sugárbiológiai alapjai

Sugárterápiában célunk a daganat elpusztításához szükséges dózis kiszolgáltatása, lehetőség szerint a daganatot körülvevő normál szövetek, szervek sugárterhelésének minimalizálásával. A kezelések során kialakuló mellékhatások magas arányban jelentkezhetnek, melyeket a daganatpusztítás érdekében elfogadhatónak tartunk mindaddig, amíg súlyosságuk enyhe-közepesnek mondható. Az onkológiai eredményesség mellett napjainkban azonban egyre nagyobb hangsúlyt kap az, hogy a gyógyulást milyen mellékhatások mellett tudjuk biztosítani a betegek számára. A szükséges terápiás dózist az 1920-as években még egy nagy frakcióban adták le, azonban a sugárbiológiai ismeretek gyarapodásával bevezetésre kerültek a frakcionált, több, azonos dózisú kezelések, melyek a jobb daganatkontroll mellett enyhébb mellékhatásokkal jártak. Emlődaganatok esetén az 50 Gy posztoperatív alapdózist heti 5

napon, napi 2 Gy frakciódózisokkal, 5 hét alatt, vagy hipofrakcionáltan, 15 alkalommal 3 héten keresztül adjuk le. A frakcionált sugárterápia sugárbiológiai alapjait Chadwick és Leenhous fektette le az 1981-ben publikált lineáris-kvadratikus modellel (ún. LQ-modell), mely a klasszikus találatelmélet korrekciója, és általa kiszámíthatóvá válik a biológiai effektív dózis (BED) (95). A modell hiányossága ellenére (csak alacsonyabb frakciódózisoknál 0-3 Gy között ad jó megközelítést), széleskörűen alkalmazzák a klinikai és kísérleti sugárbiológiában. A modell a DNS kettős lánc sugárhatásra bekövetkező 2 féle károsodás valószínűségét határozza meg: 1: letális károsodás, kettős DNS lánc törés esetén következik be és a sejt mindenéppen elpusztul, 2: potenciálisan letális károsodás, melyet a sejtek javító mechanizmusai bizonyos idő elteltével képesek lehetnek kijavítani, és ezáltal a sugárkárosodást túlélni. Az LQ modellben a lineáris tag (α) az egytalálatos letális történés valószínűségét, míg a négyzetes tag (β) a szubletális sérülések valószínűségét reprezentálja (2. ábra). A végső károsodás mértéke a két hatás összegzéséből adódik, és a különböző szövetekben kialakuló mellékhatásokat az α/β hányadossal jellemezzük. A hányados mutatja azt a dózist, amelynél a sejtpusztulás 50-50%-ért felel a lineáris (α), ill. a quadratikus (β) komponens.



2. ábra: Dózis-hatás görbe: sugárkezelés során, adott besugárzási dózis eredményeképpen a túlélő sejtek arányának grafikus ábrázolása (LQ- ábrázolás) (52)

Az elmúlt évtizedek során a különböző normál és daganatos szövetekre számított α/β értékek a sugárbiológiai ismeretek bővülései által folyamatosan változtak. Az emlőrákok α/β-értéke 3,5-11 Gy tartományban, míg az emlőben a késői mellékhatásokért felelős szövetekre vonatkozó értékek 2 és 4 Gy között változtak az idők folyamán. A korábban megállapított magasabb α/β értékek alapján a nagyobb napi dózisok, azaz hipofrakcionált kezelések fokozzák az emlő normál szövetében a késői sugárkárosodások kockázatát. Ezzel szemben a hipofrakcionált TERT hatékonyságát vizsgáló randomizált vizsgálatok (UK START-B, OCOG) hosszú távú eredményei igazolták, hogy a mérsékelt hipofrakcionálás (15x2,67 Gy vagy 16x2,66 Gy) az összdózis csökkentésével (40-42,5 Gy) azonos helyi daganatmentességet biztosít és nem emeli a késői mellékhatások arányát. (96-97). Ezen vizsgálatokból újraszámított α/β-érték az emlődaganatra vonatkozóan 3,5-4 Gy, a késői mellékhatásokra (fibrózis, bőr teleangiektázia) 3,8-4 Gy-nek bizonyult. Ezek alapján a mérsékelt hipofrakcionálás emlődaganatok sugárterápiájában biztonságosnak tekinthető, és ezáltal az összes kezelési idő 5-6 hétről 3 hétre rövidíthető. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás esetén további hipofrakcionálással a sugárkezelés idejét 3-5 napra lehet csökkenteni, kisebb céltér fogatra adott napi kétszeri frakcióval. A gyorsított frakcionálás értelme, hogy csökkentsük az össz kezelési időt, valamint, hogy csökkentsük a daganatsejtek regenerálódásának lehetőségét, így biztosítva a jobb daganatkontrollt egy adott dózis esetén. Tekintve, hogy az össz kezelési időnek kis hatása van a késői normál szöveti károsodás mértékére, amennyiben a normál szöveteknek elegendő időt hagyunk a frakciók között a regenerációhoz, terápiás előnyhöz juthatunk a napi két kezelés által. A gyorsított kezeléseket két fő csoportba oszthatjuk: 1, Tisztán gyorsított frakcionálás: a kezelési idő rövidítésekor sem a frakció dózisán, sem az összdózison nem változtatunk. 2, Hibrid gyorsított kezelés: a frakció méretén, az összdózison, vagy az időelosztáson változtatunk. A hibrid gyorsított kezeléseknek 3 formáját tesztelték különböző randomizált klinikai vizsgálatokban. A típus: a teljes kezelési időt drasztikusan csökkentjük a teljes dózis csökkentésével. B típus: a kezelés időtartama mérsékelten csökkent, az összdózis megközelítőleg nem változik, a kezelésbe szünetet iktatunk („split-course”). C típus: a kezelés időtartama kissé csökkent, az összdózis ugyanabban a tartományban marad, egyidejű boost kezelést alkalmazunk (konkomitáns boost). Sikeresnek csak akkor tartható egy gyorsított hipofrakcionált kezelési séma, ha azonos helyi daganatkiújulási esély

mellett a normálszöveti károsodás mértéke nem haladja meg a standardnak tartott TERT kezelésekét. A jelenleg leggyakrabban alkalmazott APERT frakcionálási sémák biológiaileg hatásos dózisát (BED), napi 2 Gy frakciódózisra normalizált összdózisát (EQD2) emlődaganatokra és normál szövetekre vonatkozóan a 8. táblázatban foglaltam össze.

8. táblázat. Különböző APERT frakcionálási sémák BED és EQD2 értékei

	Napok száma	Összdózis	BED Gy ₄	BED Gy ₁₀	BED Gy ₂	EQD2 Gy ₄
10 x 3,4 Gy	5 - 7	34 Gy	63	46	92	42
8 x 4 Gy	4 - 5	32 Gy	64	45	96	42,7
7 x 4,3 Gy	4	30,1 Gy	63	43	96	41,6
4 x 6,25 Gy	2 - 3	25 Gy	64	40,6	103	42,7
3 x 7,45 Gy	2	22,35 Gy	64	39	105,6	42,65
9 x 4,1 Gy	5	36,9 Gy	74,7	52	112,5	49,8

BED = biológiaileg hatásos dózis („biologically effective dose”); EQD2 = 2 Gy frakciódózissal ekvivalens összdózis.

III.8 Gyorsított részleges emlőbesugárzás betegbeválasztási kritériumai

APERT számos technikával végezhető (brachyterápia, IORT, 3D-CRT, IG-IMRT, Cyber-Knife, proton), azonban egy dolog közös bennük, a betegek beválasztásának szigorú kritériumok alapján kell történnie. Évtizedek során, tanulva a korai vizsgálatok hibáiból, melyekben válogatatlan beteganyagon alkalmaztak APERT-et, azaz fiatal, nyirokcsomó pozitív betegeknél, és nagyméretű primer tumoroknál, melyek több esetben pozitív sebészi széllel lettek eltávolítva, igen magas, 1,4-6,2%-os éves helyi daganatkiújlási arányokat tapasztaltak (5. táblázat) (16-22). Az ezt követő

vizsgálatokban már sokkal körültekintőbben jártak el a kutatók, és idősebb (≥ 40 év), nyirokcsomó negatív betegeknél, és unicentrikus, unifokális, épben eltávolított daganatok esetén alkalmazták az APERT-et, és ennek eredményeképpen ezekben a vizsgálatokban lényegesen alacsonyabb, kb. $\sim 0.5\%$ -os éves helyi kiújulási arányokat tapasztaltak (9. táblázat).

9. Táblázat: Fázis II-III APERT vizsgálatok betegbeválasztási kritériumai és helyi daganatkiújulási arányai

	Budapest Fázis III (32)	Beaumont Hospital (29)	German-Austrian Fázis II (73)	GEC-ESTRO Fázis III (67)
Tumor méret	≤ 2 cm	≤ 3 cm	≤ 3 cm	≤ 3 cm
Sebészi szél	≥ 2 mm	≥ 2 mm	≥ 2 mm	≥ 2 mm
Unifokális	+	+	+	+
Grade	1-2	Bármely	1-2	Bármely
Lobuláris cc.	-	+	+	+
EIC	-	-	-	-
DCIS	-	-	-	+
Nyirokcsomók	N0-N1mi (micromet.)	<4 pos. (EIC neg.)	N0-N1mi (mikromet.)	N0-N1mi (mikromet.)
Életkor	≥ 40 év	≥ 40 év	> 35 év	≥ 40 év
LR%	5,9% (10 év)	5% (12 év)	5% (8 év)	1,4% (5 év)
Éves LR%	0,59%	0,42%	0,62%	0,28%

EIC = extenzív intraduktális komponens; DCIS = duktális in situ karcinóma; LR = lokális recidíva;

Jelenleg a besorolhatóság három nagy kritériumrendszeren alapszik, az európai GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group, az amerikai ASTRO, valamint az ABS ajánlásokon (98-100). Az európai protokoll alacsony, közepes és magas rizikójú betegcsoportokat határoz meg, APERT-et klinikai vizsgálaton kívül kizárolag az alacsony

rizikójú betegeknél ajánl: 50 év feletti hölgyeknél, unicentrikus, unifokális pT1-2 ($\leq 30\text{mm}$), nyirokcsomó negatív, peritumorális érinváziót és extenzív intraduktális komponenst nem tartalmazó, épben (legalább 2 mm sebészi széllel) eltávolított daganatoknál(10.táblázat).

10. táblázat GEC-ESTRO APERT betegbeválasztási ajánlások

	Alacsony rizikó Megfelel APERT-re	Közepes rizikó Lehetséges APERT kezelés	Magas rizikó Kontraindikált
Életkor	> 50 év	> 40-50 év	≤ 40 év
Szövettan	IDC, mucinózus, tubulásris, medulláris	IDC, ILC, mucinózus, tubulásris, medulláris	-
ILC	Nem megengedett	Nem megengedett	-
DCIS	Nem megengedett	Megengedett	-
HG	Bármely	Bármely	-
Tumor méret	pT1-2 ($\leq 30\text{mm}$)	pT1-2 ($\leq 30\text{mm}$)	pT2 ($> 30\text{ mm}$), pT3, pT4
Sebészi szél	Negatív ($\geq 2\text{mm}$)	Negatív, közeli ($< 2\text{mm}$)	Pozitív
Multicentricitás	Nem	Nem	Igen
Multifokalitás	Nem	2 cm-en belüli	2 cm-en túli
EIC	Nem	Nem	Igen
Érbetörés	Nem	Nem	Igen
ER, PR	Bármely	Bármely	-
Nyirokcsomó	pN0	pN1mi, pN1a	pNx, $\geq pN2a$
Neoadjuváns KT	Nem	Nem	Igen
APERT kezelés	Klinikai vizsgálaton kívül is ajánlott	Klinikai vizsgálatban ajánlott	Nem ajánlott

IDC = invazív ductális karcinóma; ILC = invazív lobuláris karcinóma; EIC = extenzív intraduktális komponens; DCIS = duktális in situ karcinóma; HG = high grade; ER = ösztrogén receptor; PR= progeszteron receptor; KT = kemoterápia, APERT = akcelerált parciális radioterápia.

Az amerikai ASTRO ajánlás is három kategóriát különböztet meg: APERT-re alkalmas, óvatosan alkalmazható és nem alkalmas csoportokat. APERT-et az alkalmas csoportba tartozóknak javasolja, azaz 50 év feletti hölgyeknél, 2 cm-nél kisebb, hormonreceptor pozitív invazív daganatok esetén, de megfelelőnek tartja a 2,5 cm-nél kisebb, alacsony rizikójú in situ duktális karcinómákat is, amennyiben a sebészi szél legalább 3 mm volt. Az ABS ajánlás szintén 50 év feletti betegeknél javasolja az APERT-et, de nagyobb tumorméretet (3 cm-ig) is megfelelőnek tart, bármilyen hormonreceptor státusszal, azonban csak nyirok-érinváziót nem mutató, nyirokcsomó negatív invazív és bármely szövettani altípusú in situ karcinómáknál (*11. táblázat*).

11. táblázat: Frissített ASTRO és ABS APERT beteg beválasztási ajánlás

	Frissített ASTRO ”megfelelő” betegcsoport	ABS
Életkor	≥ 50 év	≥ 50 év
ER, PR	Pozitív	Bármely
Tumorméret	≤ 2 cm	≤ 3 cm
DCIS	Válogatott esetekben (G 1-2, ≤ 25 mm; sebészi szél ≥ 3 mm)	Igen, minden szövettani altípus
LVI	-	Negatív
Nyirokcsomó	-	Negatív

ASTRO = American Society of Radiation Oncology; ABS = American Brachytherapy

Society; ER = ösztrogén; PR= progeszteron; DCIS = duktális in situ karcinóma; LVI:
limfovaskuláris invázió;

Látható, hogy az egyes betegbeválasztási kritériumok között vannak különbségek, elsősorban az életkor, besorolható daganat mérete, hormonstátusza, a lobuláris és az in situ szövettani típusba sorolható karcinómák, sebészi szélek és nyirokcsomó áttek megítélése szempontjából. További előrelépést a folyamatban lévő fázis III vizsgálatok eredményeinek meta-analízisével lehet majd elérni, melyek alapján meglévő protokolljainkat felülírhatjuk.

Jelen vizsgálatok betegbeválasztási kritériumai az európai GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group alacsony rizikójú betegcsoport meghatározásán alapszik.

III.9. Gyorsított részleges emlőbesugárzás gazdasági vonatkozásai

Az emlődaganatos betegek száma világszerte és hazánkban is évről-évre nő, ami egyre növekvő terhet ró társadalombiztosítási rendszerünkre. 2010-ben, Amerikában csak az emlődaganatos betegek gyógyítására 16,5 milliárd dollárt költötték, és becslései szerint, ez az összeg 2020-ra 20,5 milliárd dollárra növekszik. Emlőmegtartó műtétet követően a posztoperatív sugárkezelés az egyik legszélesebb körben alkalmazott adjuváns terápia, mely lehet a hagyományos 5-7 hélig tartó TERT, vagy a 3-4 hélig tartó hipofrakcionált TERT, valamint az alacsony rizikójú betegcsoportban az APERT. Hazánkban nem, de Amerikában részletes költség összehasonlító elemzések történtek az egy betegre jutott sugárterápiás költségekről (**102**). A kiadásokat 2 csoportba sorolták: az ún. közvetlen költségek, melyek csak a sugárkezelések költségét jelentette, valamint a közvetett költségek, melyek a betegek kezelési időtartama alatti munkából való kiesésének, utazási vagy kórházi bennfekvésük költségét foglalta magában. A TERT és APERT kezelések költségeit összehasonlítva elmondható, hogy mind a közvetlen, mind a közvetett költségek kedvezőbben voltak APERT esetében. A közvetlen költségek 20%-kal voltak magasabbak TERT esetén, amennyiben a beteg nem kapott ún. tumorágy boost kezelést, de a tumorágy célzott kezelése esetén már 35% volt a különbség. Ugyanezen sugárkezelések közvetett költség különbségei 28%-kal, illetve 42%-kal voltak kedvezőbbek az APERT javára. Ezen pénzügyi számítások alapján elmondható, hogy emlőmegtartó műtétet követően, alacsony kockázatú korai emlődaganatos betegeknél az APERT egy költséghatékonyabb eljárás a hagyományos és a hipofrakcionált TERT-el összehasonlítva (**102**). Az emlőrákok összes kezelési költségében a sugárterápia mintegy 20%-ot tesz ki, azonban az egyre növekvő betegszám miatt - a jó klinikai eredmények és enyhe mellékhatások mellett - az alacsonyabb kezelési költségek okán is az APERT vonzó alternatívája lehet a TERT-nek.

IV. Beteganyag és módszer

IV.I. 3D-KRT-vel kezelt betegek

Új eljárásként 2006 decemberében végeztük el az első részleges, gyorsított emlőbesugárzást 3D-KRT-vel az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Osztályán. A kezelés bevezetéséhez megteremtettük a szükséges feltételeket, kidolgoztuk a beválasztási és kezelési protokolljainkat és a betegek követését. Vizsgálatainkat a helyi intézeti etikai bizottság és az ETT TUKEB engedélyével végeztük, valamint regisztráltuk a ClinicalTrials.gov.oldalra az NCT02003560 számon. minden vizsgálatba bevont személy szóbeli és írásbeli tájékoztatásban részesült, és a vizsgálatokhoz írásban adták hozzájárulásukat.

A betegek beválasztására az emlőmegtartó műtétet követően került sor, az alábbi kritériumrendszer szerint.

Betegbeválasztási követelmények:

- Életkor > 40 év;
- ECOG: 0-1;
- várható élettartam > 5 év;
- I-II. stádiumú (pT1-2 pN0 M0) emlődaganat;
- emlőmegtartó műtét;
- invazív duktális, papilláris, mucinózus, medulláris vagy tubuláris karcinóma;
- unifokális tumor;
- patológiai tumorméret ≤ 30 mm;
- patológiaileg negatív hónalji nyirokcsomó (k): axilláris disszekció esetén legalább 6; hónalji nyirokcsomó vagy negatív órszem nyirokcsomó;
- tumorágy jelölése sebészi klipekkel;
- posztoperatív CT szeleteken definiálható tumorágy;
- tussal jelölt ép sebészi szél ≥ 2 mm;
- irradiáció a műtét után 12 héten belül. Kemoterápia adása esetén sugárkezelés a kemoterápia előtt vagy a kemoterápia befejezése után 3-4. héttől elkezdve;
- felvilágosítást követően aláírt beleegyező nyilatkozat („informed consent”).

Besorolást kizáró feltételek:

- életkor \leq 40 év;
- ECOG \geq 2;
- várható élettartam <5 év;
- III-IV. stádium;
- távoli metasztázis;
- primer tumor patológiai mérete > 30 mm;
- multifokális tumor;
- extenzív intraduktális komponens (EIC) ;
- invazív lobuláris karcinóma;
- in situ karcinóma (DCIS vagy LCIS) ;
- ér/nyirokér betörés;
- más rosszindulatú megbetegedés 5 éven belül, kivéve gyógyult in situ méhnyak karcinóma és a bőr bazaliomája vagy in situ planocelluláris karcinómája;
- egyidejű ellenoldali emlőrák;
- anamnézisben korábbi emlőrák miatti kezelés;
- emlőbimbó Paget-kórja;
- terhesség vagy laktáció;
- fokozott sugárérzékenységgel járó állapotok (kollagén vaszkuláris betegség) ;
- pszichiátriai betegség;
- aláírt beleegyező nyilatkozat hiánya.

A 3D-KRT vizsgálat beteg és tumor jellemzőit a 12. táblázatban foglaltam össze.

12. táblázat: OOI szekvenciális fázis II vizsgálat – 3D-KRT betegcsoport és tumorok jellemzői

Jellemző	3D-KRT csoporthoz (n=44)
Oldal	
Jobb	24 (54,5%)
Bal	20 (45,5%)

Jellemző	3D-KRT csoporthoz (n=44)
Tumor lokalizáció (Q)	
Külső-felső	23(52,3%)
Külső-alsó	5 (11,4%)
Belső-felső	9 (20,4%)
Belső-alsó	3 (6,8%)
Centrális	4 (9,1%)
Emlő kosárméret	
A	1 (2,3%)
B	24 (54,5%)
C	14 (31,8%)
D, D+	5 (11,4%)
Átlagos életkor (év)	63
Tartomány	47-77
Premenopauza	4 (9,1%)
Szövettani típus	
Duktális	40 (91%)
Lobuláris	2 (4,5%)
Papilláris	2 (4,5%)
Mucinózus	0 (0%)
Tubuláris	0 (0%)
Tumor méret (mm)	
≤ 5	1 (2,3%)

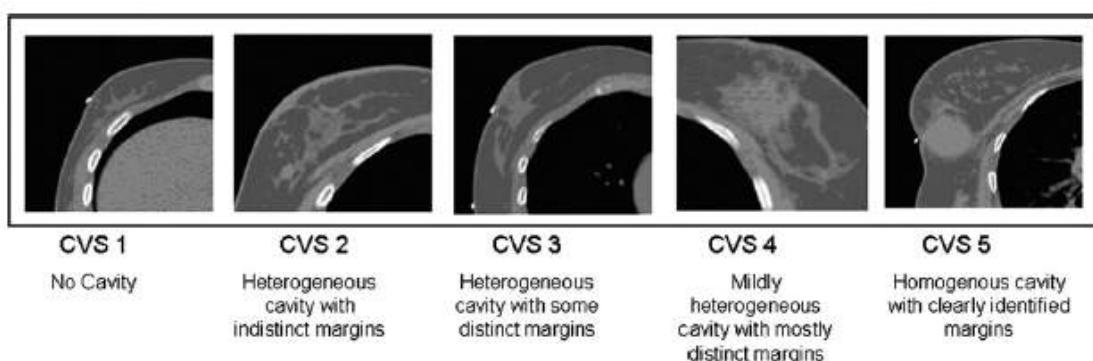
Tumor méret (mm)	
>5; ≤10	16 (36,3%)
>10; ≤20	23 (52,3%)
>20; ≤30	4 (9,1%)
Medián	12
Sebészi szélek	
Pozitív	0 (0%)
Közeli (> 0; < 2 mm)	0 (0%)
Ép (\geq 2-5 mm)	13 (29,6%)
Ép ($>$ 5 mm)	31(70,4%)
Nyirokcsomó státusz	
pN0 (AD)	4 (9,1%)
pN0 (SLNB)	40 (90,9%)
HG	
1	25 (56,8%)
2	13 (29,6%)
3	6 (13,6%)
HR státusz	
ER+/PR+	41 (93,1%)
ER+/PR-	1 (2,3%)
ER-/PR+	1 (2,3%)
ER-/PR-	1 (2,3%)

3D-KRT = háromdimenziós konformális radioterápia; Q = kvadráns; AD = axilláris disszekció; SLNB = órszem-nyirokcsomó biopszia; HG = hisztológiai grade; HR = hormon receptor; ER = ösztrogén receptor; PR = progeszteron receptor.

A fázis II vizsgálatba 2006 decembere és 2012 februárja között 44 beteget soroltunk be. A műtéttel megelőzően valamennyi betegnél mammográfia, mellkasröntgen, hasi ultrahang, valamint csontfájdalom esetén csont-izotópvizsgálat készült. Az emlőmegtartó műtét típusa quadrantectomy vagy széles kimetszés volt órszem-nyirokcsomó mintavétellel, vagy hónalji nyirokcsomó disszekciójával. A műtét során a daganatagy jelölésére 4-6 sebészi klip került behelyezésre.

A vizsgálatba történt besorolás előtt az operált emlőről CT-vizsgálatot végeztünk a tumoragy meghatározhatóságának eldöntéséhez. Ennek objektív értékeléséhez a Smitt és Goffinet által kidolgozott ún. tumoragy láthatósági pontszámot („cavity visibility score”; CVS) alkalmaztuk, mely egy 5 fokozatú skálán osztályozza a műtét utáni tumoragy láthatóságát (103). Az alacsony láthatósági pontszámmal (CVS 1-3) rendelkező betegeket nem soroltuk be a vizsgálatba (3. ábra).

3. ábra: CVS pontszámoknak megfelelő tumoragy láthatóságok CT szeleteken

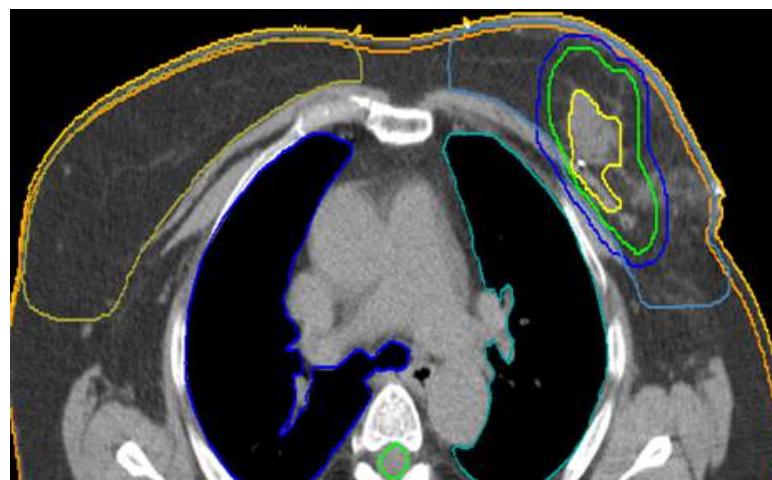


CVS 1= nem látható tumoragy; CVS 2= heterogén tumoragy meghatározhatatlan széllel; CVS 3= heterogén tumoragy néhol meghatározható széllel; CVS 4= enyhén heterogén tumoragy többnyire meghatározható széllel; CVS 5= homogén tumoragy tisztán azonosítható széllel.

A betegekről a besugárzástervezéshez használt CT szeletek 5 mm szeletvastagsággal készültek hanyatt fekvő helyzetben, reprodukálható, kartartóval ellátott fektető rendszer alkalmazásával (CIVCO wing board, Coralville, Iowa, USA). Klinikai céltérfogatnak

(CTV) a klipekkel jelölt tumorágyat tekintettük megfelelő biztonsági zónával (CTV = tumor ágy + 20 mm – ép sebészi szél mm-ben). A tervezési céltérfogatot („planning target volume”; PTV) a CTV 10 mm-es kiterjesztésével nyertük (**104**). Védendő szerveknek („organ at risk”; OAR) az azonos és ellenoldali tüdőt és emlőt, valamint a szívet tekintettük (**4. ábra**).

4. ábra: Céltérfogatok és védendő szervek kontúrjai 3D-KRT-nél



Sárga= tumorágy, a CT-n látható műtéti üreg a sebészi klipekkel határolva; zöld= klinikai céltérfogat; sötétkék= tervezési céltérfogat.

A klinikai és tervezési céltérfogatok meghatározása után elkészítettük a besugárzási tervet (**5. ábra**).

5. ábra: 3D-KRT dóziseloszlás



Piros színű terület = tervezési céltérfogat (PTV); eltérő színű vonalak: dóziseloszlásoknak megfelelő izodózisgörbék.

A besugárzás tervezésekor a céltérfogatokra és a védendő szervekre vonatkozó dózis-előírásokat és dózismegszorításokat a *13. táblázatban* foglaltam össze.

13. táblázat: A céltérfogat és kritikus szervek dózis-térfogat előírásai 3D-KRT-vel végzett gyorsított, részleges emlőbesugárzásnál

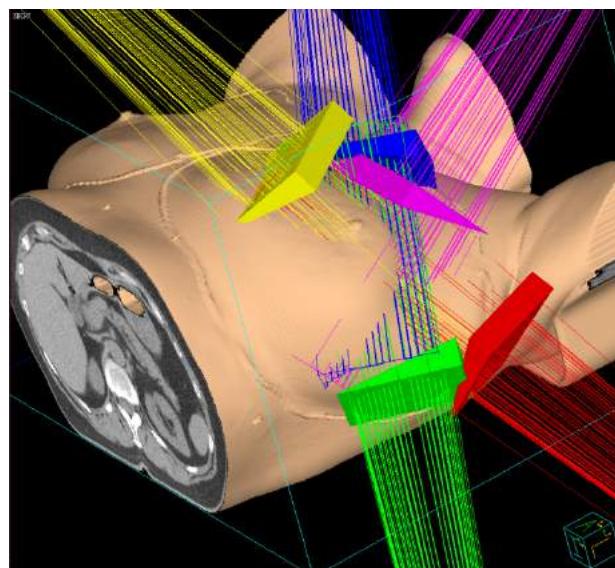
	Dózis-térfogat követelmény	Számított dozimetriai paraméterek
Céltérfogatra vonatkozó paraméterek		PTV: V100, V95, V90, D _{min} , D _{max}
		CTV: V100, V95, V90, D _{min} , D _{max}
PTV-lefedettség	V95 _{PTV} = 100% (a PTV-t a 95%-os izodózis-felület fedje le)	
Dózishomogenitás	D _{min} (PTV) ≥ 95% és D _{max} (PTV) ≤ 110%	
Kritikus szervekre vonatkozó paraméterek		
Azonos oldali emlő	V100 _{emlő} ≤ 35% és V50 _{emlő} ≤ 60%	V100, V50
Azonos és ellenoldali tüdő	V30 _{tüdő} ≤ 20%	átlagos tüdődózis (MLD), V10, V30, D10, D20, D1/3
Szív (jobb oldali tumornál)	V15 _{szív} ≤ 10%	átlagos szívdózis (MHD), V5, D5, V15, D10
Szív (bal oldali tumornál)	V5 _{szív} ≤ V5 _{tang}	

PTV: tervezési céltérfogat; D_{min}= minimális dózis; D_{max}= maximális dózis; V100_{emlő}≤ 35%: azonos oldali emlőtérfogat maximum 35%-a kapja meg az előírt dózist; V50_{emlő}≤ 60%: azonos oldali emlőtérfogat maximum 60%-a kapja meg az előírt dózis felét; V30_{tüdő}≤ 20%: azonos oldali tüdőtérfogat maximum 20%-a kapja meg az előírt dózis 30%-át; V15_{szív}≤ 10%: szívtérfogat maximum 10%-a kapja meg az előírt dózis 15%-át; V5_{szív}≤ V5_{tang}: az előírt dózis 5%-ával besugárzott szívtérfogat kisebb, mint a konvencionális tangenciális mezős teljesemlő-besugárzásnál.

A 3D-KRT-vel kezelt betegek sugárkezelésére röntgensimulációt követően került sor, melynek alkalmával a beteg bőrén bejelöltük a sugárkezelés izocentrumát. Ezen jelölések segítségével a besugárzókészüléken gyors és pontos betegbeállítás volt kivitelezhető, az esetleges kisebb eltéréseket az elektronikus mezőellenőrző képek alapján a gyorsító kezelőasztalának elmozdításával korrigáltuk. A PTV-re leadott összdózis minden betegnél 9 x 4,1 Gy volt (összdózis: 36,9 Gy). A besugárzást 5 egymást követő munkanapon (1 frakció az első napon) végeztük, minimum 6 órás különbséggel a leadott

frakciók között. 3D-KRT esetén az 1., 2., 5. és 8. kezelési frakciók előtt elektronikus mezőellenőrzést végeztünk. A kezeléséket 3-6 mezős izocentrikus, non-koplanáris, ékelt fotonmezőkkel végeztük el (**6. ábra**).

6. ábra: 5 mezős izocentrikus, non-koplanáris, ékelt foton mezők



A betegek adjuváns szisztémás kezelését az OOI kezelési protokollja alapján végeztük, mely szerint hormonterápia (tamoxifen vagy aromatáz inhibitor \pm LHRH analóg) a sugárkezelés alatt is adható (*14. táblázat*). Kemoterápia esetén a sugárkezelés a kemoterápia előtt vagy a kemoterápia befejezését követő 3-4. héten kezdhető meg.

14. táblázat: OOI fázis II vizsgálat 3D-KRT – Adjuváns szisztémás kezelés

Kezelés	3D-KRT csoport (n=44)
HT	40 (90,9%)
AI	32 (72,7%)
TAM	6 (13,6%)
TAM + GOS	2 (4,5%)
KT	1 (2,3%)
AC/EC	1 (2,3%)

KT + HT	2 (4,5%)
AC + TAM + GOS	2 (4,5%)
Kezelés	3D-KRT csoport (n=44)
Nem volt	1 (2,3%)

3D-KRT = 3 dimenziós konformális radioterápia; HT = hormonterápia; AI = aromatáz inhibitor; TAM = tamoxifen; GOS = gosereline acetát; KT = kemoterápia; AC/EC = anthracyclin vagy epirubicin és cyclophosphamid.

A betegek medián követési ideje a 3D-KRT csoportban 10,5 év (tartomány: 105-156 hónap) volt. A betegek követése során feljegyeztük, és az RTOG/EORTC rendszer szerint osztályoztuk az akut mellékhatásokat a sugárkezelés befejezését követő 7-14. nap között (15. táblázat) (105).

15. táblázat: RTOG/EORTC rendszer szerint a korai mellékhatások értékelése

Bőr: *G0*: nincs mellékhatás

GI: enyhe bőrpír és/vagy száraz hámleválás

GII: közepes-erős bőrpír, foltokban nedves hámleválás

III: összefüggő nedves hámleválás

IV: fekély, vérzéses fekély, bőr nekrózis

Emlő parenchyma:

G0: nincs mellékhatás

GI: enyhe ödéma, induráció

GII: közepes ödéma, induráció

III: kifejezett ödéma, induráció

IV: szövetti nekrózis

Fájdalom:

G0: nincs fájdalom

GI: enyhe (gyógyszeres kezelést nem igénylő) fájdalom

GII: közepes (gyógyszeres kezelést igénylő, de életvitelt nem befolyásoló) fájdalom

III: erős (napi aktív életvitelt megnehezítő) fájdalom

IV: elviselhetetlen (munkaképtelenséget okozó) fájdalom

A további ellenőrzések során fizikális vizsgálatot végeztünk a sugárkezelés után 2 évig 3 havonta, majd 6 havonta az 5. követési év végéig. Mammográfia és emlő ultrahang a sugárkezelés után 6, 12, 18, 24 hónappal, majd évente történt. A betegekkel a sugárkezelés megkezdése előtt, a sugárkezelés befejezés utáni 7-14. napon, és 3, 6 és 12 hónap múlva, majd évente életminőségi kérdőíveket (EORTC QLQ-30 és BR-23) töltöttünk ki. A kozmetikai eredmény értékelése a betegek és a vizsgáló orvos által is megtörtént a sugárkezelés megkezdése előtt és a sugárkezelés utáni 3. 6. és 12. hónapban, majd évente. A kozmetikai eredményeket digitális fényképfelvételekkel is dokumentáltuk és a Harvard-kritériumok alapján 4 fokozatú skálán (kiváló-jó-megfelelő-rossz) osztályoztuk (*16. táblázat*) (106).

16. táblázat: Harvard-kritériumok alapján a kozmetikai eredmények értékelése

Kiváló:	Teljes szimmetria, nincs látható torzulás vagy bőrelváltozás
Jó:	Enyhe torzulás, behúzódás vagy ödéma, kisfokú teleangiaktázia, enyhe hyper- vagy hypopigmentáció
Elfogadható:	Az emlőbimbó vagy a szimmetria közepes fokú torzulása, közepes hyper- vagy hypopigmentáció, feltűnő bőrbehúzódás, ödéma vagy teleangiaktázia
Rossz:	Kifejezetten torzulás, ödéma, fibrózis vagy kifejezetten hyperpigmentáció

A késői mellékhatásokat (fibrózis és bőr mellékhatások) ugyancsak az RTOG/EORTC osztályozási rendszer alapján értékeltük az első 2 évben 3 havonta, majd félévente (*17.táblázat*).

17. táblázat: RTOG/EORTC osztályozási rendszer alapján a késői mellékhatások értékelése

Bőr:
G0: nincs mellékhatás
GI: enyhe atrófia, pigmentáció változása, enyhe telengiektázia ($<1 \text{ cm}^2$)
GII: kp. fokú atrófia, közepes telengiektázia ($1-4 \text{ cm}^2$)
III: kifejezetten atrófia, kiterjedt telengiektázia ($> 4 \text{ cm}^2$)
GIV: radiogén fekély

Szubkután szövet:

GI: enyhe fibrózis, kisfokú szubkután zsírhiány

GII: kp. fokú fibrózis, kp. fokú szubkután zsírhiány

GIII: erős fibrózis, kifejezetten szubkután zsírhiány

IV: sebészi kezelést igénylő fibrózis vagy szöveti nekrózis

Fájdalom:

G0: nincs fájdalom

GI: enyhe (gyógyszeres kezelést nem igénylő) fájdalom

GII: közepes (gyógyszeres kezelést igénylő, de aktív napi életvitelt nem befolyásoló) fájdalom

GIII: erős (napi aktív életvitelt megnehezítő) fájdalom

IV: elviselhetetlen (munkaképtelenséget okozó) fájdalom

A zsírnekrózis értékeléséhez a munkacsoportunk által korábban kidolgozott osztályozási rendszert használtuk (*18. táblázat*) (**107**).

18. táblázat: Zsírnekrózis értékelése

<i>G0</i>	Zsírnekrózis nincs
<i>G1</i>	Tünetmentes zsírnekrózis. Csak képalkotó eljárásokkal (mammográfia/UH/MRI) és/vagy cytopatológiai módszerekkel (aspirációs cytológia/core biopszia) kimutatható zsírnekrózis, szubjektív panaszok (fájdalom) és tünetek (tapintható terime) nélkül
<i>G2</i>	Enyhe szubjektív panaszokat (fájdalomcsillapító adását nem igénylő fájdalom) és/vagy tüneteket (tapintható terime) okozó zsírnekrózis
<i>G3</i>	Kifejezetten panaszt (fájdalomcsillapító adását igénylő) okozó zsírnekrózis
<i>G4</i>	Sebészeti beavatkozást igénylő zsírnekrózis

A betegek követése során alkalmazott vizsgálatokat a *19. számú* táblázatban foglaltam össze.

19. táblázat: Betegkövetési protokoll

Vizsgálat	RT előtt	7-14. nap	3. hó	6. hó	9. hó	12. hó	15. hó	18. hó	21. hó	24. hó	30. hó	36. hó	42. hó	48. hó	54. hó	60. hó
ECOG PS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fiz. vizsg.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Mammo-gráfia				X		X		X		X		X		X		X
Mellékhatás		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Kozmetikai eredmény	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
QoL kérdőív	X	X	X	X		X				X		X		X		X
Digitális fotó	X	X				X				X		X		X		X
Mellkas RTG	X					X				X		X		X		X
Hasi UH	X					X				X		X		X		X
Vérkép-labor	X					X				X		X		X		X

A vizsgálat elsődleges végpontja a késői radiogén mellékhatások voltak, aminek első elemzését a 3D-KRT betegcsoporthoz 5 éves követése után terveztük. A vizsgálat tudományos hipotézise szerint az emlőmegtartó műtét után külső besugárzással végzett APERT kevesebb (vagy legrosszabb esetben is azonos) súlyos ($\geq G3$ fokú) késői radiogén mellékhatással jár, mint a konvencionális teljesemlő-besugárzás. Mivel nem feltételeztük, hogy a súlyos korai mellékhatások arányát emelné a teleterápiával végzett APERT, így a besorolás korai leállítására vonatkozó szabályt (ún. „early stopping rule”) nem állapítottunk meg. A másodlagos végpontok a következők voltak: korai mellékhatások, életminőség, kozmetikai eredmény, helyi daganatkiújulás az azonos oldali emlőben, regionális recidíva, távoli áttét, ellenoldali emlőrák, emlőrák okozta elhalálozás, elhalálozás bármely okból. A túlélési görbéket Kaplan-Meier módszerével számítottuk, a kozmetikai eredmények, illetve a korai és késői mellékhatások különbségeit Fisher-exact

teszttel elemeztük. Statisztikailag szignifikáns különbséget $p \leq 0,05$ érték esetén állapítottunk meg. Statisztikai elemzésre a SOLO szoftvert (BMDP Statistical Software, Los Angeles) használtuk.

IV.2. IG-IMRT-vel kezelt betegek

A külső besugárzással végzett APERT esetén a CTV körüli biztonsági zóna megkisebbítése és a céltér fogat dózis-homogenitásának javítása révén lehetséges a sugárkezelés okozta mellékhatások további csökkentése, amire IG-IMRT klinikai bevezetése ad lehetőséget. Képvezérelt sugárkezelésnek hívjuk azt a besugárzási módszert, amikor a betegbeállítás pontosságát a kezelőhelyszégen lévő valamilyen képalkotó módszerrel (röntgen, megavoltos CT, kilovoltos kúpsugaras CT) használatával határozzuk meg, és szükség esetén korrekciót végzünk. Mérési adataink kiértékelését követően egyedi, lokalizációra és besugárzó készülékre jellemző biztonsági zónát tudunk kiszámítani. Ezen célok elérésére APERT vizsgálatunk 3D-KRT-val végzett első szakasza után az egyedüli tumorágy-besugárzás kivitelezésére bevezettük az IG-IMRT-t. 2011-ben az Országos Onkológia Intézetben, az országban elsőként elérhetővé vált a képvezérelt intenzitásmodulált sugárkezelés, így 2011 júliusától fázis II szekvenciális vizsgálat részeként a továbbiakban IG-IMRT-val végeztük a részleges gyorsított emlőbesugárzásokat. 2011 és 2014 között 60 beteget soroltunk be vizsgálatunkba (20. táblázat). A betegbeválasztási és betegkövetési kritériumok megegyeztek a 3D-KRT karon kezelt betegekéivel. Különbségek a céltér fogat meghatározásában és a képvezérlés miatt a sugárkezelések menetében voltak.

20. táblázat: OOI szekvenciális fázis II vizsgálat – IG-IMRT betegcsoport és tumorok jellemzői

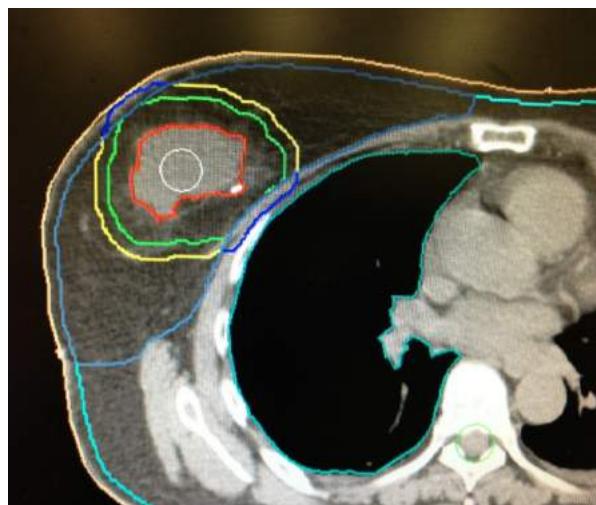
Jellemző	IG-IMRT csoport (n=60)
Oldal	
Jobb	32 (53,3%)
Bal	28 (46,7%)
Tumor lokalizáció (Q)	
Külső-felső	38 (63,3%)
Külső-alsó	9 (15%)
Belső-felső	6 (10%)
Belső-alsó	5 (8,3%)
Centrális	2 (3,3%)

Emlő kosárméret	
A	1 (1,7%)
B	13 (21,6%)
C	33 (55%)
D, D+	13 (21,6%)
Átlagos életkor (év)	61
Tartomány	40-74
Premenopauza	5 (8,3%)
Szövettani típus	
Duktális	56 (93%)
Lobuláris	1 (2%)
Papilláris	0 (0%)
Mucinózus	1 (2%)
Tubuláris	2 (3%)
Tumor méret (mm)	
≤ 5	2 (3,3%)
$>5; \leq 10$	24 (40%)
$>10; \leq 20$	33 (55%)
$>20; \leq 30$	1 (1,7%)
Medián	11
Sebészi szélek	
Pozitív	0 (0%)
Közeli ($> 0; < 2$ mm)	0 (0%)
Ép ($\geq 2-5$ mm)	18 (30%)
Ép (> 5 mm)	42 (70%)
Nyirokcsomó státusz	
pN0 (AD)	2 (3,3%)
pN0 (SLNB)	58 (96,7%)
HG	
1	42 (70%)
2	17 (28,3%)
3	1 (1,7%)
HR státusz	
ER+/PR+	49 (81,6%)
ER+/PR-	10 (16,7%)
ER-/PR+	0 (0%)
ER-/PR-	1 (1,7%)

IG-IMRT = képvezérelt (image-guided) intenzitásmodulált radioterápia; Q = kvadráns;
AD = axilláris disszekció; SLNB = őrszem-nyirokcsomó biopszia; HG = hisztológiai grade; HR = hormon receptor; ER = ösztrogén receptor; PR = progeszteron receptor.

A vizsgálatba történt besorolás előtt ugyancsak szükség volt az operált emlő CT-vizsgálatára a tumorágy meghatározhatóságának eldöntéséhez, melyhez a már korábban is alkalmazott tumorágy láthatósági pontszámot („cavity visibility score”; CVS) használtuk. A betegekről a besugárzástervezéshez használt CT szeletek azonban jobb felbontásban, 3 mm szeletvastagsággal készültek, hanyatt fekvő helyzetben, reprodukálható, kartártóval ellátott fektető rendszer alkalmazásával (CIVCO wing board, Coralville, Iowa, USA). A tervezési CT vizsgálat során a betegek bőrére 4 jelet tetováltunk a betegbeállításához, melyeket a tervezési CT elkészítése előtt, sugárfogó fém markerekkel jelöltünk meg. Besugárzástervezéskor a jelölések alapján határoztuk meg az ún. referenciapontot a betegben. CTV-nek a klípekkel jelölt tumor ágyat tekintettük megfelelő biztonsági zónával ($CTV = \text{tumor ágy} + 20 \text{ mm} - \text{ép sebészi szél mm-ben}$). A PTV-t a CTV 5 mm-es kiterjesztével nyertük. A terv kiértékeléséhez PTV_{EVAL} ($PTV - \text{bőrfelszín alatti } 5 \text{ mm-es zóna}$) került meghatározásra (7. ábra). Védendő szerveknek az azonos és ellenoldali tüdöt és emlőt, valamint a szívet tekintettük

7. ábra: Céltér fogatok CT-alapú meghatározása képvezérelt, intenzitás-modulált parciális emlőbesugárzáshoz.



A tumorágy, a klinikai és tervezési céltér fogatok meghatározása axiális CT-szeleten. Tumorágy (piros vonal). Klinikai céltér fogat (CTV; zöld vonal). CTV-kiterjesztést limitáló térfogatok: a bőr alatti 5 mm széles zóna, illetve az emlőállomány és a mellkasfali izomzat határa. Tervezési céltér fogat (PTV; kék vonal). Terv kiértékeléshez használt tervezési céltér fogat (PTV_{EVAL} ; sárga vonal) = PTV korlátozva a bőrfelszín alatt 5 mm-re, illetve a mellkasfal/tüdőszövet határa.

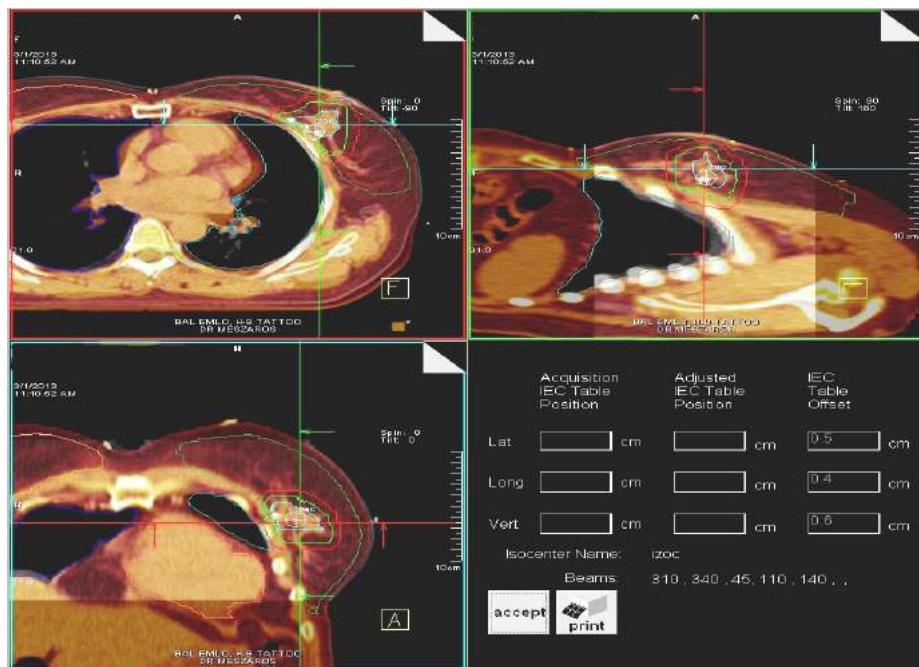
A kezelés előtt az oldal- és hosszirányú fali lézerekkel a betegre tetovált referencia bőrpontokra álltunk rá. Besugárzástervezéskor ezen jelölések alapján határozzuk meg az ún. referenciapontot a betegben. A besugárzási terv alapján a referenciapont és a besugárzási középpont (izocentrum) LAT, LONG és VERT irányú eltérése szerint az asztalt úgy mozgattuk el, hogy a lézerek az izocentrumra mutattak. A betegen a beállított izocentrumot 3 db gömb alakú sugárfogó bőrmarkerrel megjelöltük, majd valamennyi frakció előtt az asztalt a beteggel együtt 180 fokkal elforgatva, a kezelőhelyiségen lévő, sínen mozgó kilovoltos CT-vel sorozatképeket készítettünk a céltér fogat környékéről (8. ábra).

8. ábra: Artiste (Siemens Medical Solutions Inc., USA) lineáris gyorsító a síneken mozgó kV-os CT-vel



Ezt követően képfúziós szoftver segítségével a lágyrész- és a csontos anatómia alapján automatikus képregisztrációt végeztünk a tervezési és verifikációs CT képekre, majd három irányban (LAT, LONG, VERT) meghatároztuk a betegbeállítás hibáját, és a kezelőasztal automatikus elmozdításával korrekciót végeztünk (**9. ábra**). Az automatikus képregisztrációt követően minden alkalommal vizuális ellenőrzés is történt a két képsorozat térbeli illeszkedésének ellenőrzésére.

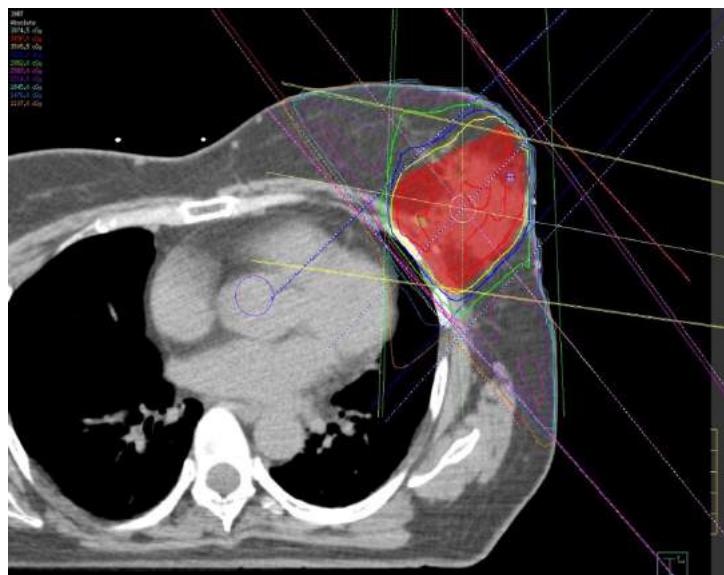
9. ábra: Tervezési és verifikációs CT-felvételek fúziója a napi beállítási pontatlanságok javításához.



Képfúziós szoftver segítségével, a lágyrész- és a csontos anatómia alapján automatikus képregisztrációt végeztünk a tervezési és verifikációs CT képekre, majd három irányban meghatároztuk a betegbeállítás hibáját (LAT: 5 mm, LONG: 4 mm, VERT: 6 mm), és a kezelőasztal automatikus elmozdításával korrekciót végeztünk.

A kezeléseket Artiste (Siemens Medical Solutions Inc., USA) lineáris gyorsítónkon ún. „step and shoot” IMRT technikával, 4-5 mezővel és átlagosan 30 szegmensből végeztük 9×4.1 Gy (összdózis: 36,9 Gy) dózissal, ugyancsak napi 2 frakcióval, a kezelések között minimum 6 óra szünettel (**8., 10. ábra**).

10. ábra: Dóziseloszlás IG-IMRT-vel kezelt betegnél



A piros színű terület a PTV-t, az eltérő színű vonalak az izodózisgörbékét mutatják.

IV.2.1 CTV-PTV biztonsági zóna

A CTV-PTV biztonsági zóna (BZ) nagyságát a különböző irányokban van Herk képlete alapján határoztuk meg, mely figyelembe veszi a betegbeállítás szisztematikus (Σ) és random (σ) hibáját adott betegpopulációra számítva (108). A képlet alapján kiszámolt biztonsági zóna használata biztosítja, hogy a betegek 90%-ánál PTV megkapja az előírt dózis 95%-át. Szisztematikus hibának nevezünk bármilyen olyan hibát, mely minden kezelési frakció során jelentkezik, azaz a hatása ismétlődő. Véletlenszerű hibák a különböző frakciók során eltérő mértékben jelentkeznek, hatásuk kisebb, mint a szisztematikus hibáké. A CTV-PTV biztonsági zóna nagyságát a szisztematikus és random hibák összessége adja:

$$BZ = 2,5 \times \Sigma + 0,7 \times \sigma.$$

V. Eredmények

Gyorsított, részleges emlőbesugárzás háromdimenziós konformális és intenzitásmodulált, képvezérelt külső besugárzással – az Országos Onkológiai Intézet szekvenciális fázis II vizsgálata

V.1. A 3D-KRT és IG-IMRT technika dozimetriai összehasonlítása

A céltérfogat lefedettsége szempontjából minden két technika esetén a PTV eval átlagdózisa 36,9 Gy volt. Sem a PTV eval, sem a CTV V_{95%}, illetve CTV V_{90%} értékeiben nincs szignifikáns különbség a két technika között (*21. táblázat*) (**109**).

21. táblázat: Céltérfogat dozimetriai lefedettsége 3D-KRT és IG-IMRT-vel

		Átlagértékek (%)		
		3D-KRT	IG-IMRT	p érték
PTV eval	V _{95%}	99,7	99,7	0,16
	V _{90%}	100	100	0,14
CTV	V _{95%}	100	100	0,08
	V _{90%}	100	100	0,34

CTV = klinikai céltérfogat; PTV_{eval} = tervezési céltérfogat; V_{95%} = a 95%-os izodózisfelszín által lefedett térfogat; V_{90%} = a 90%-os izodózisfelszín által lefedett térfogat.

Védendő szervek tekintetében az azonos oldali emlőt vizsgálva az IG-IMRT technikával jobb eredményt kaptunk, mint 3D-KRT-vel. Az azonos oldali emlő V_{100%} értékek 7,2% és 10,3% voltak IG-IMRT-vel és 3D-KRT-vel, míg a V_{50%} értékei 35,3% és 44,1% voltak, azonos sorrendben. Ugyanezen térfogatban a D_{max} a 3D-KRT-nél 103,9%, az IG-IMRT-nél 104,6% volt, mely különbség nem szignifikáns. Az ellenoldali emlő a 3D-KRT-vel védhető jobban, a V₁₀ és V₅ 0%-ok, míg IG-IMRT-vel ugyanezen paraméterek 8,1% és

0,3 % voltak. Az azonos oldali tüdő terhelésében szignifikánsan jobb eredményeket kaptunk a non-koplanáris 3D-KRT-vel. A 3D-KRT-hez képest az IG-IMRT-nél a V₁₀ és az MLD értékek az azonos oldali tüdőre rendre szignifikánsan magasabbak voltak: 10% vs. 34%; és 4,7% vs. 8,5% (mindkettőnél p <0,01). Az IMRT-s tervek azonban a nagyobb dózisok tekintetében már nem rosszabbak, mint a 3D-KRT technikánál. Ellenoldali tüdő V_{5%} érteke a 3D-KRT technikánál (0%) szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az IMRT (8%; p <0,001) tervekben. A 3D-KRT technikával az ellenoldali tüdő és emlő dózismaxima átlagosan rendre 0,3 és 0,5 Gy volt, míg az intenzitásmodulált technikával minden két térfogatra 3 és 4 Gy közötti átlagértéket kaptunk. Szív esetén szignifikánsan alacsonyabb terhelést kaptunk a 3D-KRT technikával, bal oldali emlődaganatok esetén szív V₅ és V₁₅ értékek 1,5% és 0,1%-ok voltak míg IMRT-vel 22,6% és 2,9%-nak bizonyultak. Ugyanez a különbség látható jobb oldali daganatok esetén is, 3D-KRT-vel V₅ és V₁₅ 0% és 0% voltak, IMRT-vel 16,8% és 0,7% azonos sorrendben. Az ellenoldali tüdő és emlő minden két technika esetén kis dózisban részesült. Kimutatható eredmények és különbségek csak az előírt dózis 5%-ánál vannak, ennél magasabb terhelést egyik ellenoldali szerv sem kapott. Összességében elmondható, hogy 3D-KRT-vel alacsonyabb integráldózis mellett végezhetők a kezelések, és az azonos oldali emlőn kívül jobban kíméli a védendő szerveket (109). Statikus IMRT-vel homogénebb dóziseloszlást tudtunk elérni kiváló konformitás mellett, azonban a rizikószerbek dózisterhelései magasabbaknak bizonyultak (109). Az általunk meghatározott dózismegszorításokat azonban minden betartottuk.

V.2. Klinikai eredmények, mellékhatások 3D-KRT-vel és IG-IMRT-vel kezelt betegeknél

A 3D-KRT-vel kezelt betegeknél (n=44) minden esetben teljesültek a vizsgálati protokollban előírt dóziskövetelmények és minden beteg megkapta a tervezett 9 kezelési frakciót (43-44). A PTV_{EVAL} átlagos térfogata 150,9 cm³ (tartomány: 42-461 cm³) volt, ami átlagosan az azonos oldali emlőtérfogat 18%-ának (tartomány: 5-37%) felelt meg. A CTV és a PTV_{EVAL} 95%-os izodózisfelület általi lefedettsége (V95_{CTV} és V95_{PTV_EVAL}) átlagosan 100% (tartomány: 96-100%) és 99% (tartomány: 95-100%) volt, azonos sorrendben. A PTV_{EVAL} legalább 90%-át lefedő átlagos dózis (D90) az előírt dózis 98%-a volt. Az azonos oldali emlő D_{max} átlagosan 106% volt (tartomány: 102-112%). Az MHD

bal oldali emlő kezelésekor 4,4% (tartomány: 0,5-15,3%), a V5_{szív} pedig 17,1% (tartomány: 0-46%) volt. Az azonos oldali tüdő MLD 7,7% (tartomány: 1,5-19%), a V10_{tüdő} pedig 19,7% (tartomány: 2-58%) volt. Az ellenoldali emlő előírt dózis 5%-át megkapó átlagos relatív térfogata 4,4% (tartomány: 0-30%) volt.

A 3D-KRT csoportban a medián 126 hó követési idő (tartomány: 105-156 hó) alatt 3 betegnél (2,9%) alakult ki azonos oldali emlörecidíva (44). Mindhárom betegnél a kontroll mammografián felfedezett helyi daganatkiújlások miatt masztektoomiát végeztünk. Egy beteg más belgyógyászati betegség miatt a követés 4. hónapjában elhunyt. Egy másik asszony 40 hónapos követés után halt meg mielodiszpláziás szindróma következtében. A nyers eseményeket a 22. táblázatban foglaltam össze.

22. táblázat: Események incidenciája a kezelés függvényében

Esemény	3D-KRT (n=44)	IG-IMRT (n=60)
Azonos oldali emlörecidíva	3 (2,9%)	0 (0%)
Tumorágyhoz közeli recidíva	2 (1,9%)	0 (0%)
Tumorágyon kívüli recidíva	1 (0,9%)	0 (0%)
Regionális recidíva	0 (0%)	1 (0,9%)
Távoli áttét	1 (0,9%)	1 (0,9%)
Ellenoldali emlőrák	0 (0%)	1 (0,9%)
Második primer (nem emlő) tumor	6 (5,8%)	1 (0,9%)
Nem emlőrákos elhalálozás	6 (5,8%)	0 (0%)

3D-KRT = háromdimenziós konformális radioterápia;

IG-IMRT = képvezérelt („image-guided”) intenzitásmodulált radioterápia.

A korai és késői radiogén mellékhatások előfordulási gyakoriságát és a kozmetikai eredményeket a 23. táblázatban foglaltam össze. Grade 2 vagy súlyosabb korai mellékhatás nem fordult elő. Egyetlen betegnél (2,3%) alakult ki súlyos fokú késői mellékhatás (grade 3 fibrózis). Nem tapintható, tünetmentes zsírnekrózis 6 betegnél

(14%) volt kimutatható a követési mammográfiás felvételeken. A kiváló-jó kozmetikai eredmény aránya a betegek szerint 86%, a kezelőorvosok szerint 83,7% volt.

**23. táblázat: Korai és késői mellékhatások és kozmetikai eredmények
3D-KRT és IG-IMRT után**

Változó	3D-KRT (n=44)	IG-IMRT (n=60)
<i>Korai mellékhatás</i>	<i>(n=44)*</i>	<i>(n=60)*</i>
Bőr mellékhatás		
G0	11 (25%)	37 (61,7%)
G1	33 (75%)	21 (35%)
G2	0 (0%)	2 (3,3%)
G3	0 (0%)	0 (0%)
Emlő parenchyma		
G0	24 (54,5%)	37 (61,7%)
G1	20 (45,5%)	23 (38,3%)
G2	0 (0%)	0 (0%)
G3	0 (0%)	0 (0%)
Emlőfájdalom		
G0	24 (54,5%)	52 (86,7%)
G1	20 (45,5%)	6 (10%)
G2	0 (0%)	2 (3,3%)
G3	0 (0%)	0 (0%)
<i>Késői mellékhatások</i>	<i>(n=43)*</i>	<i>(n=60)*</i>
Bőr mellékhatás		
G0	38 (88,4%)	54 (90%)
G1	5 (11,6%)	6 (10%)
G2	0 (0%)	0 (0%)
G3	0 (0%)	0 (0%)

<i>Késői mellékhatások</i>	<i>(n=43)*</i>	<i>(n=60)*</i>
Fibrózis		
G0	20 (46,5%)	53 (88,3%)
G1	19 (44,2%)	7 (11,7%)
G2	3 (7%)	0 (0%)
G3	1 (2,3%)	0 (0%)
Zsírnekrózis		
Aszimptomatikus	6 (14%)	2 (3,3%)
Szimptomatikus	0 (0%)	0 (0%)
Emlőfájdalom		
G0	42 (97,7%)	53 (88,3%)
G1	1 (2,3%)	7 (11,7%)
G2	0 (0%)	0 (0%)
G3	0 (0%)	0 (0%)
<i>Kozmetikai eredmény</i>	<i>(n=43)*</i>	<i>(n=60)*</i>
Betegek szerint Kiváló/jó	37 (86,0%)	59 (98,3%)
Megfelelő/rossz	6 (14,0%)	1 (1,7%)
Kezelő orvosok szerint		
Kiváló/jó	36 (83,7%)	59 (98,3%)
Megfelelő/rossz	7 (16,3%)	1 (1,7%)

3D-KRT = háromdimenziós konformális radioterápia;

IG-IMRT = képvezérelt („image-guided”) intenzitásmodulált radioterápia.

*A változók vonatkozásában rendelkezésre álló adatok (betegek) száma.

Az IG-IMRT-vel kezelt betegeknél (n=60) a tervezett sugárkezelést minden betegnél sikeresen elvégeztük és az előírt dóziskövetelmények és dóziskorlátok valamennyi esetben teljesültek (**111**). A CTV átlagosan 84,9 cm³ (tartomány: 18-188 cm³), a PTV 164,9 cm³ (tartomány: 72-322 cm³), a PTV_{EVAL} 154,3 cm³ (tartomány: 63-319 cm³) volt. A PTV az azonos oldali emlő térfogatának átlagosan 18%-ának felelt meg. A CTV és a PTV_{EVAL} 95%-os dózis általi lefedettsége (V95_{CTV} és V95_{PTV_EVAL}) átlagosan 99,9%

(tartomány: 99,4-100%) és 99,8% (tartomány: 99,1-100%) volt, azonos sorrendben. A PTV_{EVAL} legalább 90%-át lefedő dózis (D90) átlagosan az előírt dózis 99,9% volt. Bal oldali emlő kezelésekor a MHD 2,6% (tartomány: 0,4-7,6%), a V5_{szív} pedig 15,2% (tartománya: 0-64%) volt. Az azonos oldali MLD 9,6% (tartomány: 3,9-13,4%), míg a V10_{tüdő} 33,4% (tartomány: 8,1-51,8%) volt (24. táblázat).

24. táblázat. IG-IMRT-vel kezelt betegek részletes dozimetriai adatai

Azonos oldali emlő	Átlag	Medián	Tartomány
Tumorágy (cm ³)	18,1	16,8	2,9-46,8
CTV (cm ³)	84,9	82,4	17,8-187,5
PTV (cm ³)	164,9	166,6	72,4-322,3
PTV/teljes emlő arány	0,19	0,16	0,09-0,40
PTV EVAL (cm ³)	154,3	154	56,2-319,3
V95 _{PTV EVAL} (%)	99,8	99,8	99,1-100
V90 _{PTV EVAL} (%)	99,9	100	99,3-100
V95 _{CTV} (%)	99,9	100	99,4-100
V90 _{CTV} (%)	100	100	99,9-100
D _{min} (PTV EVAL) (%)	90,4	90,8	64,2-99,9
D _{max} (PTV EVAL) (%)	103,6	102,7	99,2-117
Azonos oldali emlő V100 (%)	8,6	6,7	0,5-37,1
Azonos oldali emlő V50 (%)	42,1	42	2-67,7
Azonos oldali tüdő			
MLD (%)	9,5	9,6	3,9-13,4
V10 (%)	33,6	33,9	6,4-51,5
V30 (%)	5,9	5,9	0,5-11,2
D10 (%)	22	21,9	5,6-33,2
D20 (%)	13,9	14,6	2,1-19
D _{1/3} (%)	9,3	10,1	1,1-13,3
Szív, bal oldali daganat esetén			
MHD (%)	3,2	3,2	0,8-6,7
V5 (%)	17,8	16,9	0-48,3
V15 (%)	2,3	1,5	0-8,6
D5 (%)	10,2	10,3	2-26
D10 (%)	7,3	8,4	1,6-14

IG-IMRT = képvezérelt („image-guided”) intenzitásmodulált radioterápia; CTV = klinikai céltérfogat; PTV= tervezési céltérfogat; D_{\min} = minimális dózis; D_{\max} = maximális dózis; $V(X)=X$ relatív dózis által besugarazott térfogat (%); $D(X)=a$ térfogat X százalékát besugarazott dózis (%); MLD = átlagos tüdődózis („mean lung dose”); MHD = átlagos szívdózis („mean heart dose”).

Az IG-IMRT csoportban a medián 78 hó követési idő (tartomány: 66-99 hó) alatt helyi daganatkiújulás egy betegnél sem alakult ki. Egy betegnél (1,7%) azonos oldali hónalji nyirokcsomó-áttét jelentkezett a követés 48. hónapjában, és emiatt hónalji nyirokcsomó-eltávolítás és kemoterápia történt, amit a nyirokrégiók (hónalji-kulccsont körüli) hipofrakcionált besugárzása követett. Egy betegnél (1,7%) a követés 24. hónapjában ellenoldali emlőrák miatt emlőmegtartó kezelést végeztünk posztoperatív külső sugárkezeléssel. Egy másik betegnél (1,7%) a sugárkezelést követő 12. hónapban szövettanilag igazolt végbélrák igazolódott egyidejű többszörös májáttétekkel, ami miatt a beteg palliatív szisztemás kezelést kapott. Egy betegnél (1,7%) multiplex csontáttétek jelentkeztek a követés 63. hónapjában, akinél hormonterápia váltás történt és biszfoszfonát terápiában részesült, továbbá fájdalomcsillapító sugárkezelést kapott a nyaki gerinc területére. Jelenleg még minden beteg él.

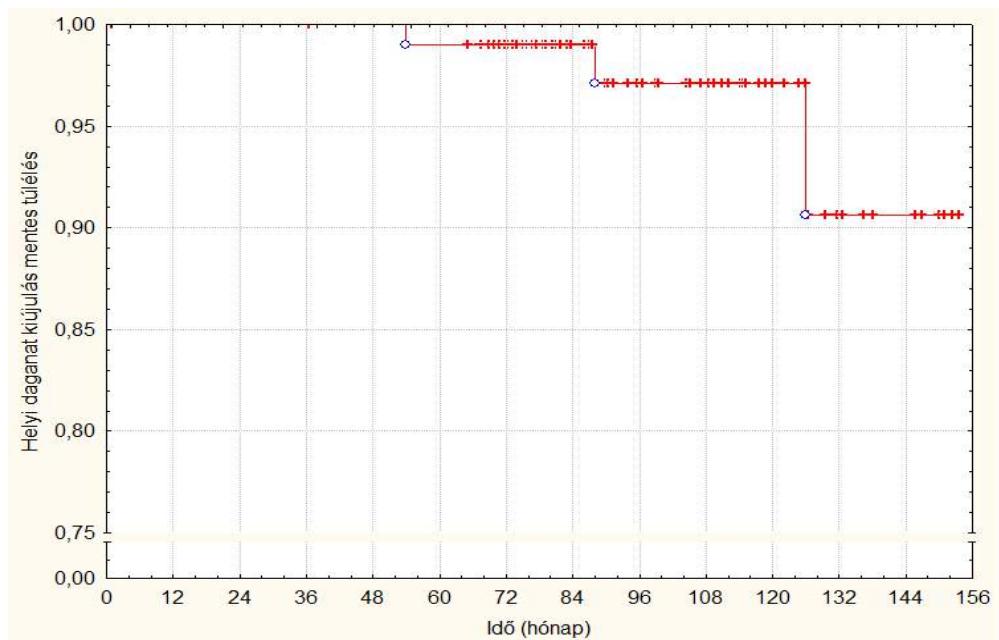
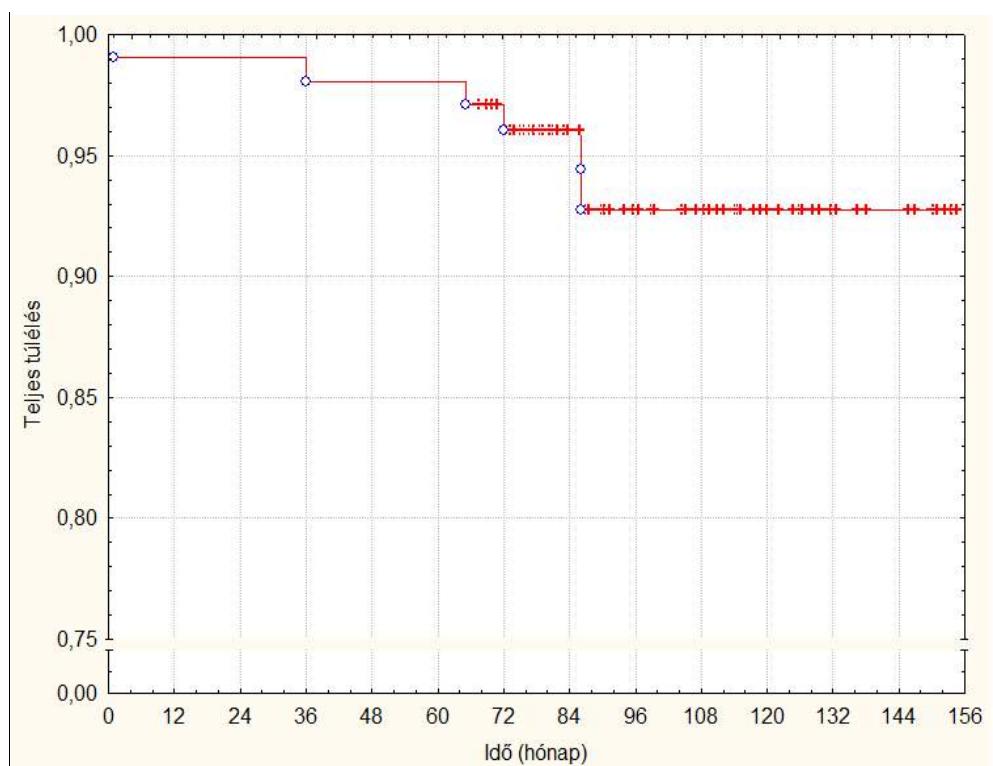
A korai és késői radiogén mellékhatások előfordulási gyakoriságát és a kozmetikai eredményeket a 22. táblázatban foglaltam össze. Korai mellékhatásként 1 betegnél (1,7%) grade 2 bőr erythema, egy másiknál (1,7%) pedig átmeneti grade 2 emlőfájdalom jelentkezett, ennél súlyosabb (G3) korai mellékhatás nem fordult elő. A késői mellékhatások végleges megítéléséhez még rövid a követési idő, de grade 2-3 késői mellékhatás eddig még nem alakult ki egy betegnél sem. Nem tapintható, tünetmentes zsírnekrosis 2 betegnél (3,3%) volt kimutatható a követési mammografiás felvételeken. A kiváló-jó kozmetikai eredmény aránya mind a betegek, mind a kezelőorvosok szerint 98,3% volt.

Összesítve a két kar beteg anyagának eredményeit az átlagos patológiai tumorméret 12 mm (tartomány: 5-30 mm) volt. Az átlagos PTV_EVAL térfogat $152,6 \text{ cm}^3$ (tartomány: 42, 0-460,7 cm^3), az átlagos PTV/teljes emlő arány 0,17 (tartomány: 0,05-0,40) volt. A CTV és a PTV_{EVAL} 95%-os dózis általi lefedettsége ($V95_{CTV}$ és $V95_{PTV_EVAL}$) átlagosan 99,9% (tartomány: 96-100%) és 99,6% (tartomány: 95-100%) volt, azonos sorrendben.

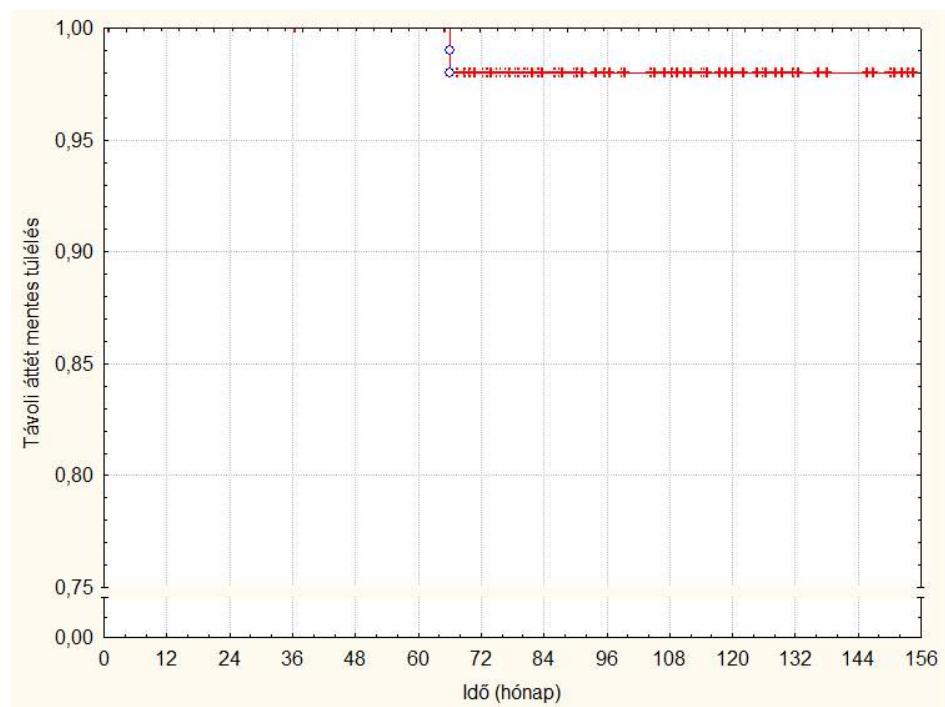
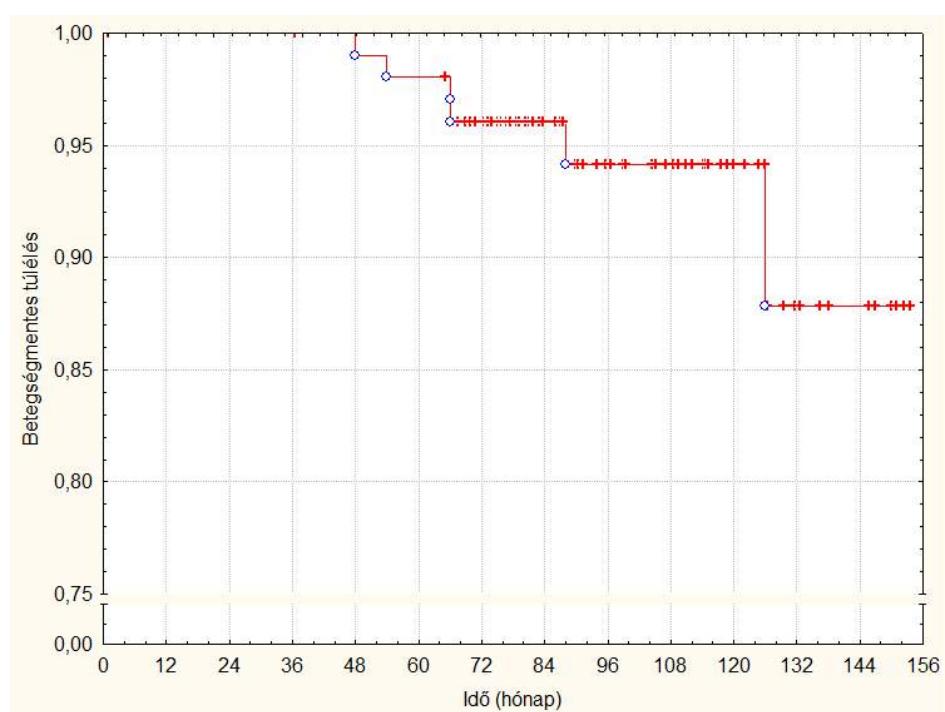
A CTV és a PTV_{EVAL} 90%-os dózis általi lefedettsége (V90_{CTV} és V90_{PTV_EVAL}) átlagosan 100% (tartomány: 99,9–100%) és 99,9% (tartomány: 99,3–100%) volt, azonos sorrendben. A PTV_{EVAL} legalább 90%-át lefedő dózis (D90) átlagosan az előírt dózis 98,6% volt. A kezelt oldali emlő D_{max} 104,8% (tartomány: 99,2–117%) volt. Az átlagos MHD és V5szív 3,8% (tartomány: 0,5–15,3%) és 17,4% (tartomány: 0–48,3%) volt bal oldali és 1,5% (tartomány: 0–4,6%) és 6,45% (tartomány: 0–34,6%) jobb oldali emlőbesugárzás esetén. Az átlagos azonos oldali tüdőre az MLD és V10_{tüdő} 8,5% (tartomány: 1,5–19 %) and 26,6% (tartomány: 2–58 %), míg az ellenoldali tüdőre 1,5% (tartomány: 0,3–6,2%) és 10,5% (tartomány: 0–30,5%), voltak, azonos sorrendben.

Átlagosan 90 hó követési időt követően (tartomány: 67–156) három (2,9%) helyi daganatkiújulás jelentkezett, mindenáron a 3D-KRT karon 54, 88 és 126 hónappal a sugárkezelést követően. Mindhárom betegnél teljesemlő-eltávolítás történt és jelenleg valamennyien életben vannak. Az azonos oldali emlörecidíva kiújulásáig (IBTR) eltelt átlagos időtartam 7,4 év volt (SD 1,3; tartomány: 4,5–10,5). A 7 éves IBTR arány 1,1% (95%CI: +/- 2,1) volt. Szintén egy betegnél (0,9%) a követés 24. hónapjában ellenoldali emlődaganatot észleltünk, ami miatt emlőmegtartó műtét és teljesemlő-besugárzás történt. Így a 7 éves ellenoldali emlődaganat arány 1,0% [95%CI: +/- 1,9]) volt. A 7 éves regionális relapszus arány (RR) 1,0% (95%CI: +/- 1,9) volt. Összességében a 7 éves lokoregionális relapszus arány (LRR) 2,0% (95%CI: +/- 2,8) volt. A követés során két (1,9%) távoli áttétet (DM) és 7 (6,7%) második primer tumort észleltünk. A 7 éves távoli áttét aránya 3,1% (95%CI: +%- 4,3) volt. 6 (5,8%) beteg halálozott el a követés során, közülük 1-nél (0,9%) volt emlőrákhoz köthető a halálok, többszörös csontáttétek miatt. A 7 éves teljes túlélés (OS) 94,8% volt. A különböző túlélési adatokat Kaplan-Meier görbéken ábrázoltam a 11. ábrán.

11. ábra: Kaplan-Meier görbék - túlélési adatok 3D-KRT-vel és IG-IMRT-vel kezelt betegeknél (n=104)



11. ábra: Kaplan-Meier görbék - túlélési adatok 3D-KRT-vel és IG-IMRT-vel kezelt betegeknél (n=104)



Az összesített korai és késői mellékhatásokat, valamint a kozmetikai eredményeket a 26. táblázatban foglaltam össze.

26. táblázat: Összesített korai, késői mellékhatások és kozmetikai eredmények

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3-4
Korai mellékhatások				
Bőr	48 (46,2%)	54 (51,9 %)	2 (1,9 %)	0 (0%)
Emlő parenchyma	61 (58,7%)	43 (41,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Fájdalom	76 (73,1 %)	26 (25 %)	2 (1,9 %)	0 (0%)
Késői mellékhatások				
Bőr	89 (85,6 %)	15 (14,4%)	0 (0%)	0 (0%)
Fibrózis	74 (71,2 %)	26 (25%)	3 (2,9 %)	1 (0,9%)
Zsírnekrózis	94 (90,4 %)	10 (9,6 %)	0 (0%)	0 (0%)
Fájdalom	97 (93,3 %)	7 (6,7 %)	0 (0%)	0 (0%)
	Kitűnő	Jó	Elfogadható	Rossz
Kozmetikai eredmény				
Orvos által értékelve	57 (54,8 %)	40 (38,5 %)	7 (6,7 %)	0 (0%)
Beteg által értékelve	57 (54,8 %)	41 (39,5 %)	6 (5,7 %)	0 (0%)

Korai mellékhatásként G1 és G2 bőrpír 54 (51,9 %) és 2 (1,9 %), G1 ödéma 43 (41,3 %), G1 és G2 fájdalom pedig 26 (25 %) és 2 (1,9 %) betagnél jelentkezett. Grade 3-4 akut mellékhatást nem észleltünk. 6 éves követési időt követően késői mellékhatásként G1 pigmentáció 15 (14,4 %), G1, G2 és G3 fibrózis 26 (25 %), 3 (2,9 %), 1 (0,9 %), G1 zsírnekrózis pedig 10 (9,6 %) betagnél alakult ki. G1 fájdalmat 8 (7,7%) betagnél észleltünk. Az IMRT-vel kezelt betegeknél \geq G2 késői mellékhatás nem fordult elő. A kiváló és jó kozmetikai eredmény aránya 93,3%, elfogadható/rossz eredmény 7 betagnél (6,7%) volt,

utóbbiak közül valamennyi a 3D-KRT karon voltak. A mellékhatásokról és kozmetikai eredményekről digitális fotódokumentáció is készült (*12.ábra*).

12. ábra. Kozmetikai eredmények ugyanazon betegnél a sugárkezelés végén, majd 3 ével a kezelés után.



V.3. A CTV-PTV biztonsági zóna ellenőrzése

A CTV-PTV biztonsági zóna nagyságát 60 betegnél 540 kezelés előtt elvégzett CT verifikáció során meghatározott 1620 betegbeállítási pontatlanság adataiból a van Herk képlet alapján számítottuk ki. A kezelések során valamennyi frakció előtt kV-os CT vizsgálatot végeztünk a céltér fogat környékéről, majd kiszámoltuk a betegbeállítási pontatlanságokat, és még a kezelés előtt ún. „on-line” korrekciókat végeztünk. A CTV-PTV biztonsági zóna nagysága képvezérelt sugárkezelés nélkül 9, 10 és 14 mm volt LAT, LONG, és VERT irányokban. Frakcionkénti képvezérléssel és „on-line” korrekciójával ez a biztonsági zóna 5, 5, és 6 mm-re volt csökkenthető, azonos sorrendben (27. táblázat). A korrekció ellenére a számolásnál feltételeztünk egy 3 mm-es maradék hibát, ezért a 0,5 cm-nél nagyobb, de korrigált eltéréseket 0,3 cm-nek vettük. Eredményeink alapján a korábban 3D-KRT-vel kezelt betegeknél alkalmazott 1 cm-es CTV-PTV biztonsági zóna nagysága biztonságosan csökkenthető 5 mm-re, napi képvezérlés alkalmazásával. Számításaink szerint a képvezérelt terápiának köszönhetően a PTV térfogata átlagosan 32%-kal volt csökkenthető IG-IMRT-vel, és az azonos oldali emlő állományának átlagosan 9%-kal kisebb térfogatát kellett besugaraarni, mint 3D-KRT-vel (képvezérlés nélkül).

27. Táblázat: Szisztematikus és random hibák és a van-Herk képlet alapján számított CTV-PTV biztonsági zóna nagysága képvezérléssel

	LAT	Eltérés LONG	VERT	LAT	Szórás (SD) LONG	VERT
Átlag hiba (tartomány)	1,4 (0,4- 2,8)	0,1 (0,2- 2,8)	0,1 (0,1- 2,8)	1,5 (0,4- 2,5)	2,0 (0,5- 2,6)	1,5 (0,7- 2,2)
Szisztematikus hiba	1,6	1,5	2,0			
Random hiba	1,5	2,1	1,5			
PTV biztonsági zóna	5,1 mm	5,0 mm	6,1 mm			

VI. MEGBESZÉLÉS

Az utóbbi évtizedekben az emlőmegtartó műtétek térhódításával, a TERT lett a leggyakrabban alkalmazott adjuváns onkológiai kezelés korai invazív emlőrákoknál. Az 1980-as évek patológiai vizsgálatainak eredményei hatására több kutatócsoportban is felmerült a tumorágyra adott, célzott részleges emlőbesugárzás lehetősége (**76-84**). Az első parciális emlőbesugárzással foglalkozó klinikai vizsgálatokat szövetközi brachyterápiával végezték, azonban ekkor még válogatatlan beteganyagon, így a helyi daganatkijulás aránya ezekben a tanulmányokban még igen magas (15-37%) volt (**16-17, 21**). Az 1990-es években már szigorúbb betegbeválasztási kritériumok és megfelelő minőségbiztosítás mellett folytatódta az APERT vizsgálatok, és az így nyert eredmények már összehasonlíthatók voltak a hagyományos teljesemlő-besugárzás eredményeivel (**29,31,66,72**). Csak bő egy évtizeddel később, a 2000-es években kezdődtek meg az első CT alapú, 3D-KRT-val végzett klinikai vizsgálatok (**40-48, 56-57**). Az azóta eltelt években az APERT kezelések száma az Egyesült Államokban és Európában is ugrásszerű növekedésnek indult, illetve a további teoterápiás technikai fejlesztések lehetővé tették az intenzitásmodulált, majd képvezérelt sugárkezelés bevezetését a részleges emlőbesugárzásban is (**44, 56-57, 110-111**). A 3D-KRT-val végzett klinikai tanulmányok többségében a középtávú (3-5-éves) eredmények megfelelők voltak mind a helyi daganatmentesség, mind a késői mellékhatások, valamint a kozmetikai eredmények vonatkozásában is (28. táblázat) (**40-43, 45-47**).

A legnagyobb betegszámú, leghosszabb követési idővel rendelkező NSABP B-39/RTOG 0413 APBI Trial 10 éves eredményeit 2019 decemberében közölték Vicini és mtsi. a Lancet-ben (**113**). A több mint 4200 beteg bevonásával történt vizsgálatba a TERT-et hasonlították össze a különböző technikával végzett APERT-el, ahol az APERT karon kezelt betegek több mint 71%-a 3D-KRT-vel kapta a sugárkezelését, és kis számban szövetközi brachyterápiát is alkalmaztak. A leadott dózisok $10 \times 3,4-3,85$ Gy volt, napi kétszeri frakcionálással az APERT karon, a TERT karon konvencionális 25x2 Gy napi frakcionálással. A 10 éves azonos oldali emlőrecidíva arányban mindenkorban 0,7% (4,8 % APERT vs. 4,1% TERT) különbség volt a két kar között, mely a szerzők szerint klinikailag nem releváns, emiatt az APERT-et egy elfogadható alternatívának tartják BCS-t követően, korai invazív emlődaganatoknál. A vizsgálatban a teljes túlélésben (OS

HR 1,10; 95% CI 0,90-1,35; p=0,35), betegségmentes túlélésben (DFS HR 1,12; 95% CI 0,98-1,29; p=0,11), grade 3 (9,6% APERT vs. 7,1% TERT) és grade 4-5 mellékhatásokban (0,5% APERT vs. 0,3% TERT) nem voltak szignifikáns különbségek a két kar között. Hozzá kell tennünk azt is, hogy a vizsgálatban jelentős számban (1629 beteg) válogattak be premenopauzában lévő hölgyleket és több mint 400 makroszkopikus 1-3 nyirokcsomó áttétes (pN1a) beteget is besoroltak. Ezen magas kockázati csoportba tartozó betegek beválogatása a vizsgálatba hozzájárulhatott a rosszabb helyi daganatmentességhöz az APERT betegkaron kezelt betegeknél. Mérsékelt vagy súlyos (\geq Grade 2) késői mellékhatások az APERT és a TERT betegcsoportok 54% és 66%-nál tapasztaltak. Jelen értekezésben szereplő szekvenciális, fázis II vizsgálatunkban a 9 x 4,1 Gy-s (összdózis: 36,9 Gy) frakcionálási sémát alkalmaztuk, 5 napos kezelési idővel. A 2006 és 2011 között 44 betagnél 3D-KRT-vel végeztük a parciális emlőbesugárzást, és a nemzetközi vizsgálatokon alapuló, általunk protokollban rögzített dóziselírásokat és dóziskorlátokat minden esetben betartottuk. Az 5 éves helyi daganatkiújulás aránya 3,7% volt, grade 3 késői mellékhatás minden össze 1 betagnél (2,3%) fordult elő. A kiváló-jó kozmetikai eredmények aránya 86,1% volt, mely megközelíti a szövetközi BT-vel elérte eredményeket, annak ellenére, hogy a 3D-KRT-nél a BT tervezési céltér fogatához képest minden irányban plusz 10 mm-es kiterjesztést alkalmaztunk a napi beállítási pontatlanságok és a légzőmozgás kompenzációjára, mely összességében mintegy háromszoros besugárzási térfogatot jelentett a BT-hoz képest. Kétségtelen előnye a 3D-KRT-vel végzett APERT-nek a szövetközi BT-vel szemben, hogy nem invázív beavatkozás és emiatt szívesebben választják a betegek, továbbá kisebb sugárterápiás centrumokban is rendelkezésre állnak azok a személyi és tárgyi feltételek, melyek szükségesek a kezelésekhez. A nagyobb besugárzott térfogat azonban emelheti a késői radiogén mellékhatások arányát is. A 3D-KRT-vel végzett APERT vizsgálatok nagyobb részében elfogadható kozmetikai eredményeket és kedvező mellékhatás profilt tapasztaltak, de az utóbbi időben megjelentek olyan közlemények is, amik ennek ellenkezőjéről számoltak be (**41,45,115-116**). Az ugyancsak 2019 decemberében a Lancet-ben közölt kanadai RAPID vizsgálatban 8,6 év medián követési időt követően a helyi kiújulások arányában nem volt különbség, 3% volt az APERT és 2,8% a TERT karokon (**114**). A késői grade 2 és 3 mellékhatások 28% és 4% voltak az APERT és 12% és 1% a TERT vizsgálati karokon. A szerzők szerint a késői toxicitás megnövekedett

arányának oka valószínűleg a nagyméretű sugárkezelt céltérfogat ($\text{PTV}_{\text{eval}} > 260 \text{ cm}^3$) volt. A 3D-CRT-vel kezelt betegeknél 1 cm-es uniform CTV biztonsági zónát használtak, melyre további 1 cm-es PTV kiterjesztést kellett alkalmazniuk a képvezérlés hiánya miatt, így ez a jelentősen megnövekedett kezelési térfogat vezethetett a súlyosabb késői mellékhatásokhoz és rosszabb kozmetikai eredményekhez. Ugyanebben a vizsgálatban publikálták azt a megfigyelésüket, hogy amennyiben a V95/teljes emlő arány $<0,15$ volt, akkor szignifikánsan csökkent a rosszabb kozmetikai eredmények előfordulásának valószínűsége ($p=0.04$). Jelen értekezésemben a 3D-CRT és IG-IMRT karokat összesítve a 104 beteg medián V95/teljes emlő aránya $<0,16$ volt.

A szerzők a nagy térfogat mellett a napi kétszeri frakcionálási sémát (összdózis: $10 \times 3,85 \text{ Gy}$) úgyszintén felelősnek tartják az emelkedett arányú késői mellékhatások és rosszabb kozmetikai eredmények kialakulásáért. Ezt a feltételezést sem az előbb említett NSABP B-39/RTOG 0413 APERT vizsgálat, sem más APERT vizsgálatok, így a jelen értekezés eredményei sem támasztják alá. A rendelkezésünkre álló tudományos eredmények alapján kijelenthető, hogy a napi kétszeri frakcionálás – amennyiben a frakciók között elegendő idő telik el a normál szövetek regenerálódásához – biztonságos kezelés és nem emeli a késői mellékhatások arányát és nem rontja a kozmetikai eredményeket. Sőt, FAST-FORWARD vizsgálatban, a korábban elképzelhetetlen 5,2-5,4 Gy-es napi TERT-et végeztek, és a 26 Gy összdózist kapó karon nem tapasztaltak emelkedést, a késői mellékhatások előfordulásában, vagy a kozmetikai eredmények tekintetében (124). Ugyanakkor a IV. Emlőrák Konszenzus Konferencia a következő ajánlást adta: a FAST-Forward randomizált vizsgálat első eredményei alapján az egy hét alatt adott $5 \times 5,2 \text{ Gy}$ dózisú teljesemlő-besugárzás is hatékony és 5 éves követés után nem növeli a késői mellékhatások arányát, de tekintettel a kevés tapasztalatra és a hosszú távú követési eredmények hiányára klinikai vizsgálaton kívüli alkalmazása még nem javasolt (ajánlási kategória: 3).

A teleterápiás technológia további fejlődése lehetővé tette az IMRT és az IGRT alkalmazását is APERT-nél. A külső besugárzással végzett APERT esetén a klinikai céltérfogat körülbelül biztonsági zóna megkisebbítése és a céltérfogat dózis homogenitásának javítása révén lehetséges a sugárkezelés okozta mellékhatások további csökkentése, amire a képvezérelt (ún. „image-guided”) és intenzitásmodulált radioterápia (IG-IMRT)

klinikai bevezetése ad lehetőséget. Ezen célok elérésére érdekében APERT vizsgálatunk 3D-KRT-val végzett első szakasza után az egyedüli tumorágy-besugárzás kivitelezésére 2011-ben bevezettük az IG-IMRT-t. Nemzetközi viszonylatban IMRT-vel végzett APERT vizsgálatok elindultak ugyan, de közülük eddig csak négy tanulmány eredményeit közölték megfelelő (> 4 év) követési idővel (29. Táblázat) (44, 110-112). Ezek eredményei is ellentmondásosak. A vizsgálatok többségében az eddig közölt eredmények a 3D-KRT vizsgálatokhoz hasonlóan kielégítőek, a helyi daganat-mentesség aránya megfelelő, a súlyos (G3) késői mellékhatások aránya elhanyagolható és a kozmetikai eredmények kiválóak (111-112). Ezzel szemben a Michigani Egyetem prospektív vizsgálatát idő előtt leállították a megfelelő helyi daganatmentesség ellenére, ugyanis a vártnál gyakrabban fordultak elő kedvezőtlen kozmetikai eredmények (110). A besugárzási tervek dozimetriai elemzésekor a rossz kozmetikai eredmény azoknál a betegeknél fordult elő, ahol a PTV jelentősen nagyobb (245 cm^3 versus 171 cm^3) volt és a PTV/teljes emlő térfogat aránya magasabb (18,4% versus 13,4%) volt. Ezek az eredmények is alátámasztják, hogy a jelen tanulmányunkban alkalmazott képvezérelt technika szükséges a céltérfogat nagyságának lehetőség szerinti csökkentéséhez, amihez képest az intenzitásmodulált besugárzásnak köszönhető jobb dózishomogenitás csak másodlagos fontosságú. A Firenzei Egyetem munkatársai által publikált 2014-es prospektív randomizált vizsgálat 10 éves eredményei is igazolták, hogy az IMRT-val végzett APERT a teljesemlő-besugárzással azonos helyi daganatmentességet biztosított (3,7% WBI vs. 2,5% APERT 10 éves azonos oldali emlőkiújulás arány, $p=0.4$). Mellékhatások tekintetében (grade ≥ 2) mind a korai (TERT 37,7% vs. APERT 2%, $p=0.0001$) mind a késői (TERT 0,8 % vs. APERT 0%), $p=0.26$ bőrmellékhatás kevesebb volt az IMRT karon, valamint a kozmetikai eredmények is szignifikánsan jobbnak bizonyultak parciális emlőbesugárzással (kiváló eredmény: TERT 89,6%, APERT 95,1%) (111). Az angol IMPORT-LOW vizsgálatban 5 év követési idő után lokális daganatmentességen nem volt érdemi különbség a három kezelési kar (40 Gy TERT, 36 Gy TERT, 40 Gy APERT) között (1,1% vs. 0,2 % vs. 0,5%). Az APERT és a csökkentett dózisú TERT karokon azonban szignifikánsan kisebbek voltak a Gr2-3 késői mellékhatások és jobbak a kozmetikai eredmények (112). A 3D-KRT és IMRT-vel végzett APERT klinikai és kozmetikai eredményeit, valamint a sugárterápiás céltérfogatok méretét a 30. táblázatban foglaltam össze.

Az Országos Onkológiai Intézetben 2011 júliusa és 2014 márciusa között 60 betegnél végeztünk APERT kezelést IG-IMRT-vel. A betegbeállítási eltéréseket elemezve azt találtuk, hogy képvezérlés nélkül végzett APERT esetén a klinikai céltérfogathoz adandó plusz biztonsági zóna legalább 10 mm, ami frakcionkénti képvezérléssel 5 mm-re csökkenthető (57). 78 hónap medián követési idő alatt grade 2-3 késői mellékhatást egy betegnél sem tapasztaltunk és a kiváló-jó kozmetikai eredmény aránya is igen magas, mind a betegek, mind az orvosok szerint 98,3% volt.

Vizsgálataink alapján napi képvezérléssel a CTV-PTV biztonsági zóna 10 mm-ről 5 mm-re történő csökkentésével, a betegeinknél alkalmazott céltérfogat (PTV_{eval}) átlagos mérete 155,9 cm^3 -re csökkent, a PTV_{eval} teljes emlőhöz viszonyított aránya pedig mindenkorban mindössze 16% volt. Véleményünk szerint teleterápiával végzett APERT esetén a minden egyes frakció előtt alkalmazott képvezérelt sugárkezelés révén a késői mellékhatások kialakulásának kockázata jelentősen csökkenthető. Ezt igazolják saját eredményeink is, mivel vizsgálatainkban késői G2 vagy súlyosabb mellékhatást nem észleltünk és a kozmetikai eredményeink is magas arányban jó, vagy kiválóak. Ezzel szemben a képvezérlés nélkül végzett APERT esetén minimálisan 1 cm-es PTV-CTV biztonsági zóna alkalmazása szükséges a céltérfogat-tévesztés elkerülése érdekében, ami azonban közel 50%-kal megnöveli a besugárzandó céltérfogat nagyságát.

A céltérfogat ellátottságát minden technikával maximálisan teljesítettük. A protokollunk alapján a PTV_{eval} $V_{95\%}$ értéke nagyobb kellett, hogy legyen 99,5%-nál. Az azonos oldali emlő céltérfogaton kívüli részének dózisterhelését a jó kozmetikai eredmények elérése érdekében alacsonyan kellett tartani. Az NSABP B-39/RTOG 0413 protokoll szerint az azonos oldali emlő $V_{50\%}$ értékének 60% alatt kell maradnia (42). Jagsi és mtsai. azonban egy retrospektív vizsgálatban azt találták, hogy ezen érték küszöbértéke 40% körül van, és e fölött már lényegesen rosszabb kozmetikai eredményeket tapasztaltak (116). Jelen vizsgálatban ezt a küszöbértéket a 3D-KRT tervek átlaga kismértékben meghaladja, itt 44% volt, míg IMRT-vel 36% volt. Az azonos oldali emlő $V_{50\%}$ értékei megfelelnek a nemzetközi szakirodalomban található értékeknek (117-119). Az azonos oldali tüdő $V_{10\%}$ értékében szignifikánsan jobbak a 3D-KRT konformális tervek. A $V_{40\%}$ paraméter tekintetében az IMRT rosszabb eredményt ért el a 3D-KRT-hez képest (2,3 vs. 2,2%). Ezek az értékek azonban alatta vannak, annak a küszöbértéknak (3,7%), amelynél Recht és mtsai. 17%-os kockázatra becsülték a pneumonitis kialakulását (120). A szívterhelés

mindkét technikával kielégítő eredményt adott, és külön vizsgálva a jobb és bal oldali eseteket hasonló eredményeket kaptunk. A 3D-KRT technika a tangenciális mezőelrendezést használva alacsonyabb szívterheléseket eredményezett. Ilyen alacsony dózisok mellett a szívben keletkező korai vagy késői mellékhatásokat nem találni a szakirodalomban APERT esetén. Ellenoldali tüdő és emlő tekintetében mindenkor kezelési típus nagyon alacsony dózisokat eredményezett. A 3D-KRT-vel azonban ismét szignifikánsan jobb eredményeket lehetett elérni, mivel nem volt olyan irányú mező, ami érintette volna ezeket a szerveket. Az intenzitásmodulált technika esetén is csak kis dózisok érik az ellenoldali térfogatokat, az átlagos pontdózis maximumok 3 és 4 Gy között változtak. A 3D-KRT technika asztalkiforgatásának azonban gyakorlati hátrányai is vannak. Egyrészről a kezelési idő sokkal hosszabb, és ezzel arányosan nő az intrafrakcionális elmozdulások lehetősége. Másrészről minden egyes asztalmozgatás alkalmával a beteg teste önkéntelenül is reagál az elmozdulásra, ezzel is növelte a beállítási hibát. A kezelési idő rövidebb volt IMRT-vel, így valószínű, hogy az intrafrakcionális hibák jelentősen lecsökkentek.

Intenzitásmodulált technikák emlőbesugárzásokra történő alkalmazása esetén felmerül a légzőmozgás hatásának kérdése. Több külföldi tanulmány kimutatta azonban, hogy ezek a hatások kiátlagolják egymást, a beállítási pontatlanság nagyobb hibát fog okozni, mint maga a légzőmozgás (**121-122**).

28. táblázat: 3D-KRT-vel és IMRT-vel végzett APERT eredményei.

Vizsgálat	Vizsgálati időszak	Első közlés éve	Betegek száma	Betegbeválasztás feltételei	APERT technika	Medián köv. (év)	LR %
New York University (40)	2000-2005	2004	98	T1 N0; ép seb. szél ≥ 5 mm; postmenopausa; ER poz.	3D-KRT	5,3	1
William Beaumont Hosp. (41)	2000-2011	2003	192	Tis-1-2 (≤ 3 cm) N0; ép seb. szél; kor >40 év; EIC kizárva	3D-KRT	4,8	1,6
RTOG 0319 (42)	2003-2004	2005	52	T1-2 (≤ 3 cm) N0-1a; ép seb. szél ≥ 2 mm; DCIS/ILC/EIC kizárva	3D-KRT	4,5	5,8
Dana Farber/Harvard (43)	2003-2005	2006	98	T1 N0; ép seb. szél ≥ 2 mm; ILC/EIC/LVI kizárva	3D-KRT	5,9	5,1
Rocky Mountain Cancer Cent. (44)	2004-2007	2007	136	Tis-1 N0; ép seb. szél ≥ 2 mm; kor >40 év	IMRT	4,4	0,7
Barcelona (45)	NA	2013	102	T1-2 (<3 cm) N0; ép seb. szél ≥ 3 mm; HG 1-2; DCIS/ILC/EIC kizárva	3D-KRT	5	0
OOI (46-47)	2006-2011	2012	44	T1-2 (≤ 3 cm) N0; ép seb. szél ≥ 2 mm; kor >40 év; DCIS/EIC/LVI kizárva	3D-KRT	4,9	2,3
University Michigan (109)	2010	2014	34	Tis-1 N0; ép seb. szél >3 mm; kor >40 év; DCIS/ILC/EIC kizárva	IMRT	5	2,9

Vizsgálat	Vizsgálati időszak	Első közlés éve	Betegek száma	Betegbeválasztás feltételei	APERT technika	Medián köv. (év)	LR %
University of Florence* (110)	2005-2013	2015	260	T1-2 ($\leq 2,5$ cm); N0-1; ép seb. szél ≥ 5 mm; kor >40 év; EIC kizárva	IMRT	10	2,5
IMPORT-LOW (111)	2006-2010	2016	670	T1-2 (≤ 3 cm); N0-1; ép seb. szél ≥ 2 mm; kor ≥ 50 év; DCIS kizárva	IMRT	5,9	0,5
OOI (56-57)	2011	2015	60	T1-2 (≤ 3 cm); N0; ép seb. szél ≥ 2 mm; kor ≥ 50 év	IMRT	6,5	0

APERT = akcelerált parciális emlőradioterápia; LR = lokális recidíva; 3D-KRT = háromdimenziós konformális radioterápia; IMRT = intenzitásmodulált radioterápia; ILC = invazív lobuláris carcinoma; DCIS = ductalis carcinoma in-situ; HG = hisztológiai grade; EIC = extenzív intraductalis komponens; LVI = limfo-vaszkuláris invázió; ER = ösztrogén receptor; RTOG = Radiation Therapy Oncology Group; OOI = Országos Onkológiai Intézet.

29. táblázat: Randomizált APERT vizsgálatok eredményeinek összefoglalása.

Vizsgálat	APERT technika	Betegszám	Medián követés (év)	LR % APERT	LR % TERT	p-érték
OOI [35]	HDR BT	258	10,2	5,9*	5,1*?	0,77
GEC-ESTRO [37]	HDR/PDR BT	1184	6,6	1,4	0,9	0,42
ELIOT [49]	IORT (elektron)	1305	5,8	4,4	0,4	0,0001
TARGIT-A [50]	IORT (50 kV foton)	3451	2,4	3,3	1,3	0,042
Firenze [110]	IMRT	520	10	2,5	3,7	0,4
IMPORT-LOW [111]	IMRT	2018	5,9	0,5	1,1	0,16
NSAPB B39/ RTOG0413(112)	3D-KRT/HDR-iBT/ Mammosite	2107	10	4,6	3,9	
RAPID (113)	3D-KRT/IMRT	1044	8	3	2,8	

APERT = akcelerált parciális emlőradioterápia; LR = lokális recidíva; IMRT = intenzitásmodulált radioterápia; HDR = nagy dózisteljesítményű („high-dose-rate”); PDR = pulzáló dózisteljesítményű („pulsed-dose-rate”); BT = brachyterápia; IORT = intraoperatív radioterápia; OOI = Országos Onkológiai Intézet; GEC-ESTRO = Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic; IMPORT = Intensity Modulated Postoperative RadioTherapy; ELIOT = Electron IntraOperative Therapy; TARGIT = TARgeted Intraoperative Therapy; RTOG = Radiation Therapy Oncology Group; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project.

30. táblázat. A 3D-KRT-vel és IMRT-vel végzett APERT eredményei

Vizsgálat/intézet	Betegszám	Technika	Frakcionálás	Medián követés (év)	LR (%)	G3 mellékhatás (%)	Kiválo/Jó kozmetikai eredmény (%)	Kezelt céltér fogata ^a (cm ³)
RAPID (113)	1044	3D-CRT/IMRT	10×3,85 Gy	8,3	3	4	71	V95: 332
NSAPPB B39/ RTOG0413(112)	2107	3D-CRT/HDR-iBT/ Mammosite	10x 3,85Gy/ 10x3,4 Gy	10	4,6	7,1	NR	NR
Barcelona (45)	51	3D-CRT	10x3,75 Gy	5	0	0	>75	PTV: 255
William Beaumont II (41)	192	3D-CRT	10x3,4 Gy 10x3,85 Gy	4,8	1,6	Fibrózis: 7,5 Bőr: 7,6	81	NR
RTOG 0319 (42)	52	3D-CRT	10x3,85 Gy	5,3	5,8	5,8	57	PTV_EVAL: 177
New York University (40)	98	3D-CRT	5×6 Gy	5,3	1	2	89	PTV_EVAL: 162
University Michigan (109)	34	IMRT+ABC	10x3,85 Gy	5	2,9	6,7	73	PTV: 186
Boston (18)	98	3D-CRT	8x4 Gy	5,9	5	NR	NR	NR
Rocky Mountain Cancer Centres (44)	136	IMRT	10×3,4 Gy; 10x3,85 Gy	4,4	0,7	0	90	NR

Vizsgálat/intézet	Betegszám	Technika	Frakcionálás	Medián követés (év)	LR (%)	G3 mellékhatás (%)	Kiváló/Jó kozmetikai eredmény (%)	Kezelt céltér fogat ^a (cm ³)
Baptist Hospital, Miami (30)	36	IMRT+ légzéskapuzás	10×3,8 Gy	3,8	3	3	97	PTV: 71
Florence University (110)	260	IMRT	5x6 Gy	10	2,5	0	100	PTV: 150
Jelen vizsgálat	104	3DCRT/IG-IMRT	9×4,1 Gy	8	2,9	0,9	93	PTV_EVAL: 152

71

APERT: akcelerált parciális emlő radioterápia, 3D-KRT: három-dimenziós konformális radioterápia, IMRT: intenzitás modulált radioterápia, IG: képvezérelt (“image-guided”), ABC: aktív légzéskontroll (“active breathing control”), NR: nem jelentett (“Not reported”),

VII. KÖVETKEZTETÉSEK

- Szekvenciális, fázis II klinikai vizsgálat keretében vezettük bevezettük a háromdimenziós konformális, valamint a képvezérelt, intenzitásmodulált külső besugárzással végzett gyorsított, részleges emlőbesugárzást a hazai klinikai gyakorlatba.
- Igazoltuk, annak a TERT-el összemérhető hatékonyságát és biztonságosságát, illetve kidolgoztuk a besugárzástervezésben használható dózis-térfogat előírási paramétereket és dóziskorlátokat.
- Eredményeink alapján a megfelelő technikai paraméterekkel és minőségbiztosítással végzett 3D-KRT-vel vagy IG-IMRT-vel végzett APERT klinikai vizsgálaton kívül is alkalmazható alternatívája a teljesemlőbesugárzásnak és a szövetközi brachyterápiával végzett APERT-nek.
- Napi képvezérelt sugárkezeléssel a CTV-PTV biztonsági zóna nagysága 5 mm-re csökkenhető, így jelentős céltérfogat-csökkenés érhető el, mely enyhébb mellékhatásokkal járhat.
- A 3D-KRT technika előnye, hogy kis dózisokkal kis térfogatokat terhel, és jól kíméli a védendő szerveket a tangenciális mezőelrendezésnek köszönhetően. Az IMRT magas fokú konformalitásának köszönhetően minimalizálja az azonos oldali emlőben várható mellékhatásokat, szignifikánsan rövidebb kezelési időt érhetünk el vele, azonban nagyobb terhelést jelent néhány védendő szervre vonatkozóan.

VIII. IRODALOMJEGYZÉK

1. WHO:<https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/> (2019).
2. Nemzeti Rákregiszter:
http://honzcology.net/sites/default/files/rakregiszter_ksh_adatok.pdf
(2015).
3. Eurostat:
<https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/pdfscache/39738.pdf>
(2019)
4. Arriagada R, Lé MG, Rochard F, et al. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. J Clin Oncol 1996; 14: 1558-64.
5. Blichert-Toft M, Nielsen M, Düring M, et al Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. Acta Oncol 2008; 47: 672-81.
6. Fisher B, Anderson S, Bryant J 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. New Engl J Med 2002; 347: 1233-41.
7. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. N Engl J Med 1995; 332: 907-11.
8. Litiére S, Werutsky G, Fentiman IS, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2012; 13: 412-19.
9. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. New Engl J Med 2002; 347: 1227-32.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and

- 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,081 women in 17 randomized trials. *Lancet* 2012; 378, 1707-16.
11. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:47–56, 2015
 76. Polgár C, Fodor J, Major T, et al. The role of boost irradiation in the conservative treatment of stage I-II breast cancer. *Pathol Oncol Res* 2001;7:241–250.
 12. Polgár C, Fodor J, Orosz Z, et al. 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– 623.
 13. Polgár C, Major T. Current status and perspective of brachytherapy for breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2009;14:7–24.
 14. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10-Gy boost in conservative treatment of early breast cancer: Results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997;15:963–968.
 15. Nattinger AB, Hoffmann RG, Kneusel RT et al: Relation between appropriateness of primary therapy for early-stage breast carcinoma and increased use of breast-conserving surgery. *Lancet* 2000;356:1148-1153.
 16. Magee B, Swindell R, Harris M, et al. Prognostic factors for breast recurrence after conservative breast surgery and radiotherapy: results of a randomised trial. *Radiother Oncol* 1996; 39: 223-7.
 17. Fentiman IS, Poole C, Tong D, et al. Inadequacy of iridium implant as sole radiation treatment for operable breast cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 608-11.
 18. Dodwell DJ, Dyker K, Brown J, et al. A randomized study of whole-breast vs tumour-bed irradiation after local excision and axillary dissection for early breast cancer. *Clin Oncol* 2005; 17: 618-22.
 19. Fentiman IS, Deshmane V, Tong D, et al. Caesium¹³⁷ implant as sole radiation therapy for operable breast cancer: a phase II trial. *Radiother Oncol* 2004; 71: 281-5.

20. Mayer Á, Nemeskéri Cs. A korai emlőrák csökkentett radikalitású műtéjtét kiegészítő sugárkezelés formái (prospektív klinikai kutatás). Magyar Sebészet 1993; 46: 65-8.
21. Póti Z, Nemeskéri C, Fekésházy A, et al. Partial breast irradiation with interstitial ^{60}Co brachytherapy results in frequent grade 3 or 4 toxicity: evidence based on a 12-year follow-up of 70 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58: 1022-33.
22. Perera F, Yu E, Engel J, et al. Patterns of breast recurrence in a pilot study of brachytherapy confined to the lumpectomy site for early breast cancer with six years' minimum follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57: 1239-46.
23. Magee B, Swindell R, Harris M, et al. Prognostic factors for breast recurrence after conservative breast surgery and radiotherapy: results of a randomised trial. Radiother Oncol 1996; 39: 223-7.
24. Fentiman IS, Poole C, Tong D, et al. Inadequacy of iridium implant as sole radiation treatment for operable breast cancer. Eur J Cancer 1996; 32A: 608-11.
25. King TA, Bolton JS, Kuske RR, et al. 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.
26. Vivini FA, Krestin L, Chen P., et al: Limited-field radiation therapy in the management of early-stage breast cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95:1205-1210.
27. Polgár C, Major T, Fodor J, Németh G, Orosz Z, Sulyok Z, Udvarhelyi N, Somogyi A, Takácsi-Nagy Z, Lövey K, Ágoston P, Kásler M: High-dose-rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost: Seven-year results of a comparative study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:1173-1181.
28. Kuske RR, Winter K, Arthur DW. et al: A phase II trial of brachytherapy alone following lumpectomy for stage I or II breast cancer: initial outcomes of RTOG 9517. Proc Am Soc Clin Oncol 2004;23:18.

29. Shah C, Antonucci JV, Wilkinson JB, et al. Twelve-year clinical outcomes and patterns of failure with accelerated partial breast irradiation versus whole-breast irradiation: Results of a matched-pair analysis. *Radiother Oncol* 2011; 100: 210-4.
30. Johansson B, Karlsson L, Liljegren G et al Pulsed dose rate brachytherapy as the sole adjuvant radiotherapy after breast-conserving surgery of T1-T2 breast cancer: First long Radiat time results from a clinical study. *Radiother Oncol* 2009; 90: 30-5.
31. Polgar C, Major T, Fodor J et al. Accelerated partial-breast irradiation using high-dose-rate interstitial brachytherapy: 12-year update of a prospective clinical study. *Radiother Oncol* 2010; 94: 274-9.
32. Polgár C, Major T, Fodor J, et al. Accelerated partial breast irradiation with multicatheter brachytherapy: 15-year results of a phase II clinical trial. *Acta Medica Marisiensis* 2011; 57: 717-20.
33. Arthur DW, Winter K, Kuske RR, 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.
34. Hattangadi JA, Powell SN, MacDonald SM, et al. Accelerated partial breast irradiation with low-dose-rate interstitial implant brachytherapy after wide local excision. 12-year outcomes from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 791-800.
35. Polgar C, Fodor J, Major T et al. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: Ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol* 2013; 108: 197-202.
36. Samuel LM, Dewar JA, Preece PE, et al. A pilot study of radical radiotherapy using a perioperative implant following wide local excision for carcinoma of the breast. *Breast* 1999; 8: 95-7.
37. Strnad V, Hildebrandt G, Pötter R et al. 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; 10: 1016-20.

38. Aristei C, Palumbo I, Capezzali G, et al. Outcome of a phase II prospective study on partial breast irradiation with interstitial multi-catheter high-dose-rate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2013; 108: 236-41.
39. Kamrava M, Kuske RR, Anderson B, et al. Outcomes of breast cancer patients treated with accelerated partial breast irradiation via multicatheter interstitial brachytherapy: The pooled registry of multicatheter interstitial sites (PROMIS) Experience. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (Suppl 3): 404-11.
40. Formenti SC, Hsu H, Fenton-Kerimian M et al. Prone accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery: Five-year results of 100 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 606-11.
41. Shah C, Wilkinson JB, Lanni T et al. Five-year outcomes and toxicities using 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Clin Breast Cancer* 2013; 13: 206-11.
42. Vicini F, Winter K, Wong J et al. 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: 1120-7.
43. Pashtan IM, Recht A, Ancukiewicz M et al. External beam accelerated partial-breast irradiation using 32 Gy in 8 twice-daily fractions: 5-year results of a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: e-271-7.
44. Lei RY, Leonard CE, Howell CE et al. Four-year clinical update from a prospective trial of accelerated breast intensity-modulated radiotherapy (APBIMRT). *Breast Cancer Res Treat* 2013; 140: 119-33.
45. Rodríguez N, Sanz X, Dengra J, et al. Five-year outcomes, cosmesis, and toxicity with 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87: 1051-7.
46. Mózsa E, Polgár Cs, Fröhlich G, et al. Akcelerált parciális konformális külső emlőbesugárzás emlőmegtartó műtét után – fázis II prospektív klinikai vizsgálat előzetes eredményei. *Magy Onkol* 2012; 56: 235-41.

47. Mózsa E, Mészáros N, Major T, et al. Accelerated partial breast irradiation with external beam three-dimensional conformal radiotherapy: 5-year results of a prospective phase II clinical study. Strahlenther Onkol 2014; 190: 444-50.
48. Olivotto IA, Whelan TJ, Parpia S, 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: 4038-45.
49. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. Lancet Oncol 2013; 14: 1269-77.
50. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara 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: 603-13.
51. Benitez PR, Keisch ME, Vicini F, et al. 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: 456-462.
52. Shah C, Badiyan S, Wilkinson JB, et al. Treatment efficacy with accelerated partial breast irradiation (APBI): Final analysis of the American Society of Breast Surgeons MammoSite breast brachytherapy registry trial. Ann Surg Oncol 2013; 20: 3279-85.
53. Niehoff P, Polgár C, Ostertag H, et al. Clinical experience with the MammoSite radiation therapy system for brachytherapy of breast cancer: Results from an international phase II trial. Radiother Oncol 2006; 79: 316-20.
54. Niehoff P, Ballardini B, Polgár C, et al. Early European experience with the MammoSite Radiation Therapy System for partial breast brachytherapy following breast conservation operation at low risk breast cancer. Breast 2006; 15: 319-25.
55. Vargo JA, Verma V, Kim H, et al. Extended (5-year) outcomes of accelerated partial breast irradiation using MammoSite balloon brachytherapy: Patterns

- of failure, patient selection, and dosimetric correlates for late toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014; 88: 285-91.
56. Mészáros N., Major T., Stelczer G., Zaka Z., Mózsa E., Fodor J., Polgár Cs. Gyorsított, részleges külső emlőbesugárzás képvezérelt, intenzitásmodulált radioterápiával emlőmegtartó műtét után – Fázis II klinikai vizsgálat előzetes eredményei. Magyar Onkológia 2015;59 (2):111-8.
57. Mészáros N., Major T., Stelczer G., Zaka Z., MózsaE., Pukancsik D., Takácsi-Nagy Z., Fodor J., Polgár Cs.: Implementation of image-guided, intensity modulated accelerated partial breast irradiation – Three-year results of a phase II clinical study. Strahlenther Onkol 2017;193 (1):70-79.
58. Polgár Cs, Major T, Fodor J. Korszerű sugárkezelés emlőmegtartó műtét után. Orv Hetil 2012; 153: 45-55.
59. Fodor J, Major T, Polgár C et al. The impact of radiotherapy on the incidence and time of occurrence of local recurrence in early-stage breast cancer after breast conserving therapy. Neoplasma 2001; 47: 181-86.
60. Clark RM, Whelan T, Levine M et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 1659-64.
61. Ford HT, Coombes RC, Gazet JC et al. Long-term follow-up of a randomised trial designed to determine the need for irradiation following conservative surgery for the treatment of invasive breast cancer. Ann Oncol 2006; 17: 401-8.
62. Forrest AP, Stewart HJ, Everington D et al. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. Lancet 1996; 348: 708-13.
63. Wickberg A, Holmberg L, Adami H-O, et al. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for Stage I breast cancer: 20-year results of a randomized trial. J Clin Oncol 2014; 32: 791-7.
64. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. N Engl J Med 1993; 328: 1587-91.

65. Veronesi U, Marubini E, Mariani L et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001; 12: 997-1003.
66. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. Accelerated partial breast irradiation (APBI) using sole interstitial brachytherapy versus whole breast irradiation with boost after breast conserving surgery for low risk invasive and *in situ* carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387: 229-38.
67. Fisher ER, Constantino JP, Leon ME, et al. Pathobiology of small invasive breast cancers without metastases (T1a/b, N0, M0) – National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Protocol B-21. *Cancer* 2007; 110: 1929-36.
68. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 963-70.
69. Holli K, Saaristo R, Isola J, et al. Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomized study. *Br J Cancer* 2001; 84: 164-9.
70. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: Long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2382-87.
71. Malmström P, Holmberg L, Anderson H et al. 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: 1690-97.
72. Pötter R, Gnant M, Kwasny W, et al. Lumpectomy plus tamoxifen or anastrazole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 334-40.
73. Keynes G.: The radium treatment of primary carcinoma of the breast. *Acta Radiol*. 1929;10:393–402.

74. Kisfaludy P.: A mellrák sugárkezelése. Orvosi hetilap 1932; 123-130.
75. Vicini F, Arthur D, Polgár C, et al. Defining the efficacy of accelerated partial breast irradiation: The importance of proper patient selection, adequate quality assurance and common sense. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57: 1210-3.
76. Holland R, Veling SHJ, Mravunac M, et al. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas: Implication for clinical trials of breast-conserving surgery. Cancer 1985; 56: 979-90.
77. Holland R, Connelly JL, Gelman R, et al. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. J Clin Oncol 1990; 8: 113-8.
78. Gump FA. Multicentricity in early breast cancer. Semin Surg Oncol 1992; 8: 117-21.
79. Faverly D, Holland R, Burgers L. An original stereomicroscopic analysis of the mammary glandular tree. Virchow Arch 1992; 421- 115-9.
80. Faverly D, Burgers L, Bult P. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. Sem Diagn Pathol 1994; 11: 193-8.
81. Imamura H, Haga S, Shimizu T, et al. Relationship between the morphological and biological characteristics of intraductal components accompanying invasive ductal breast carcinoma and patient age. Breast Cancer Res Treat 2000; 62: 177-84.
82. Otake T, Abe R, Kimijima I, et al. Intraductal extension of primary invasive breast carcinoma treated by breast-conserving surgery. Cancer 1995; 76: 32-45.
83. Faverly D, Hendricks JHLC, Holland R. Breast carcinomas of limited extent: frequency, radiologic-pathologic characteristics, and surgical margin requirements. Cancer 2001; 91: 647-59.
84. 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: 722-30.

85. Vaidya JS, Vyas JJ, Chinoy RF, Merchant N, Sharma OP, Mittra I: Multicentric of breast cancer: whole-organ analysis and clinical implications. *Br J cancer* 1996;74:620-824.
86. Clark RM, McCulloch PB, Levine, et al. Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 683-8.
87. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, et al. 10-year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2326-33.
88. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: pathologic findings from NSABP Protocol B-06. *Semin Surg Oncol* 1992; 8: 161-6.
89. Fisher B, Anderson S, Conservative surgery for the management of invasive and non-invasive carcinoma of the breast. NSABP trials. *World J Surg* 1994; 18: 63-9.
90. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993; 328: 1587-91.
91. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer. A randomzed trial. Uppsala-Örebro Breast Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:277.
92. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, et al. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy: frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989; 63: 1912-7.
93. Smith TE, Lee D, Turner BC, et al. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1281-9.
94. McGrath S, Antonucci V, 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: 17-22.
95. Joiner MC, van der Kogel AJ.: The linear-quadratic approach to fractionation and calculation of isoeffect relationships. In: Steel GG (ed) Basic clinical radiobiology, 2nd Ed, Arnold, London-New York-Sydney-Auckland, 1997;106-122.
96. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. N Engl J Med 2010; 362: 513-20.
97. Haviland JS, Owen JG, Dewar JA, 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.
98. Polgár Cs., Van Limbergen E., Pötter R., 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.
99. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, 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.
100. Shah S, Vicini F, Wazer DE, et al. The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial breast irradiation. Brachytherapy 2013; 12: 267-77.
101. Shah S, Vicini F, Wazer DE, et al. The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial breast irradiation. Brachytherapy 2013; 12: 267-77.
102. Shah C, Ward M, Tendulkar R, et al. Cost and Cost-effectiveness of Imag Guided Partial Breast Irradiation in Comparsion to Hypofractionated Whole Breast Irradiation. Radiat Oncol Biol Phys 2019, 103: 397-402

103. Smitt M.C., Birdwell R.L., Goffinet D.R. Breast electron boost planning: comparison of CT and US. *Radiology* 2001; Apr; 219(1):203-6.
104. Major T, Gutiérrez C, Guix B, 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: 199-204.
105. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:1341-46.
106. Harris J, Levine M, Svensson G et al. Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stage I and II carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5:257-61.
107. Lövey K, Fodor J, Major T et al. Fat necrosis after partial-breast irradiation with brachytherapy or electron irradiation versus standard whole-breast radiotherapy – 4-year results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69:724-31.
108. Van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000;47:1121–1135.
109. Stelczer G, Major T, Mészáros N, Polgár C, Pesznyák C. External beam accelerated partial breast irradiation: dosimetric assessment of conformal and three different intensity modulated techniques. 2019; *Radiol Oncol Jan* 19;53(1):123-130.
110. Liss AL, Ben-David MA, Jaggi R, et al. Decline of cosmetic outcomes following accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiation therapy: results of a single-institution prospective clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89: 96-102.

111. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, 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; 51:451-63.
112. Coles C, Agrawal R, Ah-See ML, et al. Intensity modulated partial breast radiotherapy (IMPORT) for women with early breast cancer: First analysis of local relapse (CRUK/06/003). Late breaking abstract: European Breast Cancer Conference 10; 2016. márc. 09.
113. Vicini F, Cecchini R, White J et al., Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet*. 2019; 14:394 (10215):2155-2164.
114. Whelan T, Julian J, Levine M, et al., External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;14;394(10215):2165-2172.
115. Chafe S, Moughan J, McCormick B et al. Late toxicity and patient self-assessment of breast appearance/satisfaction on RTOG 0319: A phase 2 trial of 3-dimensional conformal radiation therapy-accelerated partial breast irradiation following lumpectomy for stages I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86:854-9.
116. Jaggi R, Ben-David MA, Moran JM et al. 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; 76:71-8
117. Shaitelman SF, Kim LH, Yan D, et al. Continuous arc rotation of the couch therapy for the delivery of accelerated partial breast irradiation: a treatment planning analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80: 771–778.

118. Qiu JJ, Chang Z, Wu J, et al. Impact of volumetric modulated arc therapy technique on treatment with partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78:288–296,
119. Moon SH, Shin KH, Kim TH, et al. Dosimetric comparison of four different external beam partial breast irradiation techniques: three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, helical tomotherapy, and proton beam therapy. *Radiother Oncol* 2009;90:66–73.
120. Recht A, Ancukiewicz M, Alm El-Din, et al. Lung dose-volume parameters and the risk of pneumonitis for patients treated with accelerated partial-breast irradiation using three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 27:3887–3893.
121. 24. Kron T, Perera F, Lee C, et al. Evaluation of intra- and interfraction motion in breast radiotherapy using electronic portal cine imaging. *Technol Cancer Res Treat* 2004;3:443–450.
122. Bortfeld T, Jokivarsi K, Goitein M, et al. Effects of intra-fraction motion on IMRT dose delivery: statistical analysis and simulation. *Phys Med Biol* 2002; 47:2203–2220.
123. Kunkler I, Williams L, Jack W, et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; Mar;16(3):266-73.
124. Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395:1613-1626.

IX. Publikációs jegyzék

Az értekezés témájában írt saját közlemények:

Idegen nyelvű lektorált közlemények:

1. **Mészáros N.**, Smanykó V., Major T., Stelczer G., Levente J., Zaka Z., Pukancsik D., Takácsi-Nagy Z., Polgár Cs.: Implementation of Stereotactic Accelerated Partial Breast Irradiation Using Cyber-Knife – Technical Considerations and Early Experiences of a Phase II Clinical Study. *Pathol Oncol Res* 2020 May 29. doi: 10.1007/s12253-020-00821-3. Online ahead of print. **IF: 2,826**
2. **Mészáros N.**, Major T., Stelczer G., Zaka Z., MózsaE., Pukancsik D., Takácsi-Nagy Z., Fodor J., Polgár Cs.: Implementation of image-guided, intensity modulated accelerated partial breast irradiation – Three-year results of a phase II clinical study. *Strahlenther Onkol Jan*; 193 (1):70-79. 2017 **IF: 2,898**
3. Mózsa E., **Mészáros N.**, Major T., Fröhlich G., Stelczer G., Sulyok Z., Fodor J., Polgár C.: Accelerated partial breast irradiation with external beam three-dimensional conformal radiotherapy. Five-year results of a prospective phase II clinical study. *Strahlenther Onkol* 190 (5):444-50 (2014). **IF: 2,914**
4. Major T., Stelczer G., Pesznyák C., **Mészáros N.**, Polgár C.: Multicatheter interstitial brachytherapy versus intensity modulated external beam therapy for accelerated partial breast irradiation: A comparative treatment planning study with respect to dosimetry of organs at risk. *Radiother Oncol* S0167- 8140 (16) 31241-5? (2016) **IF: 4,817**
5. Stelczer G., Major T., **Meszaros N.**, Polgar Cs., Pesznyak Cs.: External beam accelerated partial breast irradiation: dosimetric assessment of conformal and three different intensity modulated techniques. *Radiol Oncol* 53(1):123-130 (2019). **IF: 1,846**
6. Stelczer G., Tatai-Szabó D., Major T., Meszaros N., Polgar Cs., Pálvölgyi J., Pesznyák Cs.: Mesurement of dose exposure of image guidance in external beam accelerated partial breast irradiation: Evaluation of differential techniques and linear accelerators. *Phys Med*. Jul;63:70-78 (2019). **IF: 2,532**

Magyar nyelvű lektorált közlemények:

1. Mészáros N., Major T., Stelczer G., Zaka Z., Mózsa E., Fodor J., Polgár Cs. Gyorsított, részleges külső emlőbesugárzás képvezérelt, intenzitásmodulált radioterápiával emlőmegtgtartó műtét után – Fázis II klinikai vizsgálat előzetes eredményei. Magyar Onkológia 59 (2):111-8 (2015)
2. Stelczer G., Major T., Mészáros N., Polgár Cs., Pesznyák Cs. Modern besugárzási technikák dozimetriai összehasonlítása gyorsított részleges külső emlőbesugárzásnál. Magyar Onkológia, 60 (4): 305-311 (2016)

Az értekezés témajában írt közlemények összesített impakt faktora: 17,833

Fontosabb idézhető összefoglalók:

Angol nyelvű idézhető összefoglalók:

1. Mészáros N., Mózsa E., Major T., Fröhlich G., Sulyok Z., Fodor J., Polgár Cs. 2nd ESTRO FORUM, Genf, Svájc. Accelerated partial breast irradiation with 3D conformal external beams - 4-year results of a phase II study. Radiother Oncol 106; S402 (2013)
2. Mészáros N., Takácsi-Nagy Z., Major T., Stelczer G., Sulyok Z., Fodor J., Polgár Cs. ESTRO 33 Bécs, Ausztria. Early clinical experience with image-guided intensity modulated accelerated partial breast irradiation. Radiother Oncol 111; S57 (2014)
3. Mészáros N., Major T., Stelczer G., Zaka Z., Polgár Cs. ESTRO 35 Torino, Olaszország. ABPI with 3D-CRT, and image-guided IMRT, after breast conserving surgery – 4-year results of a phase II trial. Radiother Oncol 119; S567 (2016)
4. Mészáros N., Major T., Stelczer G., Smanykó V., Mátrai T., Polgár Cs. World Congress of Brachytherapy, San Francisco, Egyesült Államok. 5-years results of second breast conserving therapy (BCT) with high-dose-rate (HDR) interstitial brachytherapy (iBT): a single institutional experience. Brachytherapy 15; Suppl 1, S1-S212(2016)

5. Stelczer G., **Mészáros N.**, Pesznyák Cs., Major T., Polgár Cs. ESTRO 33 Bécs, Ausztria. Dosimetric comparison of intensity-modulated and 3D conformal accelerated partial breast irradiation. Radiother Oncol 111; S191–S192 (2014)
6. Stelczer G., Pesznyák Cs., **Mészáros N.**, Polgár Cs., Major T. ESTRO 35 Torino, Olaszország. Partial breast irradiation with brachy- and teletherapy: comparative dosimetry of treatment plans. Radiother Oncol 119; **S928–S929** (2016)
7. Kalmár A., **Mészáros N.**, Stelczer G., Polgár Cs. ESTRO 35 Torino, Olaszország. Advantages of deep inspiration breath-hold (DIBH) in left sided breast cancer using 3D-CRT. Radiother Oncol 119; S983 (2016)

Magyar nyelvű idézhető összefoglalók:

1. **Mészáros N.**, Major T., Stelczer G., Mózsa E., Fodor J., Polgár C. A Magyar Sugárterápiás Társaság XI. Kongresszusa. Akcelerált parciális külső emlőbesugárzás képvezérelt, intenzitás modulált radioterápiával, emlőmegtartó műtét után, alacsony rizikójú invazív emlőrákban. Magy Onkol 57;114–135 (2013).
2. **Mészáros N.**, Major T., Stelczer G., Zaka Z., Mózsa E., Fodor J., Polgár Cs. A Magyar Sugárterápiás Társaság XII. Kongresszusa. Gyorsított, részleges külső emlőbesugárzás képvezérelt, intenzitás modulált radioterápiával emlőmegtartó műtét után - Fázis II klinikai vizsgálat előzetes eredményei. Magy Onkol 59;162–179 (2015)
3. **Mészáros N.**, Major T., Stelczer G., Zaka Z., Mózsa E., Fodor J., Polgár Cs. Gyorsított, részleges külső emlőbesugárzás 3D konformális (3D CRT), és képvezérelt, intenzitás modulált radioterápiával (IG-IMRT) emlőmegtartó műtét után - Fázis II klinikai vizsgálat eredményei. Magy Onkol 59;1. Szuppl. (2015)
4. Stelczer G., **Mészáros N.**, Major T., Polgár Cs., PesznyákCs. A Magyar Sugárterápiás Társaság XII. Kongresszusa. Különböző modern besugárzási technikák dozimetriai összehasonlítása gyorsított részleges külső emlőbesugárzásnál. Magy Onkol 59;162–179 (2015)
5. Markgruber B., **Mészáros N.**, Major T., Mátrai Z., Polgár Cs. A Magyar Sugárterápiás Társaság XII. Kongresszusa. Második emlőmegtartó műtét és ismételt besugárzás szövetközi nagy dózisteljesítményű brachyterápiával az emlőrák lokális kiújulásának kezelésére. Magy Onkol 59;162–179 (2015)

6. Mészáros N., Major T., Stelczer G., Zaka Z., Takácsi-Nagy Z., Mózsa E., Fodor J., Polgár Cs. A Magyar Sugárterápiás Társaság XIII. Kongresszusa. Gyorsított, részleges külső emlőbesugárzás 3D konformális és képvezérelt, intenzitásmodulált radioterápiával emlőmegtartó műtét után – Fázis II klinikai vizsgálat 5 éves eredményei. Magy Onkol 61;183–211 (2017)
7. Fröhlich G., Vízkeleti J., Nguyen A. N., Mészáros N., Major T., Polgár Cs. A Magyar Sugárterápiás Társaság XIII. Kongresszusa. Méhnyakdaganatok CT-alapú adaptív kombinált intersticiális-intrakavitalis brachyterápiájának dozimetriai elemzése és a hagyományos kezelési technikákkal való összehasonlítása. Magy Onkol 61;183–211 (2017)
8. Zaka Z., Mészáros N., Varga Sz, Takácsi-Nagy Z., Fröhlich G., Polgár Cs. A Magyar Sugárterápiás Társaság XIII. Kongresszusa. Sugárkezelés okozta korai bőrmellékhatások csökkentése konvencionális bőrápolókkal vagy ILCSI kozmetikummal – prospektív, randomizált klinikai vizsgálat eredményei. Magy Onkol 61;183–211 (2017)
9. Smanykó V., Mészáros N., Újhelyi M., Stelczer G., Major T., Mátrai Z., Polgár Cs. A Magyar Sugárterápiás Társaság XIII. Kongresszusa. Második emlőmegtartó műtét és szövetközi sugárkezelés vagy salvage maszektómia emlődaganat lokális kiújulásának kezelésében: az 5 éves adatok retrospektív áttekintése. Magy Onkol 61;183–211 (2017)
10. Vízkeleti J., Fröhlich G., Horváth K., Nguyen A. N., Mészáros N., Major T., Polgár Cs. A Magyar Sugárterápiás Társaság XIII. Kongresszusa. Méhnyakdaganatok CT-alapú adaptív kombinált intrakavitalis-intersticiális brachyterápiás kezelésének bevezetése Magyarországon. Magy Onkol 61;183–211 (2017)
11. Kalmár A., Mészáros N., Stelczer G., Tódor Sz., Major T., Polgár Cs. A Magyar Sugárterápiás Társaság XIII. Kongresszusa. Bal oldali emlőtumorok posztoperatív sugárkezelése mélybelégzéses (DIBH) technikával – bevezetés a klinikai gyakorlatba. Magy Onkol 61;183–211 (2017)
12. Bodács I., Polgár Cs., Mészáros N., Major T. A Magyar Sugárterápiás Társaság XIII. Kongresszusa. A hagyományos és inverz dózisoptimalizáló algoritmusok

dozimetriai értékelése és összehasonlítása parciális intersticiális emlő-brachyterápiánál. Magy Onkol 61;183–211 (2017)

Az értekezés témaöréhez szorosan nem kapcsolódó egyéb lektorált közlemények:

1. Smanykó V, **Mészáros N**, Újhelyi M, Fröhlich G, Stelczer G, Major T, Mátrai Z, Polgár C.: Second breast conserving surgery and interstitial radiotherapy for the treatment of breast tumor local recurrences. Five-year results. Orv Hetil. Mar;159(11):430-438. (2018) **IF: 0,564.**
2. Smanyko V., **Meszaros N.**, Újhelyi M, Fröhlich G, Stelczer G, Major T, Mátrai Z, Polgár C.: Second breast-conserving surgery and interstitial brachytherapy vs. salvage mastectomy for the treatment of local recurrences: 5-year results. Brachytherapy May - Jun;18(3):411-419. (2019) **IF: 2,030.**
3. Mátrai Z, Újhelyi M, Kovács T, Kelemen P, Sávolt Á, Kovács E, Éles K, **Mészáros N**, Kenessey I, Stamatou A, Pukancsik D.: Evaluation of a Retroglandular Oncoplastic Technique as a Standard Level I Oncoplastic Breast-Conserving Surgery: A Retrospective Clinicopathologic Study of 102 Patients With Breast Cancer. Clin Breast Cancer Jun;19(3):e459-e467. (2019) **IF: 2,762**
4. Pukancsik D, Kelemen P, Gulyás G, Újhelyi M, Kovács E, Éles K, **Mészáros N**, Kenessey I, Pálházi P, Kovács T, Kásler M, Mátrai Z.: Clinical experiences with the use of ULTRAPRO® mesh in single-stage direct-to-implant immediate postmastectomy breast reconstruction in 102 patients: A retrospective cohort study. Eur J Surg Oncol. 43(7):1244-1251. (2017). **IF: 3,688.**
5. Pukancsik D, Kelemen P, Újhelyi M, Kovács E, Udvarhelyi N, **Mészáros N**, Kenessey I, Kovács T, Kásler M, Mátrai Z.: Objective decision making between conventional and oncoplastic breast-conserving surgery or mastectomy: An aesthetic and functional prospective cohort study. Eur J Surg Oncol. 43(2):303-310. (2017). **IF: 3,688.**
6. Stelczer G, Tatai-Szabó D, Major T, **Mészáros N**, Polgár C, Pálvölgyi J, Pesznyák C.: Measurement of dose exposure of image guidance in external

beam accelerated partial breast irradiation: Evaluation of different techniques and linear accelerators. Phys Med. 2019 Jul;63:70-78. **IF: 2.485**

Az értekezés szerzőjének összesített impakt faktora: 33,072.

X. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A gyorsított, részleges emlőbesugárzás hazai bevezetésében, a tudományos munka elkészítésében számos segítséget kaptam a szakmán belül és a társszakmák képviselőitől is. Valamennyüknek szeretnék köszönetet mondani a közreműködésükért és segítségükért.

Külön köszönettel tartozom Polgár Csaba professzor Úrnak, témavezetőmnek, akitől minden szakmai és tudományos előremenetemhez szükséges segítséget megkaptam, az igényes tudományos munka alapjait elsajátíthattam, kitartó ösztönzésével pedig erőt adott, hogy klinikai munkám mellett a tudományos dolgozatok írására is szakítsak időt.

Fodor János professzor Úrnak, aki bevezetett az emlő onkológiai munkacsoport munkájába és megismertetett a kritikus és multidiszciplináris gondolkodás alapjaival, ismeretségünk kezdetétől bármikor fordulhattam hozzá segítségré.

Lövey Katalin, Jánváry Levente és Mózsa Emőke orvos kollégáimnak, akik kidolgozták az első hazai gyorsított részleges emlőbesugárzás alapjait és megkezdték a betegek kezelését.

Takácsi-Nagy Zoltán Tanár Úrnak, Varga Szilvia főorvos Asszonynak, Zaka Zoltán adjunktus Úrnak a betegek kezelésében és az emlő munkacsoportban nyújtott lelkismeretes segítségükért.

Major Tibor orvos-fizikus tanár úrnak, és Stelczer Gábor orvos-fizikusnak a gyorsított részleges emlőbesugárzás bevezetésében, folyamatos fejlesztésében, a kezelések fizikusi hátterének magas minőségű fenntartásában nyújtott nélkülözhetetlen segítségéért.

Az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Osztály röntgen-asszisztenseinek, akik a betegek kezeléseiben részt vettek.

Vereczkei András professzor Úrnak, programvezetőmnek, hogy csatlakozhattam programjához, és hogy a fokozatszerzéshez minden segítséget megadott.

Végül, de nem utolsó sorban külön szeretnék köszönetet mondani Feleségemnek, aki rengeteg türelemmel teremtette meg a nyugodt, boldog családi hátteret, ami nélkül a dolgozatom nem jöhetett volna létre.



Implementation of Stereotactic Accelerated Partial Breast Irradiation Using Cyber-Knife – Technical Considerations and Early Experiences of a Phase II Clinical Study

Norbert Mészáros^{1,2} · Viktor Smanykó¹ · Tibor Major^{1,2} · Gábor Stelczer¹ · Levente Jánváry¹ · Eszter Kovács³ · Bahéri Mária³ · Zoltán Zaka¹ · Dávid Pukancsik⁴ · Zoltán Takácsi-Nagy^{1,2} · Csaba Polgár^{1,2}

Received: 20 October 2019 / Accepted: 12 May 2020 / Published online: 29 May 2020

© The Author(s) 2020

Abstract

To report the implementation, dosimetric results of and early experiences with stereotactic accelerated partial breast irradiation (SAPBI) following breast conserving surgery (BCS) for postmenopausal low-risk St I-II invasive breast cancer (IBC) patients. Between November 2018 and August 2019, 27 patients were registered in our phase II prospective study. SAPBI was performed with Cyber-Knife (CK) M6 machine, in 4 daily fractions of 6.25 Gy to a total dose of 25 Gy. Respiratory movements were followed with implanted gold markers and Synchrony system. Corrections for patient displacement and respiratory movement during treatment were performed with the robotic arm. Early side effects, cosmetic results, and dosimetric parameters were assessed. The average volume of the surgical cavity, clinical target volume (CTV), and planning target volume (PTV_EVAL) were 8.1 cm³ (range: 1.75–27.3 cm³), 55.3 cm³ (range: 26.2–103.5 cm³), and 75.7 cm³ (range: 40–135.4 cm³), respectively. The mean value of the PTV_eval/whole breast volume ratio was 0.09 (range: 0.04–0.19). No grade 2 or worst acute side-effect was detected. Grade 1 (G1) erythema occurred in 6 (22.2%) patients, while G1 oedema was reported by 3 (11.1%) cases. G1 pain was observed in 1 (3.4%) patient. Cosmetic result were excellent in 17 (62.9%) and good in 10 (37.1%) patients. SAPBI with CK is a suitable and practicable technique for the delivery of APBI after BCS for low-risk, St. I-II. IBC. Our early findings are encouraging, CK-SAPBI performed with four daily fractions is convenient and perfectly tolerated by the patients.

Keywords Breast cancer · APBI · SBRT · Cyber-knife · Phase II

Introduction

The most frequent malignancy among women in industrialized countries is breast cancer (BC). According the WHO 627,000 women died from BC worldwide – which is almost 15% of all cancer deaths among women in 2018 (<https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>).

Due to the introduction of mammography screening and more effective oncological treatments, BC mortality shows a downward trend. Several prospective randomized studies demonstrated that in early-stage BC patients whole breast irradiation (WBI) following breast conserving surgery (BCS) not only reduces the proportion of local recurrences (LR) in the ipsilateral breast, but also improves overall survival [1–3]. The rationale for WBI is the eradication of residual microscopic disease after lumpectomy. However, WBI exposes the skin, lung, chest wall, and heart to high doses of radiation. The theory of accelerated partial breast irradiation (APBI) stems from two reasons. First, the predominance of LR's after BCS are near to the original primary tumour site. According to the pathological studies of Holland et al., multicentricity occurred in a significant proportion of BC's, therefore, WBI was the standard treatment after BCS [4]. Later, other pathological studies demonstrated that in a unicentric, unifocal tumour (without extensive intraductal component or invasive lobular

✉ Norbert Mészáros
meszarosnorbert@oncol.hu

¹ Center of Radiotherapy, National Institute of Oncology, Ráth György u. 7-9, Budapest H-1122, Hungary

² Department of Oncology, Semmelweis University, Faculty of Medicine, Budapest, Hungary

³ Department of Radiology, National Institute of Oncology, Budapest, Hungary

⁴ Department of Breast and Sarcoma Surgery, National Institute of Oncology, Budapest, Hungary

pathological subtype), microscopic tumour cells can be found only in 2–4% at >1.5–2 cm distance from the index tumour, and following WBI the ipsilateral breast recurrence rate was almost equivalent to the rate of contralateral carcinomas [5, 6]. Second, even in developed countries, radiotherapy units are not available in all cities, therefore, the five-days-a-week occasions for 3 to 7 weeks treatment schedule may expect patients to omit work and can lead to other daily routine severances. Almost 20% of patients with early-stage IBC and treated with BCS choose to forgo the radiation therapy in the United States [7]. To minimize the treatment schedule from 3 to 7 weeks to 1 week or less is another advantage of APBI. These pathological findings and the clinical eagerness to abbreviate the course of breast radiotherapy and decrease the toxicity of normal tissues led to the investigation of efficacy and safety of APBI in prospective clinical trials [8–25]. In these early studies, the inappropriate patient selection criteria, quality control, and target definition led to very high (25–37%) local relapse rates after 6–8 years [8, 9]. In later studies, more favourable experiences accumulated using APBI with interstitial brachytherapy (iBT), three-dimensional conformal external beam radiotherapy (3D-CRT), and image-guided intensity-modulated radiotherapy (IG-IMRT) in correctly selected early-stage BC patients [10–25]. Stereotactic treatment approaches are emerging and are widely accepted in early stage lung cancer, prostate cancer, or bone and brain metastasis patients [26–29]. However, to date, only a few phase I/II studies were published with CyberKnife-based stereotactic APBI (CK-SAPBI) [30–36].

In 2018, we initiated a phase II clinical study to test the effectiveness and usefulness of CK-SAPBI with a four-fraction schedule. SAPBI adopting real-time tracking, respiratory motion administration, and submillimetre efficiency offers improvements in partial breast irradiation enabling great dose conformality to target region [31, 36]. We report the dosimetric parameters and the early clinical outcomes of this prospective phase II clinical study using CK-SAPBI.

Patients and Methods

Between 2018 November and 2019 August, 27 early-stage BC patients were treated with CK-SAPBI. Patient eligibility criteria were the same as in our previous APBI trials, and were reported in detail in our previous publications [19, 20, 22, 23]. Briefly, patients were eligible for CK-SAPBI if they were 50 years old or older, with invasive tumour up to a diameter of 3 cm, with negative axillary lymph node status (pN0) and with clear surgical margins by at least 2 mm. We omitted patients if they had multiple or multifocal invasive tumour histology subtype Paget-disease, bilateral breast cancer, preliminary history of BC or additional malignant disease within

5 years. Tumour and patient characteristics are presented in Table 1. To identify the excision cavity and to guide optimal fiducial placement, CT scanning of the operated breast was performed with a 5 mm slice thickness. Only patients with good identifiable cavity were eligible for the study (visibility score (CVS) of 3–5) [37]. Prior to the treatment, three to four gold fiducials were placed near the surgical bed with ultrasound guidance by a certified radiologist together with the treating radiation oncologist, in local anaesthesia. For optimal tracking, the maximum and minimum distances between fiducial markers were less than 10 cm and more than 2 cm, and the markers were placed at least 1–2 cm away from the seroma cavity, as recommended by Seiler et al. [38]. One week after gold marker placement, a new simulation CT was performed in a supine position with both arms next to the body with 1.25 mm axial slice spacing. For delineating the target volumes and organs at risks, the GEC-ESTRO Breast Working Group recommendations were applied [39]. The surgical bed included the surgical clips were determined as the tumour bed. The clinical target volume (CTV) was defined as the tumour bed+ (20 mm minus the free surgical margins (in mm)) in six directions. The CTV margin was confined at the breast parenchyma/pectoral muscle interface and to 5 mm beneath the skin surface and. A uniform, three-dimensional 2 mm margin was added to the CTV to attain the planning target volume (PTV). For dosimetric reporting, the PTV_EVAL was accomplished from the PTV limiting the PTV except the first 5 mm of tissue from surface and any lung tissue [15]. Daily localization and fiducial tracking were accomplished with the Synchrony Respiratory Tracking System (Cyberknife, Accuray, Sunnyvale, CA). Light-emitting diodes (LED's) were placed on the chest wall of the patients and were tracked by an optical camera. Fifteen orthogonal x-ray image pairs were acquired in different phases of the breathing cycle. The fiducials were checked on each image pair. A predictive correlation model was created between tumour bed positions – represented by the fiducials – and the chest wall position. During beam delivery, the radiation fields were always pointing at the position of the PTV, according to the information obtained from the optical camera signal. A minimum of 3 fiducial markers were tracked at all times to avoid rotational errors. The treatments were performed on a CyberKnife M6 machine with MLC and step-and-shoot IMRT technique, with 57 segments on average (range: 34–76), and with a dose of 4×6.25 Gy (total dose: 25 Gy) on four consecutive days (Figs. 1 and 2). Our equivalent dose calculations are listed in Table 2, compared to other fractionations (10×3.4 Gy and 7×4.3 Gy) frequently used by others in routine clinical practice. Radiotherapy was started within 12 weeks after surgery for all 27 patients. Hormone therapy was

Table 1 Patient, tumor and adjuvant treatment characteristics

Characteristics	n (%) ^a
Mean age (range)	65 ys. (50–77)
Age groups (years)	
50–60	5 (18.5%)
61–70	17 (63%)
> 70	5 (18.5%)
Postmenopausal	26 (96.3%)
Breast cup size	
A	7 (25.9%)
B	6 (22.2%)
C	12 (44.4%)
D, D+	2 (7.5%)
Laterality	
Right	14 (51.8%)
Left	13 (48.2%)
Tumour location (quadrant)	
Upper-outer	15 (55.6%)
Lower-outer	4 (14.7%)
Upper-inner	5 (18.6%)
Lower-inner	1 (3.6%)
Central	2 (7.5%)
Pathological tumour size (mm)	
≤ 5	0 (0%)
> 5–10	12 (44.4%)
> 10–20	13 (48.2%)
> 20–30	2 (7.4%)
Median (mm)	10
Pathological nodal status	
pN0 (SLNB)	27 (100%)
pN0 (ALND)	0 (0%)
Free surgical margins (mm)	
≥ 2–5	12 (44.4%)
> 5–10	15 (55.6%)
> 10	0 (0%)
Histologic type	
Ductal invasive	27 (100%)
Histologic grade	
1	13 (48.2%)
2	13 (48.2%)
3	1 (3.6%)
Hormone receptor status	
ER and PR +	26 (96.4%)
ER +, PR -	1 (3.6%)
ER -, PR +	0 (0%)
ER and PR -	0 (0%)
Endocrine therapy	
Yes	27 (100%)
No	0 (0%)
Chemotherapy	
Yes	0 (0%)
No	27 (100%)

ER estrogen receptor, PR progesterone

^a receptor Data are n (%) if not otherwise specified

applied to all patients, 26 patients (96.6%) received aromatase inhibitors or goserelin acetate and tamoxifen in 1 case (3.4%). Within 7–14 days after the completion of CK-SAPBI, the acute side effects were recorded according to the Radiation Therapy Oncology Group/European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (RTOG/EORTC) scoring system [40].



Fig. 1 S-APBI with M6 Cyberknife machine

The study protocol was assessed and approved by the national ethics committee, and before recruitment all women provided written informed consent.

Results

All patients received the planned four fractions of CK-SAPBI with the predefined study-specific dose constraints. No protocol violation arose. At least three fiducials were tracked in all cases. The mean size of the primary tumour was 11 mm (range: 6–21 mm). The average volume of the surgical cavity, CTV and PTV_EVAL was 8.1 cm³ (range: 1.75–27.3 cm³), 55.3 cm³ (range: 26.2–103.5 cm³), and 75.7 cm³ (range: 40–135.4 cm³), respectively. The mean value of the PTV_eval/whole breast volume ratio was 0.09 (range: 0.04–0.19). Dose-volume parameters are listed in Table 3. The average values of V₁₀₀ for CTV and PTV_EVAL were 99.4% and 97.5%, respectively. The mean D_{max} value for PTV_EVAL was 116.5%. The mean V₁₀₀, V₇₅ and V₅₀ of ipsilateral breast-PTV was 0.73% (range: 0.3–1.4), 4.8% (range: 2–8.5%) and 10.8% (range: 5–18.9%) respectively. The mean ipsilateral and contralateral lung dose (MLD) and D_{10%} was 131 cGy (range: 33–205 cGy) and 328 cGy (range: 68–524 cGy), 12 cGy (range: 3–44 cGy) and 29 cGy (range: 8–131 cGy), respectively. The mean heart dose (MHD) and D_{0.04cm3} heart was 89 cGy (range: 31–173 cGy) and 568 cGy (range: 216–1094 cGy) for left-sided, and 34 cGy (range: 13–84 cGy) and 219 cGy (range: 90–436 cGy) for right-sided lesions, respectively. The mean D_{0.01cm3}, and mean D_{0.04cm3} skin and rib doses was 2380 cGy (range: 1074–2866 cGy), 2338 cGy (range: 1021–2839 cGy) and 2317 cGy (range: 978–2766), 2243 cGy (range: 952–2722 cGy) respectively. A typical treatment plan are shown in Fugure 2.

At a median follow-up of 12 months (range: 8–17 months), no loco-regional recurrence or distant metastasis occurred, and all patients are alive. Grade 2 or worse early side-effect wasn't detected. Grade 1 (G1) erythema occurred in 6 (22.2%) patients, while G1 oedema, was reported in 3 (11.1%) cases. G1 pain was observed by 1 (3.4%) patient. The cosmetic

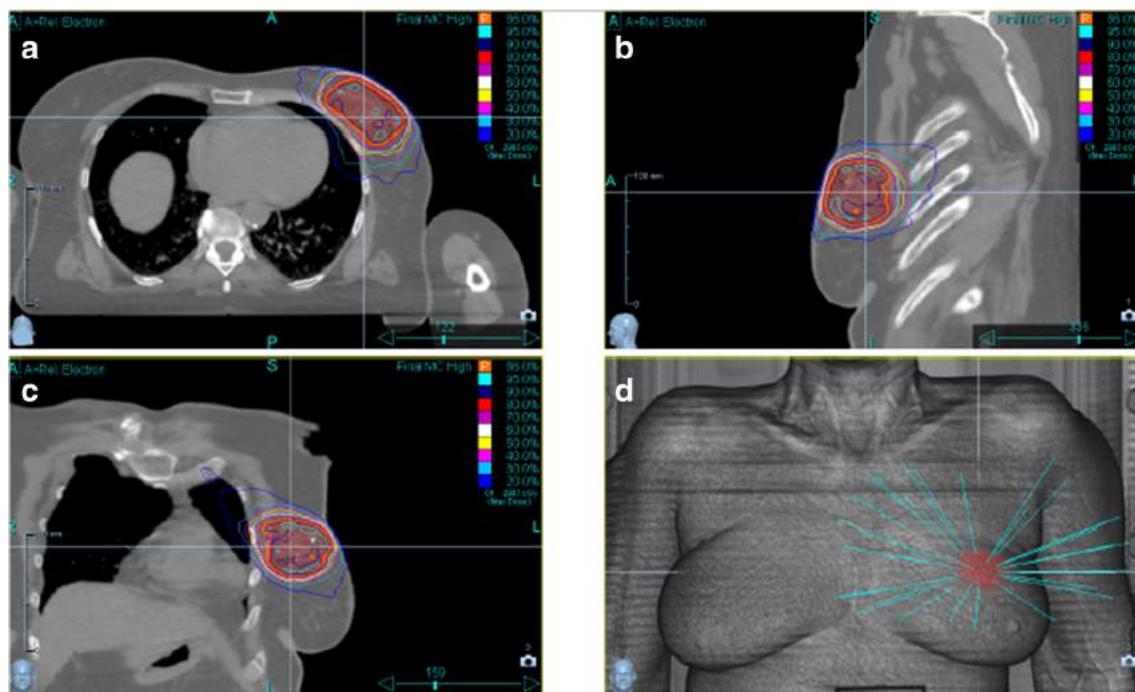


Fig. 2 Cyber-Knife treatment planning images with the dose of 4×6.25 Gy. **a-c** isodose lines in three different planes. **d** illustration of pencil beam trajectories

outcome was excellent in 17 (62.9%), and good in 10 (30.1%) patients. Cosmetic results and early side effects are listed in Table 4. The average daily treatment time was 43 min (range: 33–68 min) door-to-door.

Discussion

At our institute, between November 2018 and August 2019, 27 patients were treated with SAPBI using a Cyber-Knife M6 machine, with four daily fractions. According to our early experience, no patients have recurrence or fair/poor cosmesis.

APBI with appropriate patient selection and quality control became a widely accepted treatment option for the treatment of early-stage BC in highly qualified radiotherapy centres [10–25]. In the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group, multicentric randomised study iBT still prove the

Table 2 Calculations of equivalent doses in different fractionations with using different α/β ratio

	Total dose	BED Gy ₄	BED Gy ₁₀	BED Gy ₂	EQD2 Gy ₄
10 × 3.4Gy	34	63	46	92	42
7 × 4.3Gy	30.1	63	43	96	41.6
4 × 6.25Gy	25	64	40.6	103	42.7

Biological equivalent dose (BED) and equivalent dose in 2 Gy per fraction (EQD2) for tumour control and for normal tissue toxicity at each dose level

Table 3 Dose volumes parameters of organs at risks

Organs at risks	Mean	Median (range)
Ipsilateral non-target breast (%)		
V 100%	0.7	0.7 (0.3–1.4)
V 75%	4.8	4.3 (2.0–8.5)
V 50%	10.7	9.5 (5–18.9)
Contralateral breast		
D 0.04 cm ³ (cGy)	50.4	39 (13–172)
Mean dose (cGy)		
Heart (left sided lesion)		
D 0.04 cm ³ (cGy)	568	477 (216–1094)
Mean dose (cGy)	89	83 (31–173)
Heart (right sided lesion)		
D 0.04 cm ³ (cGy)	219	201 (90–436)
Mean dose (cGy)	34	33 (13–84)
Ipsilateral lung		
D 10% (cGy)	328.3	337 (68–524)
Mean dose (cGy)	131.6	129 (33–205)
Contralateral lung		
D 5% (cGy)	38.8	31 (16–164)
Mean dose (cGy)	12.1	10 (3–44)
Skin		
D 0.01 cm ³ (cGy)	2380.1	2674 (1074–2866)
Rib		
D 0.01 cm ³ (cGy)	2317.4	2475 (978–2766)

Table 4 Early radiation side effects and cosmetic results

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3–4
Early side effect				
Skin	21 (77.8%)	6 (22.2%)	0 (0%)	0 (0%)
Breast parenchyma	24 (89.9%)	3 (11.1%)	0 (0%)	0 (0%)
Pain	26 (96.6%)	1 (3.4%)	0 (0%)	0 (0%)
	Excellent	Good	Fair	Poor
Cosmetic result				
Rated by physicians	17 (61.9%)	10 (30.1%)	0 (0%)	0 (0%)
Rated by patients	16 (59.3%)	11 (40.7%)	0 (0%)	0 (0%)

efficacy, feasibility, and quality of life after a 5-year follow-up. But brachytherapy is invasive and needs a highly qualified staff to perform [10–12]. In 2019, Vicini et al. presented the 10-year results of the NSABP B-39/RTOG 0413 phase III APBI study in the Lancet [41]. The 10-year cumulative incidence of IBTR between APBI and WBI was only 0.7% (4.6% vs 3.9%) with a hazard ratio (HR) of 1.22 (90%CI 0.94–1.58), this difference in IBTR was less than 1% at 10 years, suggesting that APBI is an acceptable option for a proportion of women who undergo BCS. There were no statistically significant differences in late G3–5 toxicities. In the same issue of the Lancet, the long-term results of the RAPID 3D-CRT APBI trial were also presented by Whelan et al. [42]. After 8.6 years of median follow-up, the LR rate was 2.8% in the WBI, and 3% in the PBI arm, but the difference was not statistically significant [HR = 1.27 (90%CI, 0.84–1.91)]. Grade 2 and grade 3 late side effects were 28% and 4% in PBI and 12% and 1% in the WBI arm, the 7-year fair and poor cosmetic results were 31% vs 15%, respectively. The five-year results of the Italian prospective randomized study have presented that the 5-year local tumour control was equivalent with APBI or WBI, 1.5% local recurrence rate in both arms [43]. Concerning acute side effects, the APBI group showed significantly better results in any grade ($p = 0.0001$) and grade 2 or higher ($p = 0.0001$) cases. APBI with 3D-CRT or IG-IMRT are non-invasive techniques in contrast to iBT.

Recently, CK has emerged as a possible alternative to conventional APBI techniques. CyberKnife offers advantages of iBT and external beam APBI. The dose profile of CK is comparable to brachytherapy because of the steep dose gradient with small PTV volumes, and it is a non-invasive method. The CK respiratory tracking system allows treatment to be delivered while also considering the patient's breath motions. Many publications have noted higher rates of late toxicity and/or poorer cosmetic results following APBI delivered with 3D-CRT or IMRT compared to WBI [14, 18, 37, 44, 45]. Hepel et al. [37] reported 8.3% rate of grade 3–4 subcutaneous fibrosis after a median follow-up of 15 months. Shah et al. [14] also published a 7.5% rate of grade 3–4 fibrosis after 5 years. In these studies, the higher rate of late toxicity was

probably due to the voluminous irradiated target, since the PTV values were in the range of 175 to 330 cm³. To minimize the amount of the treated volume, we performed real-time image guidance during each fraction. Using the Synchrony system, the CTV-PTV margins could be decreased to 2 mm obtain a limited mean target volume (PTV_EVAL) of 75.7 cm³. In contrast, in our previous APBI study using IG-IMRT technique without real-time tracking and using a 5 mm CTV-PTV margin, the mean treatment volume (PTV_EVAL) was 152.6 cm³ which is twice the volume obtained in this study using CK-SAPBI [22].

A very limited number of phase I or II prospective study have been published with CK-SAPBI [30–36]. One of the earliest studies published by Vermuelen et al. in 2011 reported 46 patients treated with CK-SAPBI [31]. The first two patients were treated with 5 fractions of 5 Gy each, thereafter the patients received 10 times 3.4 Gy to the PTV, recommended to the 65–75% isodose-line. After 12 patients, the prescribed dose was increased to 10 times 3.6 Gy. The mean percent isodose prescription line was 70% (range, 65–76%) to the PTV, the mean PTV was 114 cm³ (range, 39–241 cm³). After a mean follow-up of 31 months (range, 6–57 months), no BC recurrence was recorded. Very mild toxicities occurred, 100% of the patients had good-excellent cosmesis. Lozza et al. published a pilot study in 2018, they treated 20 patients with CK-SAPBI using the Iris collimator [32]. The total dose was 30 Gy in 5 consecutive fractions and were prescribed to the isodose line include 95% of the PTV. After a 2-year median follow-up, no recurrence occurred, a mean 88.1 cm³ PTV was treated with mild acute and late side effects, and more than 80% of cases ended with excellent cosmetic results. The total patient treatment time comprised patient set-up was around 60 min (range: 35–120 min). In 2016, 10 patients received CK-SAPBI in Georgetown University Hospital [30]. A 5 mm safety margin was added to CTV to generate PTV, and they use the same treatment schedule as previously described (30 Gy in five fractions). The mean prescription isodose line was 80% to the PTV, and the mean treated PTV was 70 cm³, 100% of the PTV received the prescription dose (PTV30). After the treatments mild toxicity was reported. At a median follow-up of 1.3 years, no breast events have been documented, and all patients had excellent/good cosmetic results.

There are some potential disadvantages of CK-SAPBI. The impalement of the fiducials is an invasive intervention. Fiducial movement can appear after placement, therefore our practice is to wait at least 1 week following fiducial implantation. CK-SAPBI daily treatment times are lengthened compared to another external beam APBI 10–15 min treatments. In our study, the mean treatment time was 43 min (range: 33–68 min). We observed a learning curve meaning a continuously decreasing door to door treatment time as our experience has grown. The smaller treatment volume and less toxicities are the trade-offs for the relatively longer treatment time.

Conclusions

SAPBI with CK is a suitable and practicable technique for the delivery of APBI after BCS for low-risk, St. I-II. IBC. Our early findings are encouraging, CK-SAPBI delivered with four daily fractions is convenient and perfectly tolerated by the patients. Longer follow-up and a higher number of patients are needed to validate the late toxicity and tumour control results.

Acknowledgements Financial support from the 2019 Thematic Excellence Program (TUDFO/51757/2019-ITM) is greatly acknowledged.

Funding Information Open access funding provided by National Institute of Oncology (OOI).

Compliance with Ethical Standards

Conflict of Interest N. Mészáros, V. Smanykó, T. major, G. Stelczer, L. Jánváry, E. Kovács, M. Bahéri, Z. Zaka, D. Pukancsik, Z. Takácsi-Nagy, C. Polgár Z. Zaka, D. Pukancsik, and C. Polgár state that there are no conflicts of interest.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

1. Fischer B, Anderson S, Bryant J et al (2002) Twenty-year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347:1233–1241
2. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E (2002) Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347:1227–1232
3. Darby S, McGale P, Correa C et al (2011) Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 378:1707–1716
4. Holland R, Veling SH, Mravunac M et al (1985) Histologic multifocality of tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 56(5):979–990
5. Faverly D, Holland R, Burgers L (1992) An original stereomicroscopic analysis of the mammary glandular tree. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 421(2):115–119
6. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E (2002) Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347(16):1227–1232
7. Nattinger AB, Hoffmann RG, Kneusel RT, Schapira MM (2000) Relation between appropriateness of primary therapy for early-stage breast carcinoma and increased use of breast-conserving surgery. *Lancet* 356:1148–1153
8. Magee B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS (1996) Prognostic factors for breast recurrence after conservative breast surgery and radiotherapy: results of a randomised trial. *Radiother Oncol* 39: 223–227
9. Fentiman IS, Poole C, Tong D et al (1996) Inadequacy of iridium implant as sole radiation treatment for operable breast cancer. *Eur J Cancer* 32A:608–611
10. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, Lyczek J, Guinot JL, Dunst J, Gutierrez Miguelez C, Slampa P, Allgäuer M, Lössl K, Polat B, Kovács G, Fischbeck AR, Wendt TG, Fietkau R, Hindemith M, Resch A, Kulik A, Arribas L, Niehoff P, Guedea F, Schlammann A, Pötter R, Gall C, Malzer M, Uter W, Polgár C, Groupe Européen de Curiethérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO) (2016) Accelerated partial breast irradiation (APBI) using sole interstitial brachytherapy versus whole breast irradiation with boost after breast conserving surgery for low risk invasive and is situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 387:229–238
11. Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, Lyczek J, Guinot JL, Dunst J, Miguelez CG, Slampa P, Allgäuer M, Lössl K, Polat B, Kovács G, Fischbeck AR, Fietkau R, Resch A, Kulik A, Arribas L, Niehoff P, Guedea F, Schlammann A, Pötter R, Gall C, Uter W, Strnad V, Groupe Européen de Curiethérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO) (2017) Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:259–268
12. Schäfer R, Strnad V, Polgár C, Uter W, Hildebrandt G, Ott OJ, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, Lyczek J, Guinot JL, Dunst J, Miguelez CG, Slampa P, Allgäuer M, Lössl K, Kovács G, Fischbeck AR, Fietkau R, Resch A, Kulik A, Arribas L, Niehoff P, Guedea F, Schlammann A, Gall C, Polat B, Wendt TG, Hindemith M, Pötter R, Malzer M (2018) Quality-of-life results for accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation in early breast cancer after breast-conserving surgery (GEC-ESTRO): 5-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19:834–844
13. Formenti SC, Hsu H, Fenton-Kerimian M, Roses D, Guth A, Jozsef G, Goldberg JD, DeWyngaert JK (2012) Prone accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery: five-year results of 100 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:606–611
14. Shah C, Wilkinson JB, Lanni T, Jawad M, Wobb J, Fowler A, Wallace M, Chen P, Grills IS, Vicini F (2013) Five-year outcomes and toxicities using 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Clin Breast Cancer* 13:206–211
15. Vicini F, Winter K, Wong J, Pass H, Rabinovitch R, Chafe S, Arthur D, Petersen I, White J, McCormick B (2010) 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* 77: 1120–1127
16. Pashtan IM, Recht A, Ancukiewicz M et al (2012) External beam accelerated partial-breast irradiation using 32 Gy in 8 twice-daily fractions: 5-year results of a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:e-271-7
17. Lei RY, Leonard CE, Howell CE et al (2013) Four-year clinical update from a prospective trial of accelerated breast intensity-

- modulated radiotherapy (APBIMRT). *Breast Cancer Res Treat* 140: 119–133
- 18. Rodriguez N, Sanz X, Dengra J, Foro P, Membrive I, Reig A, Quera J, Fernández-Velilla E, Pera Ó, Lio J, Lozano J, Algara M (2013) Five-year outcomes, cosmesis, and toxicity with 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87:1051–1057
 - 19. Mózsa E, Polgar Cs, Fröhlich G et al (2012) Akcelerált parciális konformális külső emlöbesugárzás emlömegztartó műtét után – fázis II prospektív klinikai vizsgálat előzetes eredményei. *Magy Onkol* 56:235–241
 - 20. Mózsa E, Mészáros N, Major T, Fröhlich G, Stelczer G, Sulyok Z, Fodor J, Polgár C (2014) Accelerated partial breast irradiation with external beam three-dimensional conformal radiotherapy: 5-year results of a prospective phase II clinical study. *Strahlenther Onkol* 190:444–450
 - 21. Olivotto IA, Whelan TJ, Parpia S, Kim DH, Berrang T, Truong PT, Kong I, Cochrane B, Nichol A, Roy I, Germain I, Akra M, Reed M, Fyles A, Trotter T, Perera F, Beckham W, Levine MN, Julian JA (2013) 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* 31:4038–4045
 - 22. Mészáros N, Major T, Stelczer G, Zaka Z, Mózsa E, Pukancsik D, Takács-Nagy Z, Fodor J, Polgár C (2017) Implementation of image-guided, intensity modulated accelerated partial breast irradiation – three-year results of a phase II clinical study. *Strahlenther Onkol Jan* 193(1):70–79
 - 23. Mészáros N, Major T, Stelczer G et al (2015) Gyorsított, részleges külső emlöbesugárzás képvezérelt, intenzitásmodulált radioterápiával emlömegztartó műtét után – Fázis II klinikai vizsgálat előzetes eredményei. *Magyar Onkология* 59(2):111–118
 - 24. Vicini F, Arthur D, Polgár C et al (2003) Defining the efficacy of accelerated partial breast irradiation: the importance of proper patient selection, adequate quality assurance and common sense. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57:1210–1213
 - 25. Cs P, Van Limbergen E, Pötter R et al (2010) 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* 94:264–273
 - 26. Zhang B, Zhu F, Ma X, Tian Y, Cao D, Luo S, Xuan Y, Liu L, Wei Y (2014) Matched-pair comparisons of stereotactic body radiotherapy (SBRT) versus surgery for the treatment of early stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 112(2):250–255
 - 27. Jorgo K, Ágoston P, Jánváry L et al (2019) Stereotactic body radiation therapy with CyberKnife accelerator for low- and intermediate risk prostate cancer. *Magy Onkol* 63(1):52–59
 - 28. Bhattacharya IS, Woolf DK, Hughes RJ et al (2015) Stereotactic body radiotherapy (SBRT) in the management of extracranial oligometastatic (OM) disease. *Br J Radiol* 88(1048):20140712
 - 29. Wowra B, Muacevic A, Tonn JC et al (2012) CyberKnife radiosurgery for brain metastases. *Prog Neurol Surg* 25:201–209
 - 30. Obayomi-Davies O, Kole TP, Oppong B et al (2016) Stereotactic accelerated partial breast irradiation for early-stage breast cancer: rationale, feasibility and early experiences using the CyberKnife radiosurgery delivery platform. *Front Oncol* 6:129
 - 31. Vermeulen S, Cotrutz C, Morris A et al (2011) Accelerated Partial Breast Irradiation: Using the CyberKnife as the Radiation Delivery Platform in the Treatment of Early Breast Cancer. *Front Oncol* 1:43
 - 32. Lozza L, Fariselli L, Sandri M et al (2018) Partial breast irradiation with CyberKnife after breast conserving surgery: a pilot study in early breast cancer. *Radiat Oncol* 13(1):49
 - 33. Xu Q, Chen Y, Grimm J et al (2012) Dosimetric investigation of accelerated partial breast irradiation (APBI) using CyberKnife. *Med Phys* 39(11):6621–6628
 - 34. Zhen X, Zhao B, Wang Z et al (2017) Comprehensive target geometric errors and margin assessment in stereotactic partial breast irradiation. *Radiat Oncol* 12(1):151
 - 35. Rahimi A, Thomas K, Spangler A et al (2017) Preliminary results of a phase 1 dose-escalation trial for early-stage breast Cancer using 5-fraction stereotactic body radiation therapy for partial-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 98(1):196–205.e2
 - 36. Vermeulen SS, Haas JA et al (2014) CyberKnife stereotactic body radiotherapy and CyberKnife accelerated partial breast irradiation for the treatment of early breast cancer. *Transl Cancer Res* 3(4): 295–302
 - 37. Hepel JT, Tokita M, MacAusland SG et al (2009) Toxicity of three-dimensional conformal radiotherapy for accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75:1290–1296
 - 38. Seiler S, Rahimi A, Choudhury S, Garwood D, Spangler A, Cherian S, Goudreau S (2016) Ultrasound-guided placement of gold fiducial markers for stereotactic partial-breast irradiation. *AJR Am J Roentgenol* 207(3):685–688
 - 39. Major T, Gutiérrez C, Guix B, van Limbergen E, Strnad V, Polgár C, Breast Cancer Working Group of GEC-ESTRO (2016) 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* 118:199–204
 - 40. Cox JD, Stetz J, Pajak TF et al (1995) Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31:1341–1346
 - 41. Vicini F, Cecchini R, White J et al (2019) Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet* 394(10215):2155–2164
 - 42. Whelan T, Julian J, Levine M et al (2019) External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *Lancet* 394(10215):2165–2172
 - 43. Livi L, Meattini I, Marrazzo L et al (2015) 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* 51:451–463
 - 44. Peterson D, Truong PT, Parpia S, Olivotto IA, Berrang T, Kim DH, Kong I, Germain I, Nichol A, Akra M, Roy I, Reed M, Fyles A, Trotter T, Perera F, Balkwill S, Lavertu S, Elliott E, Julian JA, Levine MN, Whelan TJ (2015) Predictors of adverse cosmetic outcome in the RAPID trial: an exploratory analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 91:968–976
 - 45. Jagsi R, Ben-David MA, Moran JM, Marsh RB, Griffith KA, Hayman JA, Pierce LJ (2010) Unacceptable cosmesis in a protocol investigating intensity-modulated radiotherapy with active breathing control for accelerated partial-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:71–78

ORIGINAL ARTICLE

Implementation of image-guided intensity-modulated accelerated partial breast irradiation

Three-year results of a phase II clinical study

Norbert Mészáros¹ · Tibor Major¹ · Gábor Stelczer¹ · Zoltán Zaka¹ · Emőke Mózsa^{1,2} · Dávid Pukancsik³ · Zoltán Takácsi-Nagy¹ · János Fodor¹ · Csaba Polgár¹

Received: 8 August 2016 / Accepted: 19 October 2016 / Published online: 21 November 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Abstract

Purpose To report 3-year results of accelerated partial breast irradiation (APBI) using image-guided intensity-modulated radiotherapy (IG-IMRT) following breast conserving surgery (BCS) for low-risk early invasive breast cancer.

Patients and methods Between July 2011 and March 2014, 60 patients with low-risk early invasive breast cancer underwent BCS and were enrolled in this phase II prospective study. The total dose was 36.9 Gy (9 fractions of 4.1 Gy, two fractions/day). Patient setup errors were detected in LAT, LONG and VERT directions. Local tumour control, survival results, early and late side effects and cosmetic outcome were assessed.

Results At a median follow-up of 39 months, all patients were alive and neither locoregional nor distant failure occurred. One contralateral breast cancer and two new primary malignancies outside the breast were observed. No grade (G) 3–4 acute toxicity was detected. G1 and G2 erythema occurred in 21 (35%) and 2 (3.3%) patients, respectively; while G1 oedema was observed in 23 (38.8%) cases. G1 and G2 pain was reported by 6 (10%) and 2 (3.3%) patients, respectively. Among the late radiation side effects, G1 pigmentation or telangiectasia, G1 fibrosis and G1 asymptomatic fat necrosis occurred in 10 (16.7%), 7

(11.7%) and 3 (5%) patients, respectively. No \geq G2 late toxicity was detected. Cosmetic outcome was excellent in 43 (71.7%) and good in 17 (28.3%) patients.

Conclusion IG-IMRT is a reproducible and feasible technique for delivery of external beam APBI following BCS for treatment of low-risk, early-stage invasive breast carcinoma. In order to avoid toxicity, image guidance performed before each radiation fraction is necessary to minimize the PTV. Three-year results are promising, early and late radiation side-effects are minimal, and cosmetic results are excellent to good.

Keywords Breast cancer · Intensity modulated · Image-guided · Toxicity · APBI

Umsetzung der bildgeführten intensitätsmodulierten und akzelerierten Teilbrustbestrahlung

Drei-Jahres-Ergebnisse einer Phase-II-Studie

Zusammenfassung

Zielsetzung Evaluierung der 3-Jahres-Ergebnisse der Teilbrustbestrahlung (APBI) mittels bildgeführter intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IG-IMRT) nach brusterhaltender Operation (BCS) beim frühen Mammakarzinom mit niedrigem Rezidivrisiko.

Patienten und Methoden Zwischen Juli 2011 und März 2014 wurden 60 Patienten mit invasivem Mammakarzinom im Stadium I-II und günstigem Risikoprofil nach BCS eingeschlossen. Die APBI wurde mit 5 Feldern mittels „Step-and-shoot“-IG-IMRT durchgeführt. Die Gesamtdosis betrug 36,9 Gy ($9 \times 4,1$ Gy) mit 2 Fraktionen/Tag. Vor jeder Fraktion erfolgte am Beschleuniger eine KV-Computertomographie zur Lagerungskontrolle. Eine Image-Fusi-

✉ Norbert Mészáros, M.D.
meszarosnorbert@oncol.hu

¹ Center of Radiotherapy, National Institute of Oncology, Ráth György u. 7–9, 1122 Budapest, Hungary

² Department of Radiooncology and Radiotherapy, Landesklinikum, Wiener Neustadt, Austria

³ Department of Breast and Sarcoma Surgery, National Institute of Oncology, Budapest, Hungary

on-Software ermittelte den Setup-Fehler in drei Richtungen (lateral [LAT], longitudinal [LONG], vertikal [VERT]). Lageabweichungen wurden automatisch korrigiert. Lokale Tumorkontrolle, Überleben, frühe und späte Nebenwirkungen sowie kosmetisches Ergebnis wurden evaluiert.

Ergebnisse Nach 39-monatiger medianer Nachbeobachtungszeit waren keine lokoregionären Rezidive oder Fernmetastasen vorhanden. Ein kontralaterales Mammakarzinom sowie zwei neue Tumorerkrankungen außerhalb der Brustdrüsen wurden beobachtet. Keine Akutnebenwirkungen vom Grad (G) 3/4. Beobachtet wurden G1- und G2-Radiodermatitis bei 21 (35 %) und 2 (3,3 %), G1-Ödeme bei 23 (38,3 %) sowie G1- und G2-Brustschmerzen bei 6 (10 %) und 2 (3,3 %) Patienten. Spätnebenwirkungen wie G1-Pigmentierung oder Teleangiektasien, G1-Fibrose und asymptomatische Fettnekrose traten bei 10 (16,7 %), 7 (11,7 %) und 3 (5 %) Patienten auf. Keine Spättoxizitäten \geq G2. Die kosmetischen Ergebnisse waren in 43 Patienten (71,7 %) ausgezeichnet und in 17 (28,3 %) gut. Ohne IG-Technik war die Größe des klinischen Zielvolumen(CTV)-Planungszielvolumen(PTV)-Rands 9, 10 und 14 mm (LAT, LONG, VERT), mit IG und „Online“-Korrektur vor jeder Behandlung war die Reduzierung auf 5, 5 und 6 mm möglich.

Schlussfolgerung IG-IMRT ist eine reproduzierbare und machbare Technik für die perkutane APBI nach BCS zur Behandlung des frühen Mammakarzinoms mit niedrigem Rückfallrisiko. Eine PTV-Verkleinerung durch IG-IMRT kann Nebenwirkungen vorbeugen. Die 3-Jahres-Ergebnisse sind vielversprechend, frühe und späte Nebenwirkungen minimal und kosmetische Ergebnisse ausgezeichnet bis gut.

Schlüsselwörter Brustkrebs · Modulierte Intensität · Bildgebendes Verfahren · Toxizität · Teilbrustbestrahlung

Postoperative radiotherapy (RT) of the entire remaining breast of female patients having undergone conservative surgery for early-stage invasive breast cancer improves both local tumour control and survival, as demonstrated by several prospective randomized trials and their meta-analysis [1–4]. In recent decades, accelerated partial breast irradiation (APBI) has become an emerging alternative to whole breast radiotherapy (WBI) in properly selected patients, significantly reducing the time of RT and exposure of normal tissues to radiation. APBI using high-dose-rate interstitial brachytherapy (HDR-iBT) in low-risk patients provided tumour control comparable to WBI, with favourable cosmetic results and toxicity profile [5–9]. The development of external beam irradiation techniques enabled implementation of three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) for noninvasive delivery of APBI [10–17]. Several prospective phase II APBI studies showed that 3D-CRT provides results comparable to WBI and HDR-iBT in terms of local

tumour control, early and late side effects, and quality of life [11–13, 15–17]. Recently, the authors of the current study have also reported encouraging 5-year results obtained by 3D-CRT APBI [12]. In contrast, other external beam APBI studies reported relatively high toxicity rates and poorer cosmetic results. This is likely due to the larger treated volume (compared to HDR-iBT) used in these external beam series, which employed a significant clinical target volume (CTV)-to-planning target volume (PTV) margin to take into account daily setup inaccuracies [18–21]. Implementation of image-guided (IG) external beam RT techniques helps to diminish daily setup errors and reduce the CTV–PTV margin [22–26]. In addition, a more homogeneous and conformal dose can be delivered to the target volume using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) [27–32]. In order to decrease the risk of late radiation side effects and adverse cosmetic outcome, the current authors implemented an IG-IMRT APBI protocol in 2011. The current paper reports the dosimetric and 3-year clinical results of this prospective phase II clinical study using IG-IMRT for delivery of APBI.

Patients and methods

Study design

The study was designed as a single-arm, sequential, phase II clinical study to test the feasibility, safety and efficacy of external beam APBI. In the first part, 44 patients were treated with 3D-CRT between 2006 and 2011. The 5-year results of the 3D-CRT part were published in 2014 [12]. In the second part of the study, 60 patients were enrolled and treated with IG-IMRT between July 2011 and March 2014. Primary endpoints were late radiation side effects. Secondary endpoints included early side effects; quality of life; cosmetic results; local and regional tumour control; and disease-free, overall and cancer-specific survival. Early stopping rules were not defined, as less early and midterm radiation side effects after IG-IMRT APBI were considered.

Eligibility criteria, patient and tumour characteristics

The type of breast conserving surgery (BCS) was quadrantectomy in 8 (13.3%) and wide excision in 52 (86.7%) patients, with sentinel lymph node biopsy in 58 (96.7%) and axillary dissection in 2 (3.3%) patients. During surgery, the boundaries of the excision cavity were marked with 4–6 titanium clips. Patients were eligible for IG-IMRT APBI if they met all the following conditions and provided written informed consent: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status = 0–1; life expectancy \geq 5 years; unifocal invasive tumour; primary tumour size by

final pathology ≤ 30 mm; microscopically clear inked surgical margins of at least 2 mm; pN0 axillary status (proven by negative sentinel lymph node biopsy or ≥ 6 negative lymph nodes retrieved by axillary dissection); and excision cavity visible on planning computer tomography (CT) marked with titanium clips. Exclusion criteria included multifocal tumour; pure ductal or lobular carcinoma in situ (pTis); invasive tumours with the presence of an extensive intraductal component (EIC); lymphovascular invasion (LVI); Paget disease of the nipple; bilateral breast cancer; pregnancy or lactation; other illness accompanied by increased radiosensitivity; prior history of breast cancer or other malignant disease within 5 years (excluding in situ cervical cancer and basalioma or in situ squamous cell carcinoma

Table 1 Patient, tumour and adjuvant treatment characteristics

Characteristic	No. of patients ^a
Median age (years; range)	61 (40–74)
Breast cup size	A 1 (1.7%)
	B 13 (21.6%)
	C 33 (55%)
	D, D+ 13 (21.6%)
Laterality	Right 33 (55%)
	Left 27 (45%)
Tumour location (quadrant)	Upper-outer 38 (63.3%)
	Lower-outer 9 (15%)
	Upper-inner 6 (10%)
	Lower-inner 5 (8.3%)
	Central 2 (3.3%)
Pathological tumour size (mm)	≤ 5 2 (3.3%)
	5<, ≤ 10 24 (40%)
	10<, ≤ 20 33 (55%)
	20<, ≤ 30 1 (1.7%)
Free surgical margins (mm)	2 \leq , <5 18 (30%)
	5 \leq , <10 20 (33.3%)
	10 \leq 22 (36.7%)
Histologic type	Ductal invasive 56 (93.3%)
	Lobular invasive 1 (1.7%)
	Mucinous invasive 1 (1.7%)
	Tubular invasive 2 (3.3%)
Histologic grade	1 42 (70%)
	2 17 (28.3%)
	3 1 (1.7%)
Hormone receptor status	ER+, PR+ 49 (81.6%)
	ER+, PR- 10 (16.7%)
	ER-, PR- 1 (1.7%)
Endocrine therapy	Yes 55 (91.7%)
	No 5 (8.3%)
Chemotherapy	Yes 1 (1.7%)
	No 59 (98.3%)

ER estrogen receptor, PR progesterone receptor

^aData are in numbers (*n*) unless otherwise specified

of the skin); psychiatric disorder excluding cooperation of the patient. Patient and tumour characteristics are listed in Table 1. The study protocol was evaluated and accepted by the institutional and national ethics committees, and all patients provided written informed consent before enrolment. The trial was registered at ClinicalTrials.gov with identifier number NCT02003560.

Treatment planning and delivery

Before selection for study participation, CT examination of the operated breast was necessary in order to determine whether the tumour bed was visually identifiable. Only patients with visible surgical clips and an identifiable excision cavity with a cavity visibility score (CVS) of 3–5 were eligible for the study [33]. Patients with a CVS of 1 or 2 were excluded from the study. CT slices used for treatment planning were acquired with a slice thickness of 3 mm, with the patient in supine position and a CIVCO Wing Board (Coralville, IA, USA) patient positioning system with arm rests. Four reference marks were tattooed on the patients' skin for patient positioning purposes, which were labelled with metal radiopaque markers before image acquisition. During treatment planning, the planning reference point for the patient is determined according to these marks. The excision cavity, identified as the area of visible architectural distortion and surgical clips, defined the so-called gross tumour volume (GTV). The CTV was obtained by extension of the GTV in six directions (anterior, posterior, lateral, medial, superior and inferior). The CTV was defined as the GTV + 20 mm – d, where d is the free surgical margin in millimetres. When free surgical margins were greater than 15 mm, a uniform margin of 5 mm was added to the GTV. The CTV expansion was limited to 5 mm beneath the skin surface and by the breast parenchyma/pectoral muscle interface. To compensate for daily setup errors and breathing motion, the PTV was created by addition of a uniform 5 mm margin to the CTV. Because a substantial part of the PTV often extends outside the breast, the PTV was then copied to a PTV_EVAL for dosimetric evaluation, which was limited to exclude the first 5 mm of tissue under the skin (to remove the build-up region for the dose–volume histogram analysis) and any lung tissue [17]. The ipsilateral lung, the heart and both breasts were considered as organs at risk. The predefined dose–volume and dose homogeneity constraints and registered dosimetric parameters of IG-IMRT APBI are summarized in Table 2. Before treatment, the room laser beams were first laterally and longitudinally directed at the reference points tattooed on the patients' skin. Then, according to the treatment plan, the patient on the table was shifted according to the lateral (LAT), longitudinal (LONG) and vertical (VERT) deviation between the reference point and the isocenter. After this correction

Table 2 Dose–volume constraints and registered dosimetric parameters of image-guided intensity-modulated radiotherapy (IG-IMRT) accelerated partial breast irradiation (APBI). Dx dose delivered to x percent of the volume

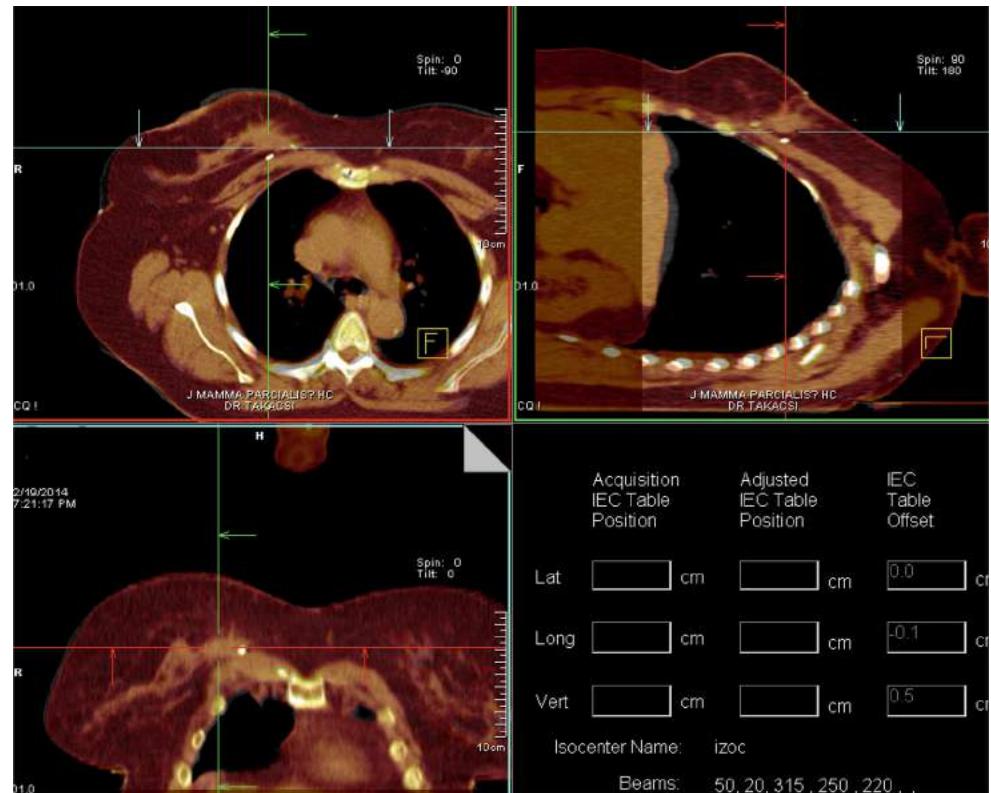
	Dose–volume constraints	Registered dosimetric parameters
<i>PTV parameters</i>		
PTV coverage	$V_{95\text{PTV_EVAL}} = 100\%$	PTV: V100, V95, V90, D_{\min} , D_{\max}
Dose homogeneity	$D_{\min}(\text{PTV_EVAL}) \geq 95\%$ and $D_{\max}(\text{PTV_EVAL}) \leq 110\%$	CTV: V100, V95, V90, D_{\min} , D_{\max}
<i>OAR parameters</i>		
Ipsilateral breast	$V_{100\text{breast}} \leq 35\%$ and $V_{50\text{breast}} \leq 60\%$	V100, V50
Contralateral breast	—	V10, D5
Ipsi- and contralateral lung	$V_{30\text{lung}} \leq 20\%$	Mean lung dose (MLD), V10, V30, D10, D20, D1/3
Heart (right-sided tumour)	$V_{15\text{heart}} \leq 10\%$	Mean heart dose (MHD), V5, D5, V15, D10
Heart (left-sided tumour)	$V_{5\text{heart}} \leq V_{5\text{tang}}$	—

PTV planning target volume, CTV clinical target volume, OAR organ at risk, PTV_EVAL planning target volume used for plan evaluation (PTV restricted 5 mm beneath the skin surface and at the chest wall/lung interface), D_{\min} minimum dose, D_{\max} maximum dose, V_x volume receiving x% of the prescribed dose, $V_{5\text{heart}} \leq V_{5\text{tang}}$ volume of the heart receiving 5% of the prescribed dose should not exceed the volume received from conventional tangential whole-breast irradiation. Dx dose delivered to x percent of the volume

the laser beams pointed exactly to the isocenter. The adjusted isocenter was marked by three spherical radiopaque skin markers on the patient, and a series of images of the target volume region was obtained using the on-rail kV-CT scanner. Prior to imaging, the treatment table with the patient had to be rotated manually by 180 degrees; after image acquisition it had to be turned back to the treat-

ment position. After this, automated image registration was performed between the planning and verification CT images based on soft tissue and bony anatomy information. Thereafter, the patient positioning error was determined in three directions (LAT, LONG, VERT), and the correction was applied by automatic table movement (Fig. 1). The size of the CTV–PTV safety margins in three directions

Fig. 1 Fused planning and verification kV-CT images for correction of daily setup errors. Automatic image registration of planning and verification CT images. Patient setup errors are defined in three directions (lateral, Lat: 0.0 cm; longitudinal, Long: -0.1 cm; vertical, Vert: 0.5 cm) for the automatic correction of treatment table position



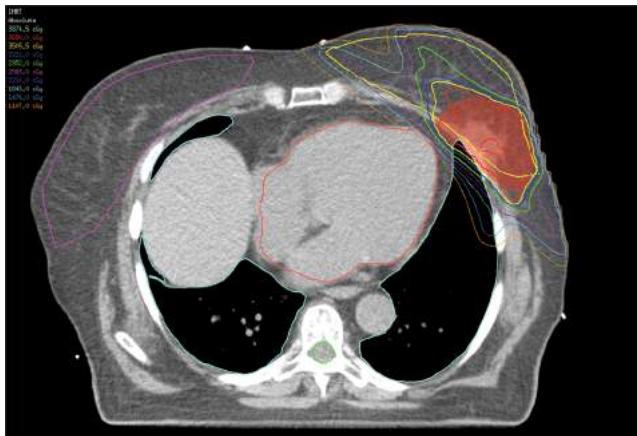


Fig. 2 Dose distribution of accelerated partial breast irradiation delivered with step-and-shoot intensity-modulated external beam irradiation. Treatment was delivered with five coplanar photon fields using 26 segments, with a dose of 9 fractions of 4.1 Gy with 2 fractions per day. Colour codes for isodose lines: red – 100%, yellow – 95%, blue – 90%, green – 85%, purple – 70%, Shaded orange area: PTV_EVAL

was determined by the van Herk's formula. Altogether, 540 CT image series were obtained from 60 patients before treatments and 1620 positioning deviations were analysed. Treatment was delivered using the step-and-shoot IMRT technique with five coplanar photon fields and an average of 30 segments. The prescribed dose was 9 fractions of 4.1 Gy, with 2 fractions per day (total dose: 36.9 Gy) and a minimum 6-hour interval between treatment sessions (Fig. 2). RT was started within 12 weeks after surgery in 59 (98.3%) patients, when chemotherapy was not given. Anthracycline-based chemotherapy was given to 1 (1.7%) patient before RT and APBI was started 3 weeks after the last cycle of chemotherapy. Hormone therapy was administered to 55 patients (91.7%). This consisted of aromatase inhibitors in 45 patients (75%) and tamoxifen in 10 women (16.7%), with goserelin acetate in five cases (8.3%). Five patients (8.3%) refused or stopped hormone therapy because of side effects.

Follow-up and statistical analysis

The mean and median follow-up times for all patients were 40.9 and 39 months (range 27–60 months), respectively. During patient follow-up, acute side effects occurring within 7–14 days after completion of radiation therapy were recorded and classified according to the Radiation Therapy Oncology Group/European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (RTOG/EORTC) scoring system [34]. In the course of further follow-up, physical examinations were performed every 3 months for 2 years after radiation therapy, thereafter every 6 months. Mammography and breast ultrasound (US) were performed 6, 12, 18 and 24 months after RT and annually thereafter.

Chest X-ray, abdominal US and laboratory tests (haematology, liver function tests) were performed once a year. Patients were invited to fill out EORTC quality of life questionnaires (QLQ-30 and BR-23) prior to RT; 7–14 days, 3, 6 and 12 months after the completion of RT; and annually thereafter. The cosmetic results were documented by digital photographs and classified using the Harvard criteria on a four-point scale (excellent, good, fair and poor) [35]. Late side effects (fibrosis and skin side effects) were also evaluated according to the RTOG/EORTC scoring system every 3 months during the first 2 years and every 6 months thereafter [34]. Fat necrosis was graded according to the scoring system previously developed by the authors' working group [36].

Results

Treatment plan evaluation

All treatment plans met the predefined study-specific dose constraints for PTV coverage and dose homogeneity, and all patients received the planned nine fractions of IG-IMRT. No protocol violation occurred. The average pathologic size of the primary tumour in enrolled patients was 11.5 mm (range 5–24 mm). The average volume of the excision cavity was 18.1 cm³ (range 2.9–46.8 cm³); the mean sizes of CTV, PTV and PTV_EVAL were 84.9 cm³ (range 17.8–187.5 cm³), 164.9 cm³ (range 72.4–322.3 cm³) and 154.3 cm³ (range 56.2–319.3 cm³), respectively. The mean PTV/whole breast volume ratio was 0.16 (range 0.09–0.40). Mean coverage of the PTV_EVAL by the 95% isodose surface (V95_{PTV_EVAL}) and of the CTV (V95_{CTV}) was 99.8% (range 99.1–100%) and 99.9% (range 99.4–100%), respectively. Mean coverage of the PTV_EVAL (V90_{PTV_EVAL}) and CTV (V90_{CTV}) by the 90% isodose surface was 99.9% (range 99.3–100%) and 100% (range 99.9–100%), respectively. The mean dose covering at least 90% of the PTV_EVAL (D90) was 99.9% of the prescribed dose. Mean maximum dose (D_{max}) to the breast was 103.6% (range 99.2–117%). The mean heart dose (MHD) and V5_{heart} were 3.2% (range 0.8–6.7%) and 17.8% (range 0–48.3%) for left-sided, and 1.9% (range 0.4–4.6%) and 10.6% (range 0–34.6%) for right-sided lesions, respectively. For the ipsilateral lung the mean lung dose (MLD) and V10_{lung} were 9.5% (range 3.9–13.4%) and 33.6% (range 6.4–51.5%), while for the contralateral lung the corresponding values were 1.5% (range 0.3–6.2%) and 10.5% (range 0–30.5%), respectively (Table 3). Using the van Herk's formula, without image guidance of RT, the size of the CTV–PTV margin in the LAT, LONG and VERT directions should be 9, 10 and 14 mm; whereas with kV image guidance and online correction before each fraction,

Table 3 Dosimetric parameters of image-guided intensity-modulated radiotherapy (IG-IMRT) accelerated partial breast irradiation (APBI)

Target volumes	Mean	Median	Range
GTV (cm ³)	18.1	16.8	2.9–46.8
CTV (cm ³)	84.9	82.4	17.8–187.5
PTV (cm ³)	164.9	166.6	72.4–322.3
PTV/whole breast ratio	0.19	0.16	0.09–0.40
PTV_EVAL (cm ³)	154.3	154	56.2–319.3
V95 _{PTV_EVAL} (%)	99.8	99.8	99.1–100
V90 _{PTV_EVAL} (%)	99.9	100	99.3–100
V95 _{CTV} (%)	99.9	100	99.4–100
V90 _{CTV} (%)	100	100	99.9–100
D _{min} (PTV_EVAL) (%)	90.4	90.8	64.2–99.9
D _{max} (PTV_EVAL) (%)	103.6	102.7	99.2–117
<i>Ipsilateral breast</i>			
V100 (%)	8.6	6.7	0.5–37.1
V50 (%)	42.1	42	2–67.7
<i>Contralateral breast</i>			
V10 (%)	2.5	0.34	0–21
D5 (%)	5.3	5.4	0.3–15.2
<i>Ipsilateral lung</i>			
MLD (%)	9.5	9.6	3.9–13.4
V10 (%)	33.6	33.9	6.4–51.5
V30 (%)	5.9	5.9	0.5–11.2
D10 (%)	22	21.9	5.6–33.2
D20 (%)	13.9	14.6	2.1–19
D _{1/3} (%)	9.3	10.1	1.1–13.3
<i>Contralateral lung</i>			
MLD (%)	1.5	1.3	0.3–6.2
V5 (%)	10.5	8.1	0–50.2
V10 (%)	1.3	0.1	0–30.8
D5 (%)	5.9	6	0.7–17.8
D10 (%)	4.4	4.5	0.5–15.9
D _{1/3} (%)	9.3	10.1	1.1–13.3
<i>Heart, left-sided lesions</i>			
MHD (%)	3.2	3.2	0.8–6.7
V5 (%)	17.8	16.9	0–48.3
V15 (%)	2.3	1.5	0–8.6
D5 (%)	10.2	10.3	2–26
D10 (%)	7.3	8.4	1.6–14
<i>Heart, right-sided lesions</i>			
MHD (%)	1.9	1.8	0.4–4.6
V5 (%)	10.6	10.1	0–34.6
V15 (%)	0.4	0	0–3.3
D5 (%)	6.3	7.3	0.9–14.3
D10 (%)	4.6	5	0.7–12.6

GTV gross tumour volume (excision cavity), CTV clinical target volume, PTV planning target volume, PTV_EVAL planning target volume used for plan evaluation, D_{min} minimum dose, D_{max} maximum dose, MLD mean lung dose, MHD mean heart dose, V_x volume receiving x% of the prescribed dose. D_x dose delivered to x percent of the volume

it was possible to reduce these margins to 5, 5 and 6 mm, respectively.

Treatment outcome

Locoregional tumour recurrence and distant metastasis was not observed during follow-up. One patient developed contralateral breast cancer 24 months after APBI and underwent BCS and WBI. New primary malignant tumours occurred in 2 patients (3.3%), including one colorectal cancer with multiple synchronous liver metastases at 12 months after RT and one primary hepatocellular carcinoma at 24-month follow-up. Currently, all patients are alive.

Early and late side effects and cosmetic results

Early and late side effects and cosmetic results are listed in Table 4. Acute side effects included grade 1 (G1) and G2 erythema in 21 (35%) and 2 (3.3%) patients, respectively; G1 parenchymal induration in 23 (38.3%) patients; and G1 and G2 pain in 6 (10%) and 2 (3.3%) patients, respectively. Severe (G3–4) acute side effects were not observed. Late side effects included G1 pigmentation in 10 (16.7%), G1 fibrosis in 7 (11.7%) and asymptomatic fat necrosis in 3 (5%) cases. No grade 2 or higher late side effects, or heart or lung damage occurred. Cosmetic results were rated excellent and good in 70 and 30% of cases by the patients and in 71.7 and 28.3% by the physicians, respectively. Neither a fair nor a poor cosmetic result was reported.

Discussion

APBI has been intensively evaluated in multiple phase II and III clinical trials during the past two decades [6–24, 27–30]. Multicatheter HDR-iBT proved to be non-inferior to WBI in recent randomized studies [6, 9]. On the contrary, single-fraction intraoperative RT resulted in significantly higher local recurrence rates in two other randomized clinical trials [37, 38]. External beam APBI studies were initiated in 2000 and utilized 3D-CRT for noninvasive delivery of APBI [11, 16, 17]. Since this time, the number of APBI treatments performed in the United States and Europe has dramatically increased, while further technical developments in the field of teletherapy have triggered the implementation of IMRT and IGRT to deliver PBI as well [19, 20, 22–29]. To date, only four of the clinical studies conducted with 3D-CRT APBI have reported 5-year local tumour control, late side effects and cosmetic results which were comparable to WBI [11, 12, 15, 16]. Meanwhile, several publications have reported higher late toxicity rates and/or adverse cosmetic results following APBI delivered with 3D-CRT or IMRT [10, 14, 18–21]. However, in these

Table 4 Early and late radiation side effects and cosmetic results

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3–4
<i>Early side effect</i>				
Skin	37 (61.7%)	21 (35%)	2 (3.3%)	0 (0%)
Breast parenchyma	37 (61.7%)	23 (38.3%)	0 (0%)	0 (0%)
Pain	52 (86.7%)	6 (10%)	2 (3.3%)	0 (0%)
<i>Late side effect</i>				
Skin	50 (83.3%)	10 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)
Fibrosis	53 (88.3%)	7 (11.7%)	0 (0%)	0 (0%)
Fat necrosis	57 (95%)	3 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Pain	54 (90%)	6 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Cosmetic result (rated by physicians)</i>		<i>Excellent</i>	<i>Good</i>	<i>Fair</i>
	43 (71.7%)	17 (28.3%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Cosmetic result (rated by patients)</i>		42 (70%)	18 (30%)	0 (0%)

studies, the increased rate of late adverse events was probably due to a large irradiated target volume represented by V95, PTV and/or PTV_EVAL values in the range of 175 to 330 cm³ in contrast to the PTV_EVAL values reported in the range of 70 to 160 cm³ in studies with more favourable cosmetic outcomes (Table 5). In an effort to minimize the treated volume, the authors of the current publication implemented kV image guidance prior to delivery of each radiation fraction. Using IG-IMRT, CTV–PTV margins could be reduced to 5 mm, yielding a limited mean target volume (PTV_EVAL) of 154.3 cm³ and a PTV_EVAL/breast ratio of 0.16. According to the authors' calculations, without image guidance an additional 5 to 10 mm CTV–PTV margin is needed to overcome daily setup errors and positioning uncertainties, thus yielding a 1.5- to 2-fold increase in the treated volume, which probably increases the risk of late radiation side effects. In contrast to some other external beam APBI series, no G2 or higher late toxicity was observed during follow-up in the current study and all patients have experienced good or excellent cosmetic outcome so far [10, 16, 18, 40]. Using the image-guided APBI protocol of the researchers from the Denver Hospital, the average daily positioning inaccuracy during APBI with IG-IMRT was 2, 3 and 4 mm in the lateral, longitudinal and vertical directions, respectively [24]. In the series of Bergom et al. [22], average daily shifts for IG-IMRT APBI were 0.6, –4.6 and 1.7 mm, in the lateral, longitudinal and vertical directions, respectively. Based on these data and the authors' own experience, the previously used 1 cm CTV–PTV margin can safely be reduced to 0.5 cm.

Several studies have confirmed the dosimetric and clinical benefits of whole breast IMRT compared to 3D-CRT [30–32]. However, only a few studies reported experience using IMRT for PBI [19, 20, 22, 24, 27–29]. The results reported by the majority of studies have been satisfactory so far: local tumour control rate was equivalent to that obtained with WBI, the proportion of severe late side effects was acceptable and cosmetic results were excellent [24, 27–29].

In contrast, during the prospective study conducted at the University of Michigan, progressively declining cosmetic results were reported [19, 20]. Although G2 fibrosis occurred in only 3.3% of patients, 26.7% had moderate or poor cosmetic results and, therefore, the trial was stopped prematurely. Upon dosimetric analysis of the treatment plans, it was found that patients experiencing poor cosmetic outcome had a significantly larger PTV (245 vs. 171 cm³) and higher PTV/whole breast volume ratio (0.18 vs. 0.13). Five-year results of the latest prospective randomized study published by the researchers of the Florence University have shown that APBI with IMRT provided local tumour control equivalent to WBI (1.5% local recurrence rate in both arms). Furthermore, early and late side effects and cosmetic results proved to be significantly better with APBI [27]. The 3-year results of the present study are practically identical to the results of the Italian randomized trial (Table 5). In addition to the decreased PTV with image guidance, intensity modulation further improves the dose homogeneity and conformity of external beam APBI treatments. Hopefully, these obvious dosimetric advantages will translate into better clinical results for patients treated with external beam APBI.

Conclusion

IG-IMRT APBI is technically feasible and seems to be a safe adjuvant therapy for patients treated with BCS for selected early-stage breast cancer. Based on the authors' experience, image guidance performed prior to each radiation fraction is necessary for reduction of the irradiated volume in an effort to avoid severe late side effects. According to these 3-year results, APBI using external beam IG-IMRT is well tolerated by patients, early side effects are mild and cosmetic results are excellent to good. Long-term data from ongoing prospective randomized trials are needed

Table 5 Local tumour control, late toxicity and cosmetic results of contemporary external beam accelerated partial breast irradiation studies according to treated volume

Study/Institute	No. of patients	Technique	Fractionation scheme	Median FU (years)	LR (%)	G3 toxicity (%)	Excellent/good cosmesis (%)	Treated volume ^a (cm ³)
RAPID [10, 21]	569	3D-CRT	10 × 3.85 Gy	3	NR	1	71	95; 332
Barcelona [15]	51	3D-CRT	10 × 3.75 Gy	5	0	0	>75	PTV: 255
William Beaumont I [39]	94	3D-CRT	10 × 3.85 Gy	4.2	1.1	4	89	PTV_EVAL: 266
William Beaumont II [16]	192	3D-CRT	10 × 3.4 Gy	4.8	1.6	Fibrosis: 7.5	81	NR
			10 × 3.85 Gy			Telangiectasia: 7.6		
RTOG 0319 [10, 17]	52	3D-CRT	10 × 3.85 Gy	5.3	5.8	5.8	57	PTV_EVAL: 177
Tufts University [18]	60	3D-CRT	10 × 3.85 Gy	1.25	0	8.3	82	PTV_EVAL: 296
New York University [11]	98	3D-CRT	5 × 6 Gy	5.3	1	2	89	PTV_EVAL: 162
Budapest [12]	44	3D-CRT	9 × 4.1 Gy	4.6	2.3	2.3	84	PTV_EVAL: 151
University Michigan [20]	34	IMRT + ABC	10 × 3.85 Gy	5	2.9	6.7	73	PTV: 186
Boston [13]	98	3D-CRT	8 × 4 Gy	5.9	5	NR	NR	NR
Rocky Mountain Cancer Centres [24, 28]	136	IMRT	10 × 3.4 Gy;	4.4	0.7	0	90	NR
Baptist Hospital, Miami [29]	36	IMRT + gating	10 × 3.8 Gy	3.8	3	3	97	PTV: 71
Florence University [25, 27]	260	IMRT	5 × 6 Gy	5	1.5	0	100	150
Present study	60	IG-IMRT	9 × 4.1 Gy	3.25	0	0	100	PTV_EVAL: 154

^a3D-CRT three dimensional conformal radiotherapy, IMRT intensity-modulated radiotherapy, IG image-guided, ABC active breathing control, NR not reported, PTV planning target volume, FU follow-up, PTV_EVAL planning target volume used for plan evaluation, V_x volume receiving x% of the prescribed dose, LR Local recurrence

^aMedian values of reported parameters in original publications

to establish the equivalence of this treatment approach to standard WBI and APBI using multicatheter iBT.

Acknowledgements We acknowledge the contributions of Katalin Lövey MD and Levente Jánváry MD, who previously worked on the trial, treated patients and contributed to follow-up of patients and data collection.

Compliance with ethical guidelines

Conflict of interest N. Mészáros, T. Major, G. Stelczer, Z. Zaka, E. Mózsa, D. Pukancsik, Z. Takács-Nagy, J. Fodor and C. Polgár declare that they have no competing interests.

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

- Fischer B, Anderson S, Bryant J et al (2002) Twenty-year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347:1233–1241
- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al (2002) Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347:1227–1232
- Darby S, McGale P, Correa C et al (2011) Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 378:1707–1716
- Sedlmayer F, Sautter-Bihl ML, Budach W et al (2013) DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer I. *Strahlenther Onkol* 189:825–833
- Krug D (2016) Accelerated partial breast irradiation using interstitial multicatheter brachytherapy: A valid treatment option for breast cancer patients with a low-risk profile? *Strahlenther Onkol* 192:127–129
- Polgar C, Fodor J, Major T et al (2013) Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: Ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol* 108:197–202
- Shah C, Antonucci JV, Wilkinson JB et al (2011) Twelve-year clinical outcomes and patterns of failure with accelerated partial breast irradiation versus whole-breast irradiation: results of a matched-pair analysis. *Radiother Oncol* 100:210–214
- Strnad V, Hildebrandt G, Potter R et al (2011) 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* 80:17–24
- Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G et al (2016) Accelerated partial breast irradiation (APBI) 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: 5-year results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 387:229–238
- Chafe S, Moughan J, McCormick B et al (2013) Late toxicity and patient self-assessment of breast appearance/satisfaction on RTOG 0319: A phase 2 trial of 3-dimensional conformal radiation therapy-accelerated partial breast irradiation following lumpectomy for stages I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86:854–859
- Formenti SC, Hsu H, Fenton-Kerimian M et al (2012) Prone accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery: Five-year results of 100 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:606–611
- Mozsa E, Meszaros N, Major T et al (2014) Accelerated partial breast irradiation with external beam three-dimensional conformal radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 190:444–450
- Pashtan IM, Recht A, Ancukiewicz M et al (2010) External beam accelerated partial-breast irradiation using 32Gy in 8 twice-daily fractions: 5-year results of a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:e271–e277
- Peterson D, Truong PT, Parpia S et al (2015) Predictors of adverse cosmetic outcome in the RAPID trial: An exploratory analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 91:968–976
- Rodriguez N, Sanz X, Dengra J et al (2013) Five-year outcomes, cosmesis, and toxicity with 3-dimensional conformal external beam radiationtherapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87:1051–1057
- Shah C, Wilkinson JB, Lanni T et al (2013) Five-year outcomes and toxicities using 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Clin Breast Cancer* 13:206–211
- Vicini F, Winter K, Wong J et al (2010) 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* 77:1120–1127
- Hepel JT, Tokita M, MacAusland SG et al (2009) Toxicity of three-dimensional conformal radiotherapy for accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75:1290–1296
- Jagsi R, Ben-David MA, Moran JM et al (2010) Unacceptable cosmesis in a protocol investigating intensity-modulated radiotherapy with active breathing control for accelerated partial-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:71–78
- Liss AL, Ben-David MA, Jagsi R et al (2014) Decline of cosmetic outcomes following accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiation therapy: Results of a single-institution prospective clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89:96–102
- Olivotto IA, Whelan TJ, Parpia S et al (2013) 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* 31:4038–4045
- Bergom C, Prior P, Kainz K et al (2013) A phase I/II study piloting accelerated partial breast irradiation using CT-guided intensity modulated radiation therapy in the prone position. *Radiother Oncol* 108:215–219
- Jozsef G, DeWynghaert JK, Becker SJ et al (2011) Prospective study of cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy for prone accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:568–574
- Leonard CE, Tallhamer M, Johnson T et al (2010) Clinical experience with image-guided radiotherapy in an accelerated partial breast intensity-modulated radiotherapy protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:528–534
- Meattini I, Marrazzo L, Zani M et al (2015) Four-dimensional computed tomography in accelerated partial breast irradiation planning: single series from a phase III trial. *Radiol Med* 120:1078–1082
- Yang DS, Yoon WS, Chung SY et al (2013) Set-up uncertainty during breast radiotherapy—image guided radiotherapy for patients with initial extensive variation. *Strahlenther Onkol* 189:315–320
- Livi L, Meattini I, Marrazzo L et al (2015) 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* 51:451–463

28. Lei RY, Leonard CE, Howell KT et al (2013) Four-year clinical update from a prospective trial of accelerated partial breast intensity-modulated therapy (APBIMRT). *Breast Cancer Res Treat* 140:119–133
29. Lewin AA, Derhagopian R, Saigal K et al (2012) Accelerated partial breast irradiation is safe and effective using intensity-modulated radiation therapy in selected early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:2104–2110
30. Harsolia A, Kestin L, Grills I et al (2007) Intensity-modulated radiotherapy results in significant decrease in clinical toxicities compared with conventional wedge-based breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:1375–1380
31. Mukesh MB, Barnett GC, Wilkinson JS et al (2013) Randomized controlled trial of intensity-modulated radiotherapy for early breast cancer: 5-year results confirm superior overall cosmesis. *J Clin Oncol* 31:4488–4495
32. Pignol JP, Olivotto I, Rakovitch E et al (2008) A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol* 26:2085–2092
33. Landis DM, Luo W, Song J et al (2007) Variability among breast radiation oncologists in delineation of the postsurgical lumpectomy cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:1299–1308
34. Cox JD, Stetz J, Pajak TF (1995) Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31:1341–1346
35. Harris J, Levine M, Svensson G et al (1979) Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stage I and II carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5:257–261
36. Lövey K, Fodor J, Major T et al (2007) Fat necrosis after partial-breast irradiation with brachytherapy or electron irradiation versus standard whole-breast radiotherapy – 4-year results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:724–731
37. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M et al (2014) 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* 383:603–613
38. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P et al (2013) Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 14:1269–1277
39. Hille-Betz U, Vaske B, Bremer M et al (2016) Late radiation side effects, cosmetic outcomes and pain in breast cancer patients after breast-conserving surgery and three-dimensional conformal radiotherapy: risk-modifying factors. *Strahlenther Onkol* 192:8–16
40. Chen PY, Wallace M, Mitchell C et al (2010) 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* 76:991–997

Strahlenther Onkol 2014 · 190:444–450
DOI 10.1007/s00066-014-0633-1
Received: 3 February 2014
Accepted: 5 February 2014
Published online: 12 March 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Emöke Mózsa^{1,3} · Norbert Mészáros¹ · Tibor Major¹ · Georgina Fröhlich¹ ·
Gábor Stelczer¹ · Zoltán Sulyok² · János Fodor¹ · Csaba Polgár¹

¹Centre of Radiotherapy, National Institute of Oncology, Budapest, Hungary

²Centre of Surgery, National Institute of Oncology, Budapest, Hungary

³Department of Radiooncology and Radiotherapy, Landesklinikum Wiener Neustadt,
Wiener Neustadt, Austria

Accelerated partial breast irradiation with external beam three-dimensional conformal radiotherapy

Five-year results of a prospective phase II clinical study

Breast-conserving surgery (BCS) followed by whole-breast irradiation (WBI) was the standard of care for the treatment of early-stage breast carcinoma for decades [8, 35]. However, in the last few years accelerated partial breast irradiation (APBI) has been gradually accepted as an alternative radiotherapy (RT) option, at least for the treatment of selected low-risk breast cancer patients [23, 27, 29, 31]. The first phase II and III clinical studies demonstrating the efficacy and safety of APBI mainly used multicatheter brachytherapy implants [13, 22, 24, 28, 33]. Later, noninvasive external beam RT techniques were also implemented to deliver APBI [3–6, 9, 11, 12, 16–20, 30, 36]. However, mature results (beyond 5 years) have been reported mainly with interstitial brachytherapy [23, 27, 29, 31]. To date, only three groups reported their 5-year results using three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) APBI [9, 20, 30].

To test the safety and efficacy of external beam RT for the delivery of APBI, we initiated a sequential prospective phase II clinical trial in 2006. In the first sequence of this study, 3D-CRT was used to deliver APBI, while in the second part image-guided intensity modulated radiotherapy (IGRT/IMRT) was implemented. In this

manuscript, we report the 5-year results of patients treated with 3D-CRT in the first part of this phase II study.

Patients and methods

Study design

The study was designed as a single-arm, sequential, phase II clinical study to test the feasibility, safety, and efficacy of external beam APBI. In the first part of the study, APBI was delivered by 3D-CRT, while in the second part IGRT/IMRT was used. The accrual goal was 90 patients total—45 patients both with 3D-CRT and IGRT/IMRT. Primary end-points were late radiation side effects at 5 years. Secondary endpoints included early side effects, quality of life, cosmetic results, local tumor control, regional tumor control, disease-free survival, and overall and cancer-specific survival. According to our primary hypothesis, we considered that APBI with 3D-CRT or IGRT/IMRT will cause less or (at worst) an equal rate of severe (\geq grade 3) late radiation side effects compared with conventional WBI. We did not consider a higher rate of early and midterm radiation side effects after APBI, and, therefore, early stopping

rules were not defined. According to the primary endpoints, the first analysis was planned at 5-year median follow-up for the patient subgroup treated in the first part of the study.

Eligibility criteria, patient and tumor characteristics

Overall, 45 patients were enrolled in the first part of the study between December 2006 and February 2011. One patient was registered twice; therefore, the final study population consisted of 44 consecutive patients with invasive, early-stage breast cancer who were prospectively treated with external beam 3D-CRT after BCS. During surgery, the boundaries of the excision cavity were marked with titanium clips. Sentinel lymph node biopsy was performed for 40 patients (90.1%), and four women (9.9%) underwent level I-II axillary dissection.

Patients were eligible for 3D-CRT APBI if they met all of the following criteria: ECOG performance status = 0–1; life expectancy \geq 5 years; unifocal invasive tumor; primary tumor size at final pathology \leq 30 mm; microscopically clear inked surgical margins of at least 2 mm; pN0 axillary status (proved by negative sentinel

Table 1 Patient and tumor characteristics	
Characteristics^a	
Mean age (years)	62.6
Range	47–77
Age groups (years)	No. (%)
≤ 40	0 (0)
41–50	4 (9.1)
51–60	12 (27.3)
61–70	20 (45.4)
> 70	8 (18.2)
Postmenopausal	40 (90.9)
Pathological tumor size (mm)	
≤ 5	1 (2.3)
> 5 but ≤ 10	16 (36.3)
> 10 but ≤ 20	23 (52.3)
> 20 but ≤ 30	4 (9.1)
Median	12
Pathological nodal status	
pNO (SLNB)	40 (90.9)
pNO (ALND)	4 (9.1)
Free surgical margins (mm)	
≥ 2–5	13 (29.6)
> 5–10	28 (63.6)
> 10	3 (6.8)
Histologic type	
Ductal invasive	40 (91)
Lobular invasive	2 (4.5)
Papillary invasive	2 (4.5)
Histologic grade	
1	25 (56.8)
2	13 (29.6)
3	6 (13.6)
Hormone receptor status	
ER + PR +	41 (93.1)
ER + PR –	1 (2.3)
ER – PR +	1 (2.3)
ER – PR –	1 (2.3)
Breast cup size	
A	1 (2.3)
B	24 (54.5)
C	14 (31.8)
D, D +	5 (11.4)
Laterality	
Left	20 (45.5)
Right	24 (54.4)
Tumor location (quadrant)	
Upper-outer	23 (52.3)
Upper-inner	9 (20.4)
Lower-outer	5 (11.4)
Lower-inner	3 (6.8)
Central	4 (9.1)
ER estrogen receptor, PR progesterone receptor, ALND axillary lymph node dissection, SLNB sentinel lymph node biopsy	
^a Data are n (%)	

Table 2 Dose–volume constraints and registered dosimetric parameters of 3D-CRT APBI

	Dose–volume constraints	Registered dosimetric parameters
PTV parameters		PTV: V100, V95, V90, D _{min} , D _{max} CTV: V100, V95, V90, D _{min} , D _{max}
PTV coverage	V95 _{PTV,EVAL} = 100 %	
OAR parameters		
Ipsilateral breast	V100 _{breast} ≤ 35 % and V50 _{breast} ≤ 60 %	V100, V50
Ipsi- and contralateral lung	V30 _{lung} ≤ 20 %	Mean lung dose (MLD), V10, V30, D10, D20, D _{1/3}
Heart (right-sided tumor)	V15 _{heart} ≤ 10 %	Mean heart dose (MHD), V5, V15, D5, D10
Heart (left-sided tumor)	V5 _{heart} ≤ V5 _{tang}	
3D-CRT three-dimensional conformal radiotherapy, APBI accelerated partial breast irradiation, PTV planning target volume, OAR organ at risk, PTV _{EVAL} planning target volume used for plan evaluation = PTV restricted 5 mm beneath the skin surface and at the chest wall/lung interface, D _{min} minimum dose, D _{max} maximum dose V100 _{breast} ≤ 35 %: not more than 35 % of the ipsilateral breast should be covered by the prescribed dose; V50 _{breast} ≤ 60 %: not more than 60 % of the ipsilateral breast should be covered by the 50 % isodose line; V30 _{lung} ≤ 20 %: not more than 20 % of the ipsilateral lung should be covered by the 30 % isodose line; V15 _{heart} ≤ 10 %: not more than 10 % of the heart should be covered by the 15 % isodose line; V5 _{heart} ≤ V5 _{tang} : volume of the heart receiving 5 % of the prescribed dose should not exceed the volume received from conventional tangential whole-breast irradiation		

lymph nodes retrieved by axillary dissection); and excision cavity visible on planning computer tomography (CT) marked with titanium clips. Exclusion criteria included: multifocal tumor; pure ductal or lobular carcinoma in situ (pTis); invasive tumors with the presence of an extensive intraductal component (EIC); lymphovascular invasion (LVI); Paget disease of the nipple; bilateral breast cancer; pregnancy or lactation; other illness accompanied by increased radiosensitivity; prior history of breast cancer; prior history of other malignant disease within 5 years (excluding in situ cervical cancer and basaloma or in situ squamous cell carcinoma of the skin); psychiatric disorder preventing the cooperation of the patient. The patient and tumor characteristics are listed in □ Table 1.

The study protocol was evaluated and accepted by the institutional and national ethics committees, and all patients provided written informed consent before enrolment.

Treatment planning and delivery

A preplanning CT was performed in supine position before enrolment. Only patients with visible surgical clips and identifiable excision cavity with a cavity visibility score (CVS) of 3–5 were eligible for the

study [15]. Patients with a CVS of 1 and 2 were excluded from the study and treated with conventional WBI. Eligible patients underwent a second planning CT with 3-mm slice thickness in supine position using a standard breast board. No special immobilization technique (e.g., thermoplastic or alpha-cradle body fixation) was used. CT imaging started at the level of the mandible and extended below the inframammary fold, to include both entire lungs. The craniocaudal and mediolateral borders of the affected breast were marked with a radiopaque wire. An orthogonal laser alignment was used to identify the reference plane (usually in the midplane of the breast). On the reference plane, four radiopaque markers were placed on the skin: two in the midline of the sternum and two bilaterally on the midaxillary lines. At the end of the planning CT, the four markers were replaced with permanent tattoos, used later as landmarks for daily treatment set-up and positioning. The excision cavity, ipsi- and contralateral breasts, the heart, and both lungs were contoured slice by slice.

The excision cavity, identified as the area of visible architectural distortion and surgical clips, defined the so-called gross tumor volume (GTV). The clinical target volume (CTV) was created as an ex-

Abstract · Zusammenfassung

Strahlenther Onkol 2014 · 190:444–450 DOI 10.1007/s00066-014-0633-1
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

E. Mózsa · N. Mészáros · T. Major · G. Fröhlich · G. Stelczer · Z. Sulyok · J. Fodor · C. Polgár

Accelerated partial breast irradiation with external beam three-dimensional conformal radiotherapy. Five-year results of a prospective phase II clinical study

Abstract

Purpose. The aim of this study was to report the 5-year results of accelerated partial breast irradiation (APBI) using external beam three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT).

Patients and methods. Between 2006 and 2011, 44 patients with low-risk, stage I-II breast cancer underwent breast-conserving surgery. Postoperative APBI was given by means of 3D-CRT using three to five non-coplanar fields. The total dose of APBI was 36.9 Gy (nine fractions of 4.1 Gy b.i.d.). The mean follow-up time was 58.2 months for surviving patients. Survival results, side effects, and cosmetic results were assessed.

Results. One (2.3%) local recurrence was observed, for a 5-year actuarial rate of 3.7%. Neither regional nor distant failure was observed. Two patients died of internal disease. The 5-year disease-free, cancer-specific, and overall survival rates were 96.3, 100, and 95.1%, respectively. Acute side effects included grade 1 (G1) erythema in 75%, G1 parenchymal induration in 46%, and G1 pain in 46% of patients. No G2 or higher acute side effect occurred. Late side effects included G1, G2, and G3 fibrosis in 44, 7, and 2% of patients, respectively. G1 skin pigmentation in 12%, and G1 pain in 2%. Asymptomatic fat necrosis occurred in 14%. Cosmetic results

were rated excellent or good in 86% of cases by the patients themselves and 84% by the physicians.

Conclusions. The 5-year local tumor control, toxicity profile, and cosmetic results of APBI delivered with external beam 3D-CRT are encouraging and comparable to other APBI series.

Keywords

Breast cancer · Accelerated partial breast irradiation · Three-dimensional conformal radiotherapy · Phase II clinical trial · Tumor control

Akzelerierte perkutane dreidimensionale konformale Teilbrustbestrahlung. 5-Jahres-Ergebnisse einer prospektiven Phase-II-Studie

Zusammenfassung

Ziel. Evaluation der 5-Jahres-Ergebnisse bezüglich Überleben, Tumorkontrolle, Nebenwirkungen und Kosmetik nach Teilbrustbestrahlung (APBI) mittels 3-D-konformer, akzelerierter Radiotherapie (3D-CRT).

Patienten und Methoden. Zwischen 2006 und 2011 wurden 44 Patienten mit Brustkrebs im Stadium I-II und niedrigem Risikoprofil brusterhaltend operiert. Die adjuvante, 3-D-konforme APBI wurde mittels 3–5 nonkoplanarer Feldern durchgeführt. Die Gesamtdosis betrug 36,9 Gy bei 9-mal 4,1 Gy b.i.d.. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 58,2 Monaten wurden die Überlebensrate, die Tumorkontrolle, die Nebenwirkungen und die Kosmetik evaluiert.

Ergebnisse. Lediglich ein Lokalrezidiv wurde nachgewiesen (2,3%) bei einer statistischen

5-Jahres-Rate von 3,7%. Keine weiteren lokoregionären Rezidive oder Fernmetastasen wurden beobachtet. Es verstarben 2 Patientinnen aufgrund internistischer Erkrankungen. Das krankheitsfreie-, tumorspezifische- und 5-Jahres-Gesamtüberleben war 96,3, 100 und 95,1%. Es wurden lediglich Grad-1 Akutnebenwirkungen beobachtet: Erythem in 75%, parenchymale Induration in 46% und Schmerzen in 46%, jedoch keine höhergradigen Akuttoxizitäten. An chronischen Nebenwirkungen Grad-1 wurden Hyperpigmentation in 12%, Schmerzen in 2% und Fibrosen in 44% diagnostiziert. Letztere entwickelte sich auch höhergradig (Grad 2 in 7%, Grad 3 in 2%). Asymptomatische Fettnekrosen traten in 14% auf. Die Kosmetik wurde von 86% der

Patientinnen als ausgezeichnet/gut beurteilt, von den Ärzten in 84%.

Schlussfolgerung. Die lokale Kontrolle nach 5 Jahren, die Toxizität und die Kosmetik nach APBI mittels 3-D-konformer Radiotherapie ist ermutigend und unsere Beobachtung entspricht den Daten anderer APBI-Veröffentlichungen.

Schlüsselwörter

Brustkrebs · Akzelerierte Teilbrustbestrahlung · Dreidimensionale konformale Radiotherapie · Klinische Phase-II-Studie · Tumorkontrolle

pansion of the GTV with 2 cm in six directions (e.g., cranially, caudally, anteriorly, posteriorly, laterally, and medially) minus the actual free microscopical surgical margin in each direction. In the case of free surgical margins greater than 15 mm, a uniform margin of 5 mm was added to the GTV. The CTV expansion was limited to 5 mm beneath the skin surface and at the breast parenchyma/pectoral muscle interface. To compensate for daily set-up errors and breathing motion, the planning target volume (PTV) was created by

the addition of a uniform 5-mm margin to the CTV. For dosimetric reporting, the PTV_EVAL was generated from the PTV according to the suggestions of Vicini et al [36], limiting the PTV to exclude the first 5 mm tissue under the skin and any lung tissue.

Treatment was delivered using three to five isocentric, irregular, non-coplanar photon fields. IMRT was not allowed in this phase of the study. The accepted treatment plan in each case was based on a dose–volume histogram (DVH) analysis

of the PTV_EVAL and organs at risk. The predefined dose–volume and dose homogeneity constraints and registered dosimetric parameters of 3D-CRT APBI are summarized in □ Table 2.

The dose was prescribed and normalized to the ICRU point (isocenter; 100%). A total dose of 36.9 Gy in nine fractions was delivered over 5 days (from Monday to Friday). A single fraction was given on the first day, followed by a twice-a-day fractionation separated by at least 6 h on the following 4 days. Daily set-up repro-

Table 3 Incidence of first events	
Event	Study population (n=44)
Local recurrence	1 (2.3 %)
TR/MM	1 (2.3 %)
EBF	0 (0 %)
Regional recurrence	0 (0 %)
Distant metastasis	0 (0 %)
Any first relapse ^a	1 (2.3 %)
Contralateral breast cancer	0 (0 %)
Second primary malignancy	2 (4.5 %)
Non-breast cancer death	2 (4.5 %)

TR/MM true recurrence/marginal miss, EBF elsewhere breast failure
^aAny first relapse = local, regional, or distant failure, whichever came first

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3–4
Early side effect				
Skin	11 (25 %)	33 (75 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Breast parenchyma	24 (54.5 %)	20 (45.5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Pain	24 (54.5 %)	20 (45.5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Late side effect^a				
Skin	38 (88.4 %)	5 (11.6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Fibrosis	20 (46.5 %)	19 (44.2 %)	3 (7 %)	1 (2.3 %)
Fat necrosis	37 (86 %)	6 (14 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Pain	42 (97.7 %)	1 (2.3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Cosmetic result^a (rated by physicians)		Excellent	Good	Fair
		13 (30.2 %)	23 (53.5 %)	7 (16.3 %)
Cosmetic result^a (rated by patients)		14 (32.6 %)	23 (53.5 %)	6 (13.9 %)
		14 (32.6 %)	23 (53.5 %)	6 (13.9 %)
^a Data on late side effects and cosmetic results were not available for 1 patient (2.3 %), who was lost after a follow-up of 4 months due to non-breast cancer death				

ducibility was controlled by portal images taken before the first, second, fifth, and eighth fractions.

RT was started within 12 weeks of surgery, if no chemotherapy was given. If chemotherapy was given before RT, it was recommended to start APBI 3–4 weeks after the last cycle of chemotherapy. Of the 44 women, only one (2.3 %) did not receive any adjuvant systemic therapy. Only three patients (6.8 %) received three to four cycles of anthracycline-based chemotherapy. Hormone therapy was administered to 42 patients (95.5 %), which consisted of aromatase inhibitors in 32 patients (72.7 %) or tamoxifen in ten women (22.7 %) with goserelin acetate in four cases (9.1 %).

Follow-up and statistical analysis

The mean and median follow-up for all patients and surviving patients was 56.7 and 55 months (range: 4–88 months) and 58.2 and 55 months (range: 37–88 months), respectively. Patients were seen first 7–14 days after the last fraction of APBI, then every 3 months in the first 2 years and every 6 months thereafter. Ipsilateral mammography and breast ultrasound were performed every 6 months in the first 2 years and annually thereafter. In case of inconclusive mammography and ultrasound findings, breast magnetic resonance imaging (MRI) and/or core-needle biopsy of suspicious lesions was performed to differentiate between local recurrence (LR) and localized fibrosis or fat

necrosis. LR was defined as any detection of cancer in the treated breast, proved by histological examination. An elsewhere breast failure (EBF) was defined as ipsilateral LR detected at least 2 cm from the surgical clips. Additional abdominal ultrasound and chest X-ray examinations and blood tests were performed annually. The cosmetic results and late side effects were prospectively followed up and documented for all patients. Digital photographs were taken before RT, 7–14 days after RT, at the 3-, 6-, and 12-month follow-up, and annually thereafter. The cosmetic results were assessed by the treating radiation oncologist using the Harvard criteria [10]. Patients were also asked to score their cosmetic results with a similar four-scale system (e.g., excellent, good, fair, or poor). Early and late side effects and fibrosis were scored with the Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC) early and late radiation morbidity scoring schemes [7]. All available follow-up mammography films were carefully reviewed for asymptomatic fat necrosis (i.e., oil cysts and/or coarse calcifications).

All time intervals were calculated from the date of surgery. The actuarial rates of local recurrence-free survival (LRFS), disease-free survival (DFS), and overall survival (OS) were calculated using the Kaplan–Meier method [14]. The SOLO software (Department of Biometrics, Uni-

versity of California, Los Angeles, Calif., USA) was used for statistical analyses.

Results

Treatment plan evaluation

All treatment plans met the predefined study specific dose constraints for PTV coverage and dose homogeneity, and all patients received the planned nine fractions of 3D-CRT. No protocol violation occurred. Three-, four-, and five-field beam arrangements were used in three (7 %), 16 (36 %), and 25 (57 %) cases, respectively. The mean volume of PTV_EVAL was 150.9 cm³ (range: 42.0–460.7 cm³), yielding a mean PTV_EVAL/total breast volume of 18 % (range: 5–37 %). Mean coverage by the 95 % isodose lines of the CTV (V95_{CTV}) and PTV_EVAL (V95_{PTV_EVAL}) was 100 % (range: 96–100 %) and 99 % (range: 95–100 %), respectively. The mean dose covering at least 90 % of the PTV_EVAL (D90) was 98 % of the prescribed dose. Mean maximum dose (D_{max}) to the breast was 106 % (range: 102–112 %). The mean heart dose and V_{5heart} was 4.4 % (range: 0.5–15.3 %) and 17.1 % (range: 0–46 %) for left-sided, and 1.2 % (range: 0–3.7 %) and 2.3 % (range: 0–16 %) for right-sided lesions, respectively. The mean ipsilateral lung dose and V_{10lung} was 7.7 % (range: 1.5–19 %) and 19.7 % (range: 2–58 %), respectively. The mean volume of the contralateral

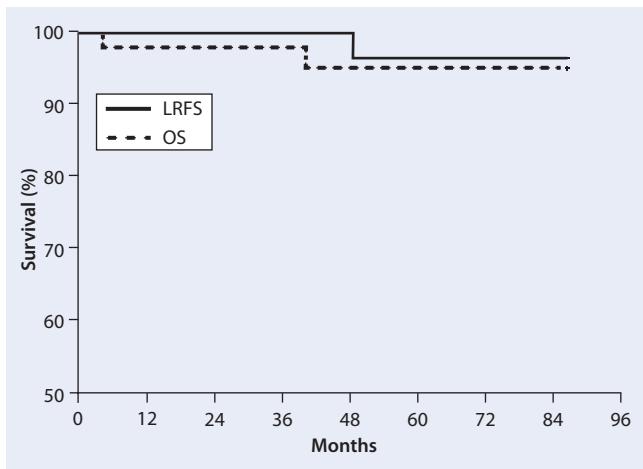


Fig. 1 ▲ Time to local recurrence and death from any cause by Kaplan-Meier estimates. Solid line local recurrence-free survival (LRFS), dotted line overall survival (OS). 5-year LRFS=96.3%, 5-year OS=95.1%

breast receiving 5% of the prescribed dose was 4.4% (range: 0–30%).

Treatment outcome

Overall, only one patient (2.3%) developed ipsilateral breast failure 48 months after BCS, which occurred as an impalpable marginal miss detected on a follow-up mammography film within 15 mm from the surgical clips. The patient refused second BCS, therefore underwent salvage mastectomy. Neither regional nodal failure nor distant metastasis occurred during the follow-up period. The crude rates of first events are summarized in □ Table 3. One patient died of intercurrent disease 4 months after surgery. Another woman died of myelodysplastic syndrome at the 40-month follow-up. At the last follow-up, all other patients were alive and free of disease. The 5-year actuarial rate of LR, DFS, CSS, and OS was 3.7, 96.3, 100, and 95.1%, respectively (□ Fig. 1).

Early and late side effects and cosmetic results

Early and late side effects and cosmetic results are listed in □ Table 4. No grade 2 or higher acute side effect occurred. Only a single case (2.3%) of severe late side effect (grade 3 fibrosis) was detected. Asymptomatic fat necrosis occurred in six women (14%). Cosmetic results were rated excellent or good in 86% of cases by the patients themselves and 84% by the physicians.

file, and cosmetic results of APBI delivered with external beam 3D-CRT are encouraging and comparable to other APBI series using multicatheter brachytherapy or external beam techniques.

Based on recent publications, concern has been raised regarding the potential toxicity and impaired cosmetic results after 3D-CRT APBI [11, 12, 17, 19]. Investigators from Tufts University reported an 8.3% rate of grade 3–4 subcutaneous fibrosis at a median follow-up of 15 months after 38.5 Gy 3D-CRT delivered in ten fractions [11]. In a later report from the same group, a similar rate (7.5%) of grade 3–4 fibrosis was observed at a longer median follow-up of 32 months [12]. Shah et al. [30] also reported a relatively high rate (7.5%) of grade 3 fibrosis at 5 years. However, it should be noted that the mean volume of PTV_EVAL was significantly larger in these series (296 cm^3 at Tufts University and 268 cm^3 at the William Beaumont Hospital) compared with our study (151 cm^3) and the New York University experience (201 cm^3) reporting lower grade 3 subcutaneous toxicity rates of 2.3 and 2%, respectively [9, 17, 30]. Based on these data, we assume that the volume effect is of concern if one considers an accelerated hypofractionated regimen for the treatment of early-stage breast cancer patients.

Furthermore, it is suggested that the recently published interim cosmetic and toxicity results from the RAPID trial will facilitate further discussion on the possible disadvantages of external beam APBI techniques [19]. In this multicenter randomized study, 2,135 women were assigned to 3D-CRT APBI or standard WBI. Adverse cosmesis at 3 years was significantly increased among patients treated with APBI compared with WBI as assessed by patients (26 vs. 18%) or by physicians reviewing digital photographs (35 vs. 17%), and late radiation toxicity was also increased after APBI (66 vs. 46%). Unfortunately, detailed dosimetric data were not reported by the authors. Taking into account these results, further improvement of teletherapy techniques including the implementation of IMRT and IGRT for the delivery of APBI is needed to increase dose homogeneity and decrease the volume to be treated [21, 37]. In the second phase of our prospective trial, we

Discussion

Although some concerns still remain about the premature integration of partial breast irradiation into routine clinical practice, the concept of APBI has been more or less accepted in the last decade both by radiation oncologists and breast cancer patients [1, 2, 23, 27, 29, 31]. However, the debate on the pros and cons of the available techniques for delivering APBI seems to be ongoing and intensifying periodically [2, 11, 12, 17, 19, 25–27, 32, 34].

The main advantages of multicatheter brachytherapy include the long-term experience accumulated from multiple prospective clinical trials, and its flexibility in individual conformal dose shaping [1, 13, 22, 24, 28, 30, 31, 33, 34]. However, to overcome the existing barriers of the widespread use of interstitial brachytherapy, several alternative RT methods have been implemented to deliver APBI including new brachytherapy devices, intraoperative RT, and different external beam techniques [1].

The first external beam APBI studies were initiated in 2000 in the USA and utilized 3D-CRT for the delivery of APBI [6, 9, 30]. Later, more sophisticated external beam RT techniques (e.g., IMRT, IGRT, and gated RT) were implemented successfully [16, 18]. However, to date, only three groups published their 5-year results with 3D-CRT reporting LR rates in the range of 0–5% with excellent or good cosmesis in 81–89% of cases [9, 20, 30] (□ Table 5). To our knowledge, this report represents the first European clinical study proving that 5-year local tumor control, toxicity pro-

Table 5 Results of contemporary APBI studies using external beam radiotherapy techniques (with a minimum follow-up of 3 years)

Study/Institute	Patient no.	Technique	Fractionation scheme	Median FUP (years)	Crude LR (%)	5-year actuarial LR (%)	G3 toxicity (%)	Excellent/good cosmesis (%)
Dana Farber/Harvard Cancer Center [20]	98	3D CRT; IMRT	8×4 Gy	5.9	5.1	5	NR	NR
New York University [9]	98	3D CRT	5×6 Gy	5.3	1	1	2	89
WBH [30]	192	3D CRT	10×3.4 Gy; 10×3.85 Gy	4.8	1.6	0	15.1 ^a	81
RTOG 0319 [5, 36]	52	3D CRT	10×3.85 Gy	4.5	5.8	6 ^b	5.8	57 (at 3 years)
Rocky Mountain Cancer Centers [16]	136	IMRT	10×3.4 Gy; 10×3.85 Gy	4.4	0.7	0.7 ^b	0	90
WBH [6]	94	3D CRT	10×3.4 Gy; 10×3.85 Gy	4.2	1.1	1.1 ^b	4.3	89
Baptist Hospital, Miami [18]	36	IMRT + gating	10×3.8 Gy	3.8	2.8	NR	0	97
Canadian Phase II [3]	104	3D CRT	10×3.5 Gy; 10×3.6 Gy; 10×3.85 Gy	3.1	1	NR	1	82
Present study	44	3D CRT	9×4.1 Gy	4.6	2.3	3.7	2.3	84

APBI accelerated partial breast irradiation, FUP follow-up period, 3D CRT three-dimensional conformal radiotherapy, IMRT intensity-modulated radiotherapy, LR local recurrence, RTOG Radiation Therapy Oncology Group, WBH William Beaumont Hospital, NR not reported

^aAt the 5-year follow-up, 6 out of 80 patients (7.5%) and 6 out of 79 patients (7.6%) developed grade 3 (G3) fibrosis and telangiectasias, respectively

^bThe 4-year actuarial rate

plan to explore the possible advantages of IMRT and IGRT over 3D-CRT APBI.

Conclusions

The 5-year local tumor control, toxicity profile, and cosmetic results of APBI delivered with external beam 3D-CRT are encouraging and comparable to other APBI series using multicatheter brachytherapy. The implementation of modern teletherapy techniques including IMRT and IGRT may help to improve further the results of external beam APBI. Long-term data from ongoing prospective randomized trials are needed to establish the equivalence of this treatment approach to standard WBI.

Corresponding address

Prof. C. Polgár, M.D., Ph.D.

Centre of Radiotherapy
National Institute of Oncology
Ráth György u. 7-9, 1122 Budapest
polgar@oncol.hu

Acknowledgments. The trial was registered at ClinicalTrials.gov with an Identifier number of NCT02003560. We acknowledge the contributions of Katalin Lövey MD and Levente Jánváry MD, who previously worked on the trial, treated patients, and contributed to follow-up of patients and data collection.

Compliance with ethical guidelines

Conflict of interest. E. Mózsa, N. Mészáros, T. Major, G. Fröhlich, G. Stelczer, Z. Sulyok, J. Fodor, and C. Polgár state that there are no conflicts of interest.

References

- Barry M, Ho A, Morrow M (2013) The evolving role of partial breast irradiation in early-stage breast cancer. Ann Surg Oncol 20:2534–2540
- Bartelink H, Bourgier C, Elkhuzien P (2012) Has partial breast irradiation by IORT or brachytherapy been prematurely introduced into the clinic? Radiat Oncol 104:139–142
- Berrang TS, Olivotto I, Kim DH et al (2011) Three-year outcomes of a Canadian multicenter study of accelerated partial breast irradiation using conformal radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81:1220–1227
- Bourgier C, Acevedo-Henao C, Dunant A et al (2012) Higher toxicity with 42 Gy in 10 fractions as a total dose for 3D-conformal accelerated partial breast irradiation: results from a dose escalation phase II trial. Radiat Oncol 7:141. doi:10.1186/1748-717X-7-141
- Chafe S, Moughan J, McCormick B et al (2013) Late toxicity and patient self-assessment of breast appearance/satisfaction on RTOG 0319: a phase 2 trial of 3-dimensional conformal radiation therapy-accelerated partial breast irradiation following lumpectomy for stages I and II breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 86:854–859
- Chen PY, Wallace M, Mitchell C et al (2009) 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 76:1–7
- Harris J, Levine M, Svensson G et al (1979) Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stage I and II carcinoma of the breast. Int J Radiat Oncol Biol Phys 5:257–261
- Hepel JT, Tokita M, MacAusland SG et al (2009) Toxicity of three-dimensional conformal radiotherapy for accelerated partial breast irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 75:1290–1296
- Jagsi R, Ben-David MA, Moran JM et al (2010) Unacceptable cosmesis in a protocol investigating intensity-modulated radiotherapy with active breathing control for accelerated partial-breast irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76:71–78
- Johansson B, Karlsson L, Liljegren G et al (2009) 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. Radiat Oncol 90:30–35
- Kaplan EL, Meier P (1958) Non-parametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 53:457–481
- Landis DM, Luo W, Song J et al (2007) Variability among breast radiation oncologists in delineation of the postsurgical lumpectomy cavity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67:1299–1308
- Lei RY, Leonard CE, Howell CE et al (2013) Four-year clinical update from a prospective trial of accelerated breast intensity-modulated radiotherapy (APBIMRT). Breast Cancer Res Treat 140:119–133

17. Leonard KL, Hepel JT, Hiatt JR et al (2013) The effect of dose-volume parameters and interfraction interval on cosmetic outcome and toxicity after 3-dimensional conformal accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85:623–629
18. Lewin AA, Derhagopian R, Saigal K et al (2012) Accelerated partial breast irradiation is safe and effective using intensity-modulated radiation therapy in selected early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:2104–2110
19. Olivotto IA, Whelan TJ, Parpia S et al (2013) 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* 31:4038–4045
20. Pashtan IM, Recht A, Ancukiewicz M et al (2012) External beam accelerated partial-breast irradiation using 32 Gy in 8 twice-daily fractions: 5-year results of a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:e271–e277
21. Pasler M, Georg D, Bartelt S et al (2013) Node-positive left-sided breast cancer: does VMAT improve treatment plan quality with respect to IMRT? *Strahlenther Onkol* 189:380–386
22. Polgar C, Major T, Fodor J et al (2010) Accelerated partial-breast irradiation using high-dose-rate interstitial brachytherapy: 12-year update of a prospective clinical study. *Radiother Oncol* 94:274–279
23. Polgar C, Van Limbergen EV, Pötter R et al (2010) 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* 94:264–273
24. Polgar C, Fodor J, Major T et al (2013) Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: Ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol* 108:197–202
25. Presley CJ, Soulou PR, Herrin J et al (2012) Patterns of use and short-term complications of breast brachytherapy in the national Medicare population from 2008–2009. *J Clin Oncol* 30:4302–4307
26. Rosenkranz KM, Tsui E, McCabe EB et al (2013) Increased rates of long-term complications after MammoSite brachytherapy compared to whole breast radiation therapy. *J Am Coll Surg* 217:497–502
27. Sedlmayer F, Sautter-Bihl ML, Budach W et al (2013) DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer I. *Strahlenther Onkol* 189:825–833
28. Shah C, Antonucci JV, Wilkinson JB et al (2011) Twelve-year clinical outcomes and patterns of failure with accelerated partial breast irradiation versus whole-breast irradiation: results of a matched-pair analysis. *Radiother Oncol* 100:210–214
29. Shah S, Vicini F, Wazer DE et al (2013) The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial breast irradiation. *Brachytherapy* 12:267–277
30. Shah C, Wilkinson JB, Lanni T et al (2013) Five-year outcomes and toxicities using 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Clin Breast Cancer* 13:206–211
31. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA et al (2009) Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74:987–1001
32. Smith GL, Xu Y, Buchholz TA et al (2012) Association between treatment with brachytherapy vs whole-breast irradiation and subsequent mastectomy, complications, and survival among older women with invasive breast cancer. *JAMA* 307:1827–1837
33. Strnad V, Hildebrandt G, Pötter R et al (2010) 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* 10:1016–1020
34. Todor D, Becker S, Orton CG (2013) Brachytherapy is better than external beam therapy for partial breast irradiation—Point/Counterpoint. *Med Phys*. <http://dx.doi.org/10.1118/1.4798227>
35. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al (2002) Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New Engl J Med* 347:1227–1232
36. Vicini F, Winter K, Wong J et al (2010) 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* 77:1120–1127
37. Yang DS, Yoon WS, Chung SY et al (2013) Set-up uncertainty during breast radiotherapy—Image-guided radiotherapy for patients with initial extensive variation. *Strahlenther Onkol* 189:315–320



Breast brachytherapy

Multicatheter interstitial brachytherapy versus intensity modulated external beam therapy for accelerated partial breast irradiation: A comparative treatment planning study with respect to dosimetry of organs at risk



Tibor Major*, Gábor Stelczer, Csilla Pesznyák, Norbert Mészáros, Csaba Polgár

National Institute of Oncology, Radiotherapy Centre, Budapest, Hungary

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 March 2016

Received in revised form 1 August 2016

Accepted 1 August 2016

Available online 17 August 2016

Keywords:

APBI

Multicatheter brachytherapy

IMRT

Dosimetry

ABSTRACT

Objective: To dosimetrically compare multicatheter interstitial brachytherapy (MIBT) and intensity modulated radiotherapy (IMRT) for accelerated partial breast irradiation (APBI) with special focus on dose to normal tissues and organs at risk (OAR-s).

Material and methods: Thirty-four patients with early stage breast cancer treated with MIBT were selected for the study. For each patient an additional IMRT treatment plan was created using the same CT data and contours as used in MIBT plans. OAR-s included ipsilateral non-target and contralateral breast, lung of both sides, skin, ribs and heart for left sided lesions. The CTV was created from the outlined lumpectomy cavity with a total margin (surgical + radiation) of 20 mm in six main directions. The PTV in IMRT plans was generated from CTV with an addition of isotropic 5 mm margin. The prescribed dose was 30.1 Gy with 7×4.3 Gy fractionation for both techniques. From dose-volume histograms quality parameters including volumes receiving a given dose (e.g. V100, V90, V50) and doses to specified volumes (e.g. D_{0.01 cm³}, D_{0.1 cm³}, D_{1 cm³}) were calculated and compared.

Results: Except for high dose, non-target breast received less dose with MIBT. V90 was 3.6% vs. 4.8% and V50 was 13.7% vs. 25.5% for MIBT and IMRT, respectively. Ipsilateral lung was spared better with MIBT. Mean lung dose was 5.1% vs. 7.1%, D_{1 cm³} was 39.0% vs. 54.3% and V5 was 32.9% vs. 41.7% in favour of MIBT. For left sided lesions the heart was generally irradiated by larger doses with MIBT. Mean heart dose was 4.5% vs. 2.0% and D_{2 cm³} was 18.3% vs. 19.7%, correspondingly. Volumetric maximal skin doses were similar, but regarding dose to 0.1 cm³ and 1 cm³ of most exposed volume MIBT provided significantly less doses (76.6% vs. 94.4% and 60.2% vs. 87.8%, respectively). Ribs received less dose with MIBT with values of 45.6% vs. 69.3% for D_{1 cm³} and 1.4% vs. 4.2 cm³ for V50. Dose to contralateral breast and lung was low with both techniques. No significant differences were observed in maximal doses, but dose to volumes of 0.1 cm³ and 1 cm³ were less with MIBT for both organs. D_{1 cm³} was 3.2% vs. 6.7% for breast and 3.7% vs. 5.6% for lung with MIBT and IMRT, respectively.

Conclusions: The target volume can be appropriately irradiated by both techniques, but MIBT generally spares normal tissues and organs at risk better than IMRT. Except for the heart, other critical structures receive less doses with brachytherapy. To observe whether these dosimetric findings translate into clinical outcome more studies are needed with assessment of toxicity profiles.

© 2016 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved. Radiotherapy and Oncology 122 (2017) 17–23

During last decade accelerated partial breast irradiation (APBI) has obtained broad acceptance among radiation oncologists treating breast cancer. APBI is an attractive method for patients with early stage breast cancer that shortens the 5–7 week course of con-

ventional whole breast irradiation (WBI) to 4–5 days. The rationale for APBI is the fact that most of the local recurrences develop in close proximity to tumour bed which may require irradiation the surroundings of the removed tumour, only. The reduced target volume in APBI allows radiation oncologists to apply larger fractional dose resulting in reduced total treatment time. As a consequence of the time factor APBI has become widely recognized among the patients, too.

* Corresponding author at: National Institute of Oncology, Radiotherapy Centre, Rath Gy. u. 7-9, 1122 Budapest, Hungary.

E-mail address: major@oncol.hu (T. Major).

Different techniques exist for APBI from which multicatheter interstitial brachytherapy (MIBT) was the first one and has the longest patient follow-up [1]. In addition to MIBT single/multi-channel balloon and hybrid device brachytherapy (BT) are also used for APBI [2,3]. External beam techniques include 3D conformal radiotherapy (3D-CRT), intensity modulated radiation therapy (IMRT), volume modulated arc therapy (VMAT) and proton therapy [2–5]. In intraoperative setting APBI patients are treated either with electron beams or 50 kV photons [2].

Compared to WBI further advantage of APBI is the decreased dose to normal tissues and critical structures which is an important issue among long-time survivors after breast cancer [6,7]. The assumption that with smaller target volume the adjacent organs (lung, heart) receive less dose, has been verified in a number of planning studies and with phantom measurements [8,9]. Several groups investigated dosimetric differences between APBI and conventional WBI with the results that dose to organs at risk (OAR-s) can be significantly reduced with APBI [10–15]. Other groups dosimetrically compared different external beam APBI techniques and results of comparisons between different brachytherapy techniques have also been reported [5,16–20]. Treatment plans of various external beam versus brachytherapy techniques were also compared [5,14,21–23]. In most studies separate patient cohorts with different anatomy were used. Identical CT images for making competing treatment plans between MIBT and WBI, and between MIBT and 3D-CRT were used only in a few studies [12,22,24]. The patient number in these studies was not large, not more than sixteen. Dosimetric studies with IMRT for APBI are rare in the literature and to our knowledge no dosimetric results of comparison between IMRT and any brachytherapy technique have been published, yet.

The purpose of this study was to compare the dosimetry of high-dose-rate multicatheter interstitial brachytherapy with intensity modulated radiotherapy for APBI using identical CT images and critical structures with special focus on dose to normal breast tissue and organs at risk.

Materials and methods

CT data sets of thirty-four female patients with early stage breast cancer were selected for the planning study. All patients were treated with multicatheter interstitial brachytherapy with APBI technique using a high-dose-rate Ir-192 stepping source. For patient selection, catheter implantation, contouring and treatment planning the guidelines of GEC-ESTRO were applied [25,26].

CTV definition and contouring

CT scans with 3 mm slice distance were acquired for each patient including the breasts and lungs of both sides. First the lumpectomy cavity was outlined, then a safety margin was added in all main six directions taking into account the pathological tumour-free margin. The sum of tumour-free surgical margin and radiation safety zone was 20 mm in all six directions. CTV was limited to 5 mm below the skin, thoracic wall and pectoral muscles [26]. In BT planning the CTV was considered as PTV, so no margin was applied around the CTV. Organs at risk including ipsilateral and contralateral breasts and lungs, heart for left-sided lesions, skin and ribs were outlined. After contouring the ipsilateral breast the non-target breast was generated by subtracting the CTV from the breast volume. The skin volume on the involved breast was created with a 5-mm contraction of the external body contour resulting in a shell with 5 mm thickness. Ribs close to the CTV that were exposed to high doses were also outlined.

Brachytherapy planning

Total dose of 30.1 Gy was prescribed with a fractionation of 7×4.3 Gy by two fractions daily. After contouring and catheters reconstruction treatment plans were made with geometrical and graphical optimization using Oncentra Brachy v4.3 (Elekta, Brachytherapy, Veenendaal, The Netherlands) planning system. In compliance with requirements of the GEC-ESTRO recommendations during treatment planning the aims were to get at least 90% target coverage by the prescribed dose (PD) along with a relative homogeneous dose distribution. Dose homogeneity was characterized with dose-nonuniformity ratio (DNR) which is the ratio of volumes irradiated by 1.5 times the PD and PD ($V_{1.5 \times PD}/V_{PD}$). The aim was to get the DNR ≤ 0.35 . To avoid skin toxicity the maximal dose on skin surface was allowed to be $\leq 70\%$.

External beam planning

For external beam planning CT images and all contours from Oncentra Brachy were transferred to Eclipse v11 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) treatment planning system using DICOM RT protocol for creating intensity-modulated radiotherapy (IMRT) plans. With this data transfer the patient anatomy, the CTV-s and contours of all OAR-s became identical in both planning systems, except for the PTV and ipsilateral non-target breast. In IMRT plans the PTV was created from the CTV by adding an additional 5 mm margin in all directions taking into account the daily setup errors and organ motions. For plan evaluation PTV_EVAL was created from PTV by excluding the first 5 mm beneath the body surface (skin). The non-target breast volume then was created by subtracting the PTV_EVAL from the ipsilateral breast volume. Although, at our institution 3D-CRT and IMRT for APBI is given by 9×4.1 Gy fractionation with a total dose of 36.9 Gy, in this planning study the same 7×4.3 Gy fractionation scheme was used for both APBI techniques. As a consequence, direct dosimetric comparison between the matched treatment plans has become possible without using any radiobiological equivalence calculations. From this follows that any deviation in the corresponding dosimetric parameters observed in this study is exclusively due to the difference in the dose delivery technique, namely difference between brachytherapy and external beam therapy. In this way intra- and interobserver variations in contouring were entirely excluded [27,28]. IMRT plans were generated with 4–5 fixed gantry coplanar fields with 6 MV energy photon beams using sliding window technique. Standard beam orientations were used, but beam directions were slightly adjusted to the individual anatomical conditions of the patients, e.g. preventing direct beam entry into heart.

Dosimetric assessment and statistical analysis

Assessment of treatment plans was performed using dose-volume histograms (DVH-s). From DVH-s quality parameters were calculated such as relative (e.g. V100, V90, V50) or absolute volumes ($V_{100} (\text{cm}^3)$, $V_{75} (\text{cm}^3)$, $V_{50} (\text{cm}^3)$) receiving a percentage of the PD. Relative doses in percentage of the PD to small absolute volumes (e.g. $D_{0.01 \text{ cm}^3}$, $D_{0.1 \text{ cm}^3}$, $D_{1 \text{ cm}^3}$) and to relative volumes (e.g. D5, D50) were also calculated.

Descriptive statistics were used to characterize the two groups of treatment plans. Distributions of dose-volume parameters were tested with Shapiro-Wilk W test regarding normality. Since most of the parameters were not normally distributed non-parametric paired Wilcoxon signed-rank test was used for all comparisons with Statistica 7.0 software (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA) and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Volumes of targets and critical structures are presented in [Supplementary Table A1](#). Out of thirty-four patients twenty-one (62%) had left sided lesion and thirteen (38%) had tumour in the right breast. Regarding tumour location twenty-one (62%) situated in the upper quadrant from which eleven (32%) in the outer and ten (30%) in the inner quadrant. Among the thirteen (38%) lower quadrant tumours nine (26%) were in the outer and four (12%) in the inner quadrant. During BT the mean catheter number was 15 (range, 7–28), on average the prescribed dose irradiated 91% (range, 86–98%) of the CTV, and the mean D₉₀ was 102% (range, 87–113%). In IMRT plans, on average 99.7% (range, 99.5–99.8%) of PTV_EVAL was irradiated by 95% of PD. Regarding whole breast irradiation the V₁₀₀ was 9.8% and 14.7%, while the V₅₀ was 20.3% and 37.1% with MIBT and IMRT, respectively ($p < 0.05$ for both). Representative dose distributions for a multicatheter interstitial brachytherapy and external beam intensity-modulated radiotherapy in a transversal CT slice are shown in [Fig. 1](#). Excellent dose conformity by the 100% isodose line is demonstrated in both cases. However, it has to be noted that the medium isodose lines (70%, 50% and 30%) surround the CTV/PTV more tightly in the MIBT plan compared to the IMRT. This statement is confirmed by the data presented in [Table 1](#). The values of V₇₅, V₅₀ and V₂₅ for the ipsilateral non-target breast are significantly smaller for MIBT than for IMRT. The [Fig. 1](#) also shows that the 10% isodose line in MIBT plan is nearly circular in shape, while in the IMRT plan it extends to left and mainly to posterior direction to lung. Both the dose constraints used for heart in inverse planning and the selected beam directions contributed to the small dose values to heart at IMRT. However, as a consequence dose to lung became larger. For example, 12.7% of the ipsilateral lung is irradiated by 10% of PD with MIBT and by 29.4% with IMRT ($p < 0.05$). The other parameters in [Table 2](#) also indicate that MIBT protects the ipsilateral lung better than IMRT.

For left sided lesions the heart dosimetry is presented in [Table 3](#). The mean dose to heart was 4.5% and 2.0% in the MIBT and IMRT plans, respectively ($p < 0.05$). The doses to the most exposed small volumes were higher for MIBT, but the differences were not significant for 0.01 cm³ ($p = 0.5901$) and 0.1 cm³ ($p = 0.4319$). For other

Table 1

Dosimetry of ipsilateral non-target breast tissue for multicatheter interstitial brachytherapy (MIBT) and intensity modulated radiotherapy (IMRT). The relative volumes with means and ranges are irradiated by relative doses.

	MIBT	IMRT	<i>p</i>
V ₁₀₀	2.4 (0.5–7.0)	0.4 (0.0–1.8)	<0.0001
V ₉₅	2.9 (0.6–8.9)	2.4 (0.5–6.8)	0.1909
V ₉₀	3.6 (0.7–11.3)	4.8 (1.1–11.4)	0.0001
V ₇₅	6.1 (1.3–21.0)	11.7 (3.0–24.3)	<0.0001
V ₅₀	13.7 (3.2–41.5)	25.5 (7.4–43.8)	<0.0001
V ₂₅	33.1 (9.7–73.7)	37.3 (16.4–55.0)	0.0235

Table 2

Dosimetry of ipsilateral lung for multicatheter interstitial brachytherapy (MIBT) and intensity modulated radiotherapy (IMRT). The dose values with means and ranges are given in percentages related to the prescribed dose and the relative volumes are irradiated by relative doses.

	MIBT	IMRT	<i>p</i>
MLD*	5.1 (2.2–9.3)	7.1 (0.8–11.8)	<0.0001
D _{0.01 cm³}	47.0 (12.1–72.8)	66.2 (13.1–97.0)	<0.0001
D _{0.1 cm³}	44.3 (10.8–67.9)	62.7 (12.2–92.8)	<0.0001
D _{1 cm³}	39.0 (9.0–60.8)	54.3 (11.2–86.6)	<0.0001
D _{2 cm³}	36.5 (8.6–57.3)	50.2 (10.0–84.1)	<0.0001
V ₁₀	12.7 (0.0–25.5)	29.4 (0.3–52.7)	<0.0001
V ₅	32.9 (6.5–52.6)	41.7 (0.8–77.3)	0.0011

* Mean lung dose.

Table 3

Dosimetry of heart for patients with left sided lesions for multicatheter interstitial brachytherapy (MIBT) and intensity modulated radiotherapy (IMRT). The dose values with means and ranges are given in percentages related to the prescribed dose and the relative volume is irradiated by relative dose.

	MIBT	IMRT	<i>p</i>
MHD*	4.5 (2.0–8.1)	2.0 (0.5–5.7)	<0.0001
D _{0.01 cm³}	28.7 (9.5–59.4)	26.9 (2.6–83.5)	0.5901
D _{0.1 cm³}	25.4 (9.1–49.2)	23.8 (2.5–78.2)	0.4319
D _{1 cm³}	21.3 (8.4–43.4)	18.3 (2.1–63.7)	0.0420
D _{2 cm³}	18.3 (2.1–63.7)	19.7 (8.0–41.2)	0.0129
V ₅	31.4 (4.7–64.1)	10.6 (0.0–38.9)	<0.0001
D ₅	11.3 (4.9–20.4)	6.5 (1.2–18.0)	0.0001

* Mean heart dose.

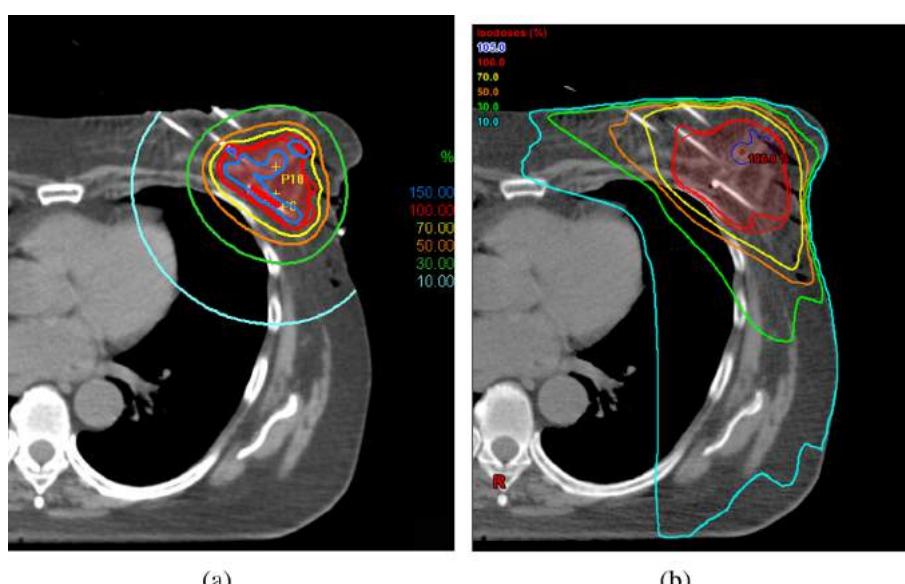


Fig. 1. (a and b) Typical dose distribution of (a) multicatheter interstitial brachytherapy (MIBT) and (b) intensity modulated radiotherapy (IMRT).

Table 4

Dosimetry of skin for multicatheter interstitial brachytherapy (MIBT) and intensity modulated radiotherapy (IMRT). The dose values with means and ranges are given in percentages related to the prescribed dose and the absolute volumes are irradiated by relative doses.

MIBT	IMRT	<i>p</i>
$D_{0.01\text{ cm}^3}$	99.7 (15.6–252.4)	96.8 (54.0–107.7)
$D_{0.1\text{ cm}^3}$	76.6 (14.6–135.9)	94.4 (50.9–106.1)
$D_1\text{ cm}^3$	60.2 (13.4–89.4)	87.8 (43.7–103.6)
$V50\text{ (cm}^3)$	5.5 (0.0–28.5)	23.6 (0.1–55.6)
$V5\text{ (cm}^3)$	151.4 (67.4–253.2)	114.4 (70.5–188.3)
		0.0001

parameters including the volume irradiated by low dose (V5) IMRT resulted in the smaller values.

The skin was better protected by MIBT (Table 4). In volumetric maximal doses ($D_{0.01\text{ cm}^3}$) there was no significant difference ($p = 0.5530$), but doses to small volumes (0.1 cm^3 and 1 cm^3) were significantly higher in the IMRT plans ($p < 0.05$ for both). Only volume irradiated by very low dose (5%) was higher for brachytherapy (151.4 cm^3 vs. 114.4 cm^3 , $p < 0.05$).

The ribs also received less dose with MIBT than with IMRT (Supplementary Table A2). The maximal volume dose ($D_{0.01\text{ cm}^3}$) and doses to the most exposed small volumes were significantly lower with MIBT. The maximal dose to ribs exceeded the PD only in one case with MIBT, while in eleven cases with IMRT. With BT, on average only 1.4 cm^3 volume of ribs received 50% of the PD (V50) contrary to 4.2 cm^3 with IMRT ($p < 0.05$).

Doses to contralateral breast and lung were low for both techniques. The results are shown in Supplementary Table A3. In maximal volume doses ($D_{0.01\text{ cm}^3}$) the differences were not statistically significant, but regarding larger volumes (0.1 cm^3 and 1 cm^3) MIBT was more favourable. The most exposed 0.1 cm^3 volume of both organs received around 5% of PD with MIBT, while the 1 cm^3 volumes were irradiated by 3–4%. The corresponding values with IMRT were 7–8% and 6–7%, respectively.

Discussion

New techniques have emerged during the last decade for APBI and the debate continues on to decide which technique is better over the others [29]. Although the early outcomes from large trials are promising and evidence grows that APBI is non-inferior to WBI at selected patients further long-term clinical outcomes of large population-based randomized trials are needed to confirm the role of partial breast irradiation [30,31]. But, until then dosimetric comparisons between various techniques can provide certain guidance for clinicians. A number of papers have been published in this topic [14,16–23]. To our knowledge, the present analysis is the first one that dosimetrically compares multicatheter interstitial brachytherapy with an advanced external beam radiotherapy technique (IMRT) for partial breast irradiation.

One of the earliest studies was performed by Weed et al. [21]. They reported dosimetric comparison of three APBI techniques including HDR interstitial BT (IBT), MammoSite BT and 3D conformal external beam radiotherapy (3D-CRT). Thirty patients including 10 from each technique were selected and dose to ipsilateral breast and lung, and heart for left-sided lesions was calculated and compared. The best PTV coverage was achieved with 3D-CRT at the cost of a higher dose to the non-target breast. V100 was 10% vs. 24%, and V50 was 26% vs. 48% for IBT and 3D-CRT, respectively. In our series, with smaller target volumes the V100 and V50 for MIBT were slightly less, 9.8% and 14.7%, respectively. Regarding lung dose 3D-CRT resulted in higher values compared to both BT techniques, and the dose to heart was similar with all three techniques. Finally, the authors conclude that the optimal APBI tech-

nique depends on individual clinical situation. It has to be noted that in this study both the fractionation and total dose were different in each patient group.

Lettmaier et al. [12] performed a dosimetric comparison between multicatheter brachytherapy and conventional whole breast external beam radiotherapy (WBI) with respect to organs at risk dosimetry. Using CT data of 16 patients with left-sided breast cancer they made plans for WBI and BT. Patients received boost dose by BT using pulsed dose rate (PDR) technique, but for the study the BT plans were created with prescribed dose of 50 Gy which was biologically equivalent to the 50 Gy of WBI dose. Dose and volume parameters were calculated and compared for ipsilateral lung, heart and skin. According to the results of the study all OAR-s received significantly less dose with BT compared to WBI, on average, by a factor of four for heart, three for the lung and two for the skin. Anbumani et al. [22] investigated whether APBI with 3D conformal external beam radiotherapy (3D-CRT) is a feasible technique for APBI. They selected 15 patients who were treated with interstitial brachytherapy (MIBT) and made external beam treatment plans on the same CT images. Using equivalent biological doses they compared the doses to lung and heart (for left sided lesions). Although the doses to OARs in the MIBT plans were slightly lower than in the 3D-CRT plans, the differences were not significant, so the authors concluded that APBI with 3D-CRT technique was comparable to MIBT technique. In a recent paper Chan et al. [24] assessed and compared radiation exposure of the left anterior descending (LAD) artery, heart and ipsilateral lung between multicatheter brachytherapy (MIBT) and whole breast radiotherapy (WBI) in patients with left breast cancer. The planning study included 15 patients who received APBI with MIBT technique. Using the same CT data sets treatment plans for WBI were created by biologically equalizing the doses. Large dose reduction was found in all three OAR-s in favour of MIBT. The largest dose reduction was found for the LAD artery (by a factor of 7.7), but the mean lung dose and mean heart dose were also much less in plans of MIBT with a factor of 4.6 and 2.6, respectively. Bodács et al. [14] compared three irradiation techniques for breast cancer. Treatment plans of thirty women treated with external beam conformal partial breast irradiation (3D-CRT) were evaluated using DVH-s. For the same patients whole breast irradiation plans (WBI) were generated and compared with the 3D-CRT ones. Breast and lung of both sides, and heart at left sided lesions were contoured as organs at risk. In addition, dose plans of another thirty patients treated with interstitial brachytherapy (MIBT) were analysed and compared with the 3D-CRT plans. Regarding target coverage, the conformal technique was the best and with respect to dose to organs at risk the partial breast irradiation techniques were much more favourable than WBI. Between the two APBI techniques lower doses to OAR-s occurred in the MIBT treatment plans. For example, the V50 for ipsilateral breast was 25% vs. 50%, V30 for ipsilateral lung 1% vs. 8% and D_{\max} for heart 25% vs. 49% for MIBT and 3D-CRT, respectively. Of note, that in this study two different patient groups with different anatomy were used for the BT and external beam plans.

In a recent paper by Charaghvandi et al. [23] evaluated dosimetric differences between volumetric modulated arc therapy (VMAT) and interstitial multicatheter brachytherapy (MIBT) at radiosurgical treatment approach for early-stage breast cancer. They used pre-operative planning CT-s of twenty patients and made plans with single dose of 15 Gy to CTV and 20 Gy integrated boost dose to GTV. According to the results acceptable target coverage was achievable with both techniques, but MIBT resulted in less dose to contralateral breast, ipsilateral lung and heart. The skin doses were similar. It has to be noted, however that the MIBT plans were hypothetical with optimal catheter arrangements which are not realistic in clinical practice.

No data are available for the impact of catheters implanted into breast on dosimetry when CT images of MIBT are used to create treatment plans in external beam therapy. In the study of Chan et al. [24] the catheters were contoured and then the same electron density as of breast tissue was assigned to catheters in the plans of WBI. The effect of this correction on dosimetry was not reported. In other studies no density corrections for catheters were applied during external beam planning [12,22]. In our study the density of catheters and markers has not been overridden in the IMRT plans. According to our investigation the impact of catheters and markers density on dosimetric parameters was negligible (<0.5%).

In our study all parameters of ipsilateral lung were significantly less with MIBT than with IMRT meaning that BT spares more lung tissue. As an example the mean dose was 5.1% vs. 7.1% ($p < 0.05$). The latter is very close to the value of 8% which was reported by Wu et al. [15] for APBI performed with IMRT.

No common guidelines are available on how to define the skin dose or the skin as an organ. Ott et al. [32] investigated the clinical relevance of calculated skin dose on the surface at interstitial implants and they found an association between higher doses and worse cosmetic outcome. The ABS recommends using D_{max} on the surface [33], but in the study of Hilts et al. [34] the D_{max} was inconsistently correlated across contours and not well correlated with doses to small volumes. In contrast, they found good correlation between doses to small volumes at surface and subsurface layers. They recommend using $D_{0.2 \text{ cm}^3}$ for a 2 mm thick skin layer as a surrogate for dose to skin area of 1 cm^2 . In recent studies, instead of using maximum dose on the external surface (which represents the skin) volumetric skin models are used, and the thickness of skin varies from 2 mm to 7 mm [12,34–36]. The large differences in skin volume definition leads to confusion and can result in significant dose differences making the dosimetric comparisons and correlations with toxicities difficult or impossible [36]. In the paper of Lettmaier et al. [12] dose to 1 cm^3 and 0.1 cm^3 of skin volume with 5 mm thickness were reported as 60% and 70% in multicatheter BT. These values are in good agreement with our data which are 60% and 77%, respectively.

Treatment planning systems for external beam radiotherapy generally cannot calculate the skin dose accurately due to several reasons (e.g. build-up effect, scatter issues, resolution of dose matrix) [37]. Al-Rahbi et al. [35] performed phantom measurements with TLD-s using different treatment techniques. With 3D-CRT technique the measured and calculated doses were comparable, but with IMRT technique up to $\pm 20\%$ variations were found depending on the location of the measuring point. It has been shown that anisotropic analytical algorithm (AAA) implemented in Eclipse planning system has improved the calculation accuracy in the skin, but it still tends to underestimate the absorbed dose in the build-up region [38]. Walters et al. [39] used Gafchromic EBT film for measurements and the Eclipse planning system with different voxel dimensions and investigated the dose calculation accuracy in the function of distance from the skin surface. Generally, they found that the calculation algorithm underestimated the dose in portions of the build-up region. At larger distance the agreement between the measured and calculated doses was good.

In current clinical brachytherapy planning systems the TG-43 formalism is implemented for dose calculation [40,41]. However, there are a number of limitations of TG-43 including the assumption of full scattering condition [42]. In a number of clinical situations, including breast implants, this condition is not fulfilled, especially when PTV is adjacent to the skin [43]. From this follows, that the calculated skin dose is probably overestimated. Zourari et al. [44] made a dosimetric comparison of TG-43 and a model based dose calculation algorithm which follows the TG-186 recommendations and takes into account the lack of full scattering. Data

of 38 APBI patients treated with HDR multicatheter BT were studied and the maximal differences between the two calculation algorithms were found in the skin dose. For D10cc the overestimation by the TG-43 was in the order of 6%.

From the published data we can conclude that the external beam planning systems generally underestimate, while the brachytherapy systems overestimate the skin dose. Taking this into account and from data shown in Table 4 we can conclude that skin dose can be noticeably reduced with MIBT compared to IMRT.

Because of the long survival of early stage breast cancer patients the development of cardiac diseases can be a significant concern. According to Darby et al. [45] the risk of major cardiac events increases linearly by 7.4% per gray of mean heart dose. Different cardiac dose sparing techniques are available, but no particular technique is superior to any other [46]. Although APBI can reduce the dose to heart compared to WBI to keep the mean heart dose low is important, especially at patients with left sided breast cancer [9]. According to our results the mean heart dose with MIBT is higher than with IMRT (4.5% vs. 2.0%), but even the absolute dose of MIBT (1.3 Gy) is well below the 4.2 Gy of average mean heart dose found in WBI studies [47]. For low doses (V5) the IMRT is more favourable. In our series most of the tumours (62%) were in the upper quadrants of the breast and in these cases the co-planar beams of IMRT were placed superior to heart avoiding the direct hit. As a consequence, large portion of heart received only scattered radiation. This is demonstrated in Supplementary Fig. A1a where the 5% isodose surface surrounds a region around the co-planar beams used for IMRT. In contrary, in Supplementary Fig. A1b the circular shape of the 5% isodose surface covers a significant part of the heart. Regarding high doses to small volumes ($D_{0.01 \text{ cm}^3}$, $D_{0.1 \text{ cm}^3}$) the difference is statistically not significant between the two techniques and it has to be noted that in four cases the MIBT resulted in the smaller dose values. Furthermore, in a subgroup of patients with tumour in the lower quadrants the $D_{0.01 \text{ cm}^3}$ and $D_{0.1 \text{ cm}^3}$ values were significantly lower for MIBT. Wu et al. [15] reported 2% mean heart dose for APBI delivered by IMRT which numerically is exactly the same as in current study. In an anthropomorphic phantom Lara et al. [9] measured 4.1% relative mean heart dose at interstitial BT compared to 1.4% at 3D-CRT technique for APBI.

In breast radiotherapy chest wall pain or rib fracture are rare events, but during APBI the hypofractionated doses may have an impact on chest wall/rib toxicity. With CT-based treatment planning the DVH evaluation of chest wall/ribs has become possible. In a study by Brown et al. [48] association of probability of chest wall pain with rib DVH data was investigated using single- and multi-lumen brachytherapy for APBI. Evaluating 89 patients direct correlation was found between total dose received and volume of rib irradiated. From their data they conclude that the dose to ribs and chest wall should keep as low as possible, and they suggest limiting the chest wall dose preferably less than 132% of the PD at a volume of 0.008 cm^3 . According to our data, shown in Supplementary Table A2, with IMRT and much rather with MIBT the dose to ribs can be kept well below this limit. Furthermore, it has to be noted that for all other parameters MIBT is more favourable than IMRT. Brashears et al. [49] reported five treatment-related rib fractures after treating 105 patients with MammoSite breast brachytherapy. They evaluated the original treatment plans and found that the average $D_{0.1 \text{ cm}^3}$ and $D_{1 \text{ cm}^3}$ to ribs were 45.6 Gy (134%) and 34.8 Gy (102%). In our plans the corresponding values were 81% and 70% for IMRT and 58% and 46% for BT, respectively meaning that either with IMRT or MIBT the dose to ribs is much lower than with balloon BT. Cuttino et al. [50] reported 67% of PD as mean chest wall dose maximum with multi-catheter breast brachytherapy which is in good agreement to our mean 62% dose to 0.01 cm^3 of rib. Anyway, the low doses to ribs are in

concordance with the clinical experience that chest wall pain and rib fractures do not occur in MIBT for APBI.

There are limitations in our comparative study. First, the patient anatomy used for IMRT planning is not the same as in real clinical situations due to the slightly pressed breast by the fixation buttons of the implanted catheters. As a consequence the shape of breast and body contour is a little different from the normal condition of external beam irradiation. But we believe that this has a negligible effect on our findings since inverse planning algorithm used for IMRT can compensate for the contour deviations. The second drawback is that the catheters and markers in the breast induce a tissue inhomogeneity effect to a small degree. However, according to our investigation the variations in density in small volumes cause less than 0.5% changes in dosimetry. On the other hand, the strength of our study is that in current analysis exactly the same contours of OAR-s and CTV-s were used in the two types of treatment plans making the pair-wise comparisons feasible. Consequently, the observed dosimetric differences originate only from the various physical characteristics of dose distributions in brachytherapy and external beam therapy, and they are not distorted by different anatomy and variability in target and OAR-s delineations.

Conclusions

The results of this study present useful information to help clinicians in selecting optimal treatment technique for APBI. Based on our findings, the multicatheter interstitial brachytherapy can generally better spare the normal tissues and critical structures (except for heart) compared to IMRT. This probably originates from the favourable dose distribution around the radioactive source(s) due to the large dose gradient. In special cases it is recommended to take into account the location of the target volume related to critical structures when the optimal treatment technique is selected. To decide whether the dosimetric differences between the two treatment techniques observed in this study can be considered clinically relevant or not requires further investigations and assessment of toxicity profiles of patients treated with both methods.

Conflicts of interest statement

Authors state that there is no actual or potential conflict of interest. None of the authors has had relationship with an entity that has a financial interest in the subject matter discussed in this manuscript.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2016.08.003>.

References

- [1] Polgár C, Fodor J, Major T, Sulyok Z, Kásler M. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol* 2013;108:197–202.
- [2] Njeh CF, Saunders MW, Langton CM. Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): a review of available techniques. *Radiat Oncol* 2010;5:90.
- [3] Njeh CF, Saunders MW, Langton CM. Accelerated partial breast irradiation using external beam conformal radiation therapy: a review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;81:1–20.
- [4] Chang JH, Lee NK, Kim JY, et al. Phase II trial of proton beam accelerated partial breast irradiation in breast cancer. *Radiother Oncol* 2013;108:209–14.
- [5] Shaitelman SF, Kim LH, Yan D, Martinez AA, Vicini FA, Grills IS. Continuous arc rotation of the couch therapy for the delivery of accelerated partial breast irradiation: a treatment planning analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:771–8.
- [6] Grantzau T, Overgaard J. Risk of second non-breast cancer after radiotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 762,468 patients. *Radiother Oncol* 2015;114:56–65.
- [7] Marcu LG, Santos A, Bezak E. Risk of second primary cancer after breast cancer treatment. *Eur J Cancer Care* 2014;23:51–64.
- [8] Johansson B, Persson E, Westman G, Perslidén J. Phantom study of radiation doses outside the target volume brachytherapy versus external radiotherapy of early breast cancer. *Radiother Oncol* 2003;69:107–12.
- [9] Lara TRM, Fleury E, Mashouf S, et al. Measurement of mean cardiac dose for various breast irradiation techniques and corresponding risk of major cardiovascular event. *Front Oncol* 2014;4:284.
- [10] Oliver M, Chen J, Wong E, Van Dyk J, Perera F. A treatment planning study comparing whole breast radiation therapy against conformal, IMRT and tomotherapy for accelerated partial breast irradiation. *Radiother Oncol* 2007;82:317–23.
- [11] Stewart AJ, O'Farrell DA, Cormack RA, et al. Dose volume histogram analysis of normal structures associated with accelerated partial breast irradiation delivered by high dose rate brachytherapy and comparison with whole breast external beam radiotherapy fields. *Radiat Oncol* 2008;3:39.
- [12] Lettmäier S, Kreppner S, Lotter M, Walser M, Ott OJ, Fietkau R. Radiation exposure of the heart, lung and skin by radiation therapy for breast cancer: a dosimetric comparison between partial breast irradiation using multicatheter brachytherapy and whole breast teletherapy. *Radiother Oncol* 2011;100:189–94.
- [13] Ferraro DJ, Garsa AA, DeWees T, et al. Comparison of accelerated partial breast irradiation via multicatheter interstitial brachytherapy versus whole breast radiation. *Radiat Oncol* 2012;7:53.
- [14] Bodács I, Polgár C, Major T. Dosimetric comparison of external partial breast irradiation with whole breast irradiation and partial breast brachytherapy. *Magy Onkol* 2014;58:108–15.
- [15] Wu S, He Z, Guo J, Li F, Lin Q, Guan X. Dosimetric comparison of normal structures associated with accelerated partial breast irradiation and whole breast irradiation delivered by intensity modulated radiotherapy for early breast cancer after breast conserving surgery. *Clin Transl Oncol* 2014;16:69–76.
- [16] Rusthoven KE, Carter DL, Howell K, et al. Accelerated partial-breast intensity-modulated radiotherapy results in improved dose distribution when compared with three-dimensional treatment-planning techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:296–302.
- [17] Moon SH, Shin KH, Kim TH, et al. Dosimetric comparison of four different external beam partial breast irradiation techniques: three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, helical tomotherapy, and proton beam therapy. *Radiother Oncol* 2009;9:66–73.
- [18] Qiu JJ, Chang Z, Horton JK, Wu QR, Yoo S, Yin FF. Dosimetric comparison of 3D conformal, IMRT, and V-MAT techniques for accelerated partial-breast irradiation (APBI). *Med Dosim* 2014;39:152–8.
- [19] Major T, Niehoff P, Kovács Gy, Fodor J, Polgár Cs. Dosimetric comparisons between high dose rate interstitial and MammoSite™ balloon brachytherapy for breast cancer. *Radiother Oncol* 2006;79:321–8.
- [20] Rana Z, Nasr NM, Ji H, Lorio V, Akbari S, Sebastian M. Comparative dosimetric findings using accelerated partial breast irradiation across five catheter subtypes. *Radiat Oncol* 2015;10:160.
- [21] Weed DW, Edmundson GK, Vicini FA, Chen PY, Martinez AA. Accelerated partial breast irradiation: a dosimetric comparison of three different techniques. *Brachytherapy* 2005;4:121–9.
- [22] Anbumani S, Palled SR, Prabhakara GS, Nambiraj NA, Pichandia A. Accelerated partial breast irradiation using external beam radiotherapy—a feasibility study based on dosimetric analysis. *Rep Pract Oncol Radiother* 2012;7:200–6.
- [23] Charaghvandi RK, den Hartogh MD, van Ommen ALN, et al. MRI-guided single fraction ablative radiotherapy for early-stage breast cancer: a brachytherapy versus volumetric modulated arc therapy dosimetry study. *Radiother Oncol* 2015;117:477–82.
- [24] Chan TY, Tan PW, Tan CW, Tang JI. Assessing radiation exposure of the left anterior descending artery, heart and lung in patients with left breast cancer: a dosimetric comparison between multicatheter accelerated partial breast irradiation and whole breast external beam radiotherapy. *Radiother Oncol* 2015;117:459–66.
- [25] Polgár C, van Limbergen E, Pötter R, 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.
- [26] Major T, Gutiérrez C, Guix B, van Limbergen E, Strnad V, Polgár Cs, 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;118:199–204.
- [27] Lorenzen EL, Taylor CW, Maraldo M, et al. Inter-observer variation in delineation of the heart and left anterior descending coronary artery in radiotherapy for breast cancer: a multi-centre study from Denmark and the UK. *Radiother Oncol* 2013;108:254–8.
- [28] Major T, Gutiérrez C, Guix B, et al. Interobserver variations of target volume delineation in multi-catheter partial breast brachytherapy after open cavity surgery. *Brachytherapy* 2015;14:925–32.

- [29] Todor D, Becker S, Orton CG. Brachytherapy is better than external beam therapy for partial breast irradiation. *Med Phys* 2013;40: 080601-1–4.
- [30] Budrukka A, Gurram L, Upreti RR, et al. Clinical outcomes of prospectively treated 140 women with early stage breast cancer using accelerated partial breast irradiation with 3 dimensional computerized tomography based brachytherapy. *Radiother Oncol* 2015;115:349–54.
- [31] Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, 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* 2016;387:229–38.
- [32] Ott OJ, Lotter M, Sauer R, Strnad V. Accelerated partial-breast irradiation with interstitial implants: the clinical relevance of the calculation of skin doses. *Strahlenther Onkol* 2007;183:426–31.
- [33] Shah C, Vicini F, Wazer DE, Arthur D, Patel RR. The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial breast irradiation. *Brachytherapy* 2013;12:267–77.
- [34] Hiils M, Halperin H, Morton D, et al. Skin dose in breast brachytherapy: defining a robust metric. *Brachytherapy* 2015;14:970–8.
- [35] Al-Rahbi ZS, Ravichandran R, Binukumar JP, Davis CA, Satyapal N, Al-Mandhari Z. A dosimetric comparison of radiotherapy techniques in the treatment of carcinoma of breast. *J Cancer Ther* 2013;4:10–7.
- [36] Gifford KA, Pacha O, Hebert AA, et al. A new paradigm for calculating skin dose. *Brachytherapy* 2013;12:114–9.
- [37] Akino Y, Das IJ, Bartlett GK, Zhang H, Thompson E, Zook JE. Evaluation of superficial dosimetry between treatment planning system and measurement for several breast cancer treatment techniques. *Med Phys* 2013;40(10):011714. <http://dx.doi.org/10.1118/1.4770285>.
- [38] Panettieri V, Barsoum P, Westermark M, Brualla L, Lax I. AAA and PBC calculation accuracy in the surface build-up region in tangential beam treatments. Phantom and breast case study with the Monte Carlo code PENELOPE. *Radiother Oncol* 2009;93:94–101.
- [39] Walters J, Ryan S, Harmon Jr JF. Characterization of differences in calculated and actual measured skin doses to canine limbs during stereotactic radiosurgery using Gafchromic film. *Med Dosim* 2012;37:201–7.
- [40] Nath R, Anderson LL, Luxton G, Weaver KA, Williamson JF, Meigooni AS. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. American Association of Physicists in Medicine. *Med Phys* 1995;22:209–34.
- [41] Granero D, Perez-Calatayud J, Vijande J, Ballester F, Rivatd MJ. Limitations of the TG-43 formalism for skin high-dose-rate brachytherapy dose calculations. *Med Phys* 2014;41: 021703-1–8.
- [42] Beaulieu L, Tedgren CA, Carrier JF, et al. Report of the Task Group 186 on model-based dose calculation methods in brachytherapy beyond the TG-43 formalism: current status and recommendations for clinical implementation. *Med Phys* 2012;39:6208–36.
- [43] Pantelis E, Papagiannis P, Karaikos P, et al. The effect of finite patient dimensions and tissue inhomogeneities on dosimetry planning of 192Ir HDR breast brachytherapy: a Monte Carlo dose verification study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61: 1596–1602.44.
- [44] Zourari K, Major T, Herein A, Peppa V, Polgár C, Papagiannis P. A retrospective dosimetric comparison of TG43 and a commercially available MBDCA for an APBI brachytherapy patient cohort. *Phys Med* 2015;31:669–76.
- [45] Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987–98.
- [46] Shah C, Badiyan S, Berry S, et al. Cardiac dose sparing and avoidance techniques in breast cancer radiotherapy. *Radiother Oncol* 2014;112:9–16.
- [47] Taylor CW, Wang Z, Macaulay E, Jaggi R, Duane F, Darby SC. Exposure of the heart in breast cancer radiation therapy: a systematic review of heart doses published during 2003 to 2013. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2015;93:845–53.
- [48] Brown S, Vicini F, Vanapalli JR, et al. Factors associated with chest wall toxicity after accelerated partial breast irradiation using high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:801–5.
- [49] Brashears JH, Dragun AE, Jenrette JM. Late chest wall toxicity after MammoSite® breast brachytherapy. *Brachytherapy* 2009;8:19–25.
- [50] Cuttino LW, Todor D, Rosu M, Arthur DW. Skin and chest wall dose with multicatheter and MammoSite breast brachytherapy: implications for late toxicity. *Brachytherapy* 2009;8:223–6.



Original paper

Measurement of dose exposure of image guidance in external beam accelerated partial breast irradiation: Evaluation of different techniques and linear accelerators

Gábor Stelczer^{a,b,*}, Dóra Tatai-Szabó^{a,b}, Tibor Major^{a,c}, Norbert Mészáros^{a,c}, Csaba Polgár^{a,c}, Jenő Pálvölgyi^d, Csilla Pesznyák^{a,b}

^a Center of Radiotherapy, National Institute of Oncology, Budapest, Hungary

^b Institute of Nuclear Techniques, Budapest University of Technology and Economics, Budapest, Hungary

^c Department of Oncology, Semmelweis University, Budapest, Hungary

^d Department for Oncoradiology, Aladár Petz County Teaching Hospital, Győr, Hungary

ARTICLE INFO

Keywords:

IGRT

APBI

Imaging dose

Image quality

ABSTRACT

Introduction: Verifying the patient position is always an essential part of the treatment process, especially in hypofractionated treatments such as accelerated partial breast irradiation (APBI). The purpose of the study was to compare five image guidance techniques with respect to imaging dose and image quality.

Methods and materials: We chose five types of imaging methods applicable for APBI and measured their dose exposure on four different accelerators (Synergy, TrueBeam, Artiste and CyberKnife). Absorbed dose was measured with ionization chamber in thorax phantom. Besides dose exposure image quality was also compared. **Results:** The lowest dose exposure was measured with kV-kV planar imaging followed by kV-CBCT, MV-MV pair and MV-CBCT in ascending order. Average phantom dose with kV-kV image pair on CyberKnife was 0.01 cGy as the lowest and with MV-CBCT on Artiste was 7.11 cGy as the highest. Average dose exposures of MV-MV images with TrueBeam, Synergy and Artiste were 1.18 cGy, 2.13 cGy and 1.61 cGy, respectively, with similar image quality. For the same machines the doses of kV-CT imaging were comparable: 0.65 cGy, 0.65 cGy and 0.52 cGy, with some differences in image quality. MV-CBCT technique resulted in the highest dose and poorest image quality.

Conclusions: In APBI the position of the patient and tumour bed can be verified with many tools. When fiducials are available, often 2D imaging is enough to achieve appropriate positioning and the kV-kV method is recommended. Imaging with 2.5MV can also be a good solution instead of 6MV. Without fiducials 3D images should be acquired and the recommended method is the kV-CBCT.

1. Introduction:

Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI) is a widespread treatment technique for selected low-risk breast cancer patients [1–4]. At the National Institute of Oncology a properly selected group of early staged low-risk breast cancer patients is treated with APBI after breast-conserving surgery. The rationale of this treatment is that only a part of the breast tissue is irradiated – the lumpectomy cavity with suitable margins – in order to reduce side effects, get better cosmetic outcome and reduce overall treatment time. In teletherapy, postoperative APBI can be delivered by traditional 3D-CRT, intensity-modulated “step & shoot” (SS), “sliding window” (SW) and “volumetric arc therapy” (VMAT) techniques [9–12]. At our institution intensity-modulated

radiation therapy (IMRT) has been used since 2011 and more than 130 patients have been treated with it. Currently, at our institution APBI treatments are carried out with “sliding window” IMRT technique with a total dose of 36.9 Gy (9×4.1 Gy) using a twice-a-day fractionation [13,14]. The use of high fractional doses and reduced fraction number requires more accurate dose delivery than in conventional radiotherapy. To spare as much healthy breast tissue as possible decreased PTV margins are essential, what can be achieved by good patient positioning. Image Guided Radiation Therapy (IGRT) is an appropriate method to improve the accuracy of patient positioning and dose delivery by using frequent imaging during the treatment course [5–8]. The equipment used for IGRT can be divided into two groups: ionizing radiation based and non-ionizing radiation based systems. In this study

* Corresponding author at: National Institute of Oncology, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9., Hungary.

E-mail address: gabor.stelczer@gmail.com (G. Stelczer).

Table 1
Imaging methods and their settings.

	TrueBeam	Synergy	Artiste	CyberKnife
kV planar imaging	120 kV, 5 mAs 15 cm × 15 cm	120 kV, 5 mAs 15 cm × 15 cm		120 kV, 5 mAs 15 cm × 15 cm
MV planar imaging	2.5 MV 1,5 MU 15 cm × 15 cm	6 MV 1,5 MU 15 cm × 15 cm	6 MV 2 MU 16 cm × 16 cm	6 MV 1,5 MU 15 cm × 15 cm
In-room CT				120 kV, 31.2 mAs 3 mm slice thickness 1.45 pitch
kV-CBCT	125 kV, 270 mAs 360° arc		120 kV, 264 mAs 360° arc	
MV-CBCT				6 MV 8 MU 200° arc

we took into consideration all the ionizing radiation based tools that are available in external APBI.

The first group of image guidance is kV or MV 2D planar imaging. The imaging system can be mounted on the gantry (On-Board Imaging, OBI), or on the floor or ceiling of the treatment room (Stereoscopic kV imaging). In both cases at least 3 gold markers should be placed close to the lumpectomy cavity to provide secure target localisation. Computed tomography (CT) based methods are also widely used for APBI image guidance. At least the lumpectomy cavity should be visible on the volumetric imaging, but the additional use of surgical clips for localization is the optimal solution. The main advantage of these methods is, that anatomical changes and deformation of breast tissue can also be identified easily. This is very important, because the shapes of breast tissue and tumour bed are very sensitive for patient setup, especially for the position of the arms. We can acquire 3D volumetric information with CT-on-rail system or Cone-Beam CT (kV or MV) mounted on the gantry. The advantages of kV techniques for both 2D and 3D are good contrast, high spatial resolution and good soft tissue appearance with low imaging dose.

The purposes of our study were to compare the delivered dose with five image guidance techniques, to evaluate the differences between different linear accelerators from various vendors and to investigate the correlation between imaging dose and image quality. The same phantom and setup conditions were used to make the measurements repeatable and the different techniques and accelerators comparable. Most of the papers in the literature evaluated different techniques on a specific machine, but in this work different linear accelerators of four different vendors were compared.

2. Materials and methods

2.1. Linear accelerators

Imaging was performed on Synergy (Elektta AB Stockholm, Sweden), TrueBeam (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA), Artiste (Siemens AG, Erlangen, Germany) and CyberKnife (Accuray Inc., Sunnyvale, USA) systems.

The TrueBeam machines are now equipped with the newest EPID with aSi-1200 detector (PortalVision™, Varian Medical Systems) which was used in this study. Physical dimensions of the active detector are 40 cm × 40 cm, the image size is 1280 × 1280 pixels and the pixel size is 0.34 mm × 0.34 mm. The kV source can be found on the arms, at 270° and the detector is situated opposite that. There is an option on the new versions to have a 2.5 MV photon energy, which can only be used for imaging purposes.

Siemens Artiste linear accelerator is equipped with PerkinElmer XRD 1640 xN19 ES a-Si EPIDs. The active area of the detector arrays is 41 cm × 41 cm with 1024 × 1024 image size with 0.4 mm × 0.4 mm

pixel size. This machine offers only MV verification with 6 MV beam. The Artiste system has an alternative way to provide a kV imaging option with the Siemens Somatom Definition in-room CT mounted opposite the accelerator in the bunker. Before scanning the couch has to be rotated by 180° for image acquisition.

The Synergy accelerator is equipped with an iView GT a-Si EPID (Elektta, Crawley, UK) for image acquisition. The sensitive area of iView GT is 40 cm × 40 cm containing 1024 × 1024 pixels, and the pixel size is 0.39 mm × 0.39 mm. The kV source is mounted on the arms at 90° and the detector is situated opposite that.

The CyberKnife imaging system provides real-time imaging of the patient with two in-room ceiling mounted kV X-ray sources placed at 45° from the vertical along with flat panel detectors in the floor. The X-ray sources are positioned so that the generated beams intersect orthogonally creating an imaging centre located 92 cm from the floor. The number of pixels is 1024 × 1024 and the number of active pixels is 1012 × 1012, the pixel size is 0.40 mm and the total area is 41 cm × 41 cm.

2.2. 2D orthogonal paired imaging

Synergy and TrueBeam machines have both MV and kV sources so they are capable of using both techniques. In case of kV-kV imaging (Elektta, Varian, CyberKnife) 120 kV tube potential and 5 mAs tube current were used, offered by the default Thorax protocol of each machine (Table 1.). For Elektta and Varian the imaging field size at isocenter was 15 cm × 15 cm, and the images were taken from 0° and 90°, as left sided breast cancer was assumed. With CyberKnife the images are always acquired from angles of 45° and 315° and the field size at align center is 20.5 cm × 20.5 cm. In case of MV-MV paired imaging we used a field size of 15 cm × 15 cm at isocenter and 1.5 MU (Varian, Siemens) or 2 MU (Elektta). The 2.5 MV imaging mode was also investigated with TrueBeam under the same circumstances.

2.3. 3D volumetric imaging

In case of kV-CBCT default thorax protocols that were given by the vendors of the machines were used, 125 kV and 120 kV tube potential and 270 mAs and 264 mAs tube current for TrueBeam and Synergy, respectively. CT images were taken with a full 360° rotation with half bowtie filter for both accelerators. MV-CBCT imaging technique was only available on Artiste machine. The measurement was undertaken with the default protocol used in clinical practice. The only possible energy is 6 MV. 8 MUs were used during imaging and the gantry rotated 200° during one scan from 260° to 100°. For kV-Fan Beam in-room CT 120 kV tube voltage with 31.2 mAs and 3 mm slice thickness was used and the pitch was 1.45.

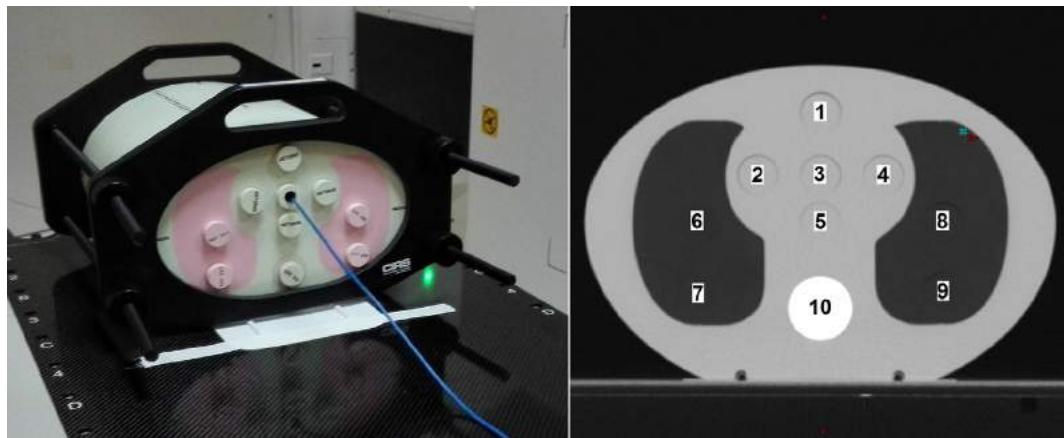


Fig. 1. The CIRS Model 74-007 IMRT Thorax Phantom and the measurement points.

2.4. The measurement

The point dose measurement was performed with a Farmer type ionization chamber (31003 PTW, Freiburg, Germany), connected to a PTW Unidos electrometer. The chamber was calibrated by the national primary standard dosimetry laboratory for Co60 and multiple kV energies. Dose calculations were performed according to the TRS-398 formalism. Half-value layer was measured for all kV sources and the specific calibration factor for the specific kV energy was interpolated. The evaluated MV energies of all accelerators were calibrated with reference conditions: in case of delivering 100 MU, 1 Gy should be measured at d_{max} for the 10×10 field at 100 cm SSD. For the measurements the CIRS Model 74-007 IMRT Thorax Phantom (CIRS, Norfolk, VA, USA) was used which is made of tissue equivalent materials and consists of three different inhomogeneities (normal tissue, bone and lung) (Fig. 1.). The ionization chamber can be placed in different inserts in ten different points of the phantom. Point 1 represents the sternum, points 2–4 represent the heart, point 5 illustrates the oesophagus, point 6 displays the anterior and point 7 the posterior part of the ipsilateral lung, point 8 displays the anterior and point 9 the posterior part of the contralateral lung. The dose of the skin was not measured.

The measurements were undertaken with a phantom positioned for left sided partial breast radiotherapy. The isocenter was positioned within the treated breast, the same position that would be used for treatment. First the phantom was aligned to the default zero positions marked with crosses on the body of the phantom. Then the treatment couch was shifted 9 cm laterally, and 6 cm down to get a clinical breast treatment setup. In the case of fan beam CT imaging could not be performed in the shifted position so the couch was centred.

The measurements were performed shortly after maintenance of the machines, and special care was taken of precise imaging and dose delivery system calibration. The calibration values were within tolerance of baseline parameters recorded during the acceptance tests. The pre-set factory protocols for thorax region were used for imaging, because the aim was to evaluate the general difference. To ensure stability the doses were measured three times in every point and the measurement in the first point was repeated again at the end.

2.5. Image quality

In the case of 2D planar imaging LEEDS TOR 18FG (Leeds Test Objects Ltd, North Yorkshire, UK) phantom was used to investigate the quality of the images (Fig. 2.). This phantom is basically designed for the quality control of mammography machines. The phantom has 18 discs of 8 mm diameter and 21 bar patterns. The spatial resolution and contrast can be specified by determining the lowest contrast disc and

the smallest discernible group of bars visible in the image. Above 80 kVp and 100 mAs the acquired images cannot be evaluated, therefore a 20 cm thick slab phantom, simulating the patient's body, was placed on the tabletop to get information about the image quality. Beside kV-kV and MV-MV paired imaging, 2.5 MV imaging was also investigated.

A Catphan 604 Phantom (The Phantom Laboratory, NY, USA) was used for the evaluation of the image quality of 3D CBCT images including geometric distortion, spatial resolution, low contrast, HU constancy, uniformity, and the noise of CBCT (Fig. 3.). The phantom can be divided into four parts, the first of which is made for uniformity check. A special material with constant CT number (between 5 and 18HU) can be found here. To check the uniformity of the imaging the CT numbers were measured in the edge and also in the middle of the phantom in 5 squares. The second part is dedicated to check the geometrical distortion of the imaging and the CT number linearity. The scan section has 10 different inserts, the Hounsfield units of which are between -1000 and +1000. This section also contains 4 balls made of Teflon which are 50 mm away from each other, shaping a square to check the geometrical distortion and the circular symmetry of the system. The third part is dedicated to check the spatial resolution. This section has a 1 through 21 line pair per centimetre high resolution test gauge. The gauge is cut from 2 mm thick aluminium sheets and cast into epoxy. The resolution was determined by the number of bars that could be visible separately to the naked-eye. The low-level contrast of the image set can be evaluated in the fourth section. It has three groups of inserts with various diameters and contrasts. The actual contrast levels are measured by making region of interest measurements over the larger target, and in the local background area. The three groups have nominal target contrast levels of 1%, 0.5% and 0.3%.

3. Results

The point dose measurements were performed in ten points in the phantom (see Fig. 1). The results are summarized in Table 2 for all of the imaging techniques. The average standard deviation of dose in all measurements was 0.6%. In case of CyberKnife and TrueBeam the measurements were repeated after six months to get information about the repeatability and the dose differences in each points were 3.3% and 4.5% on average for Cyberknife and TrueBeam respectively.

The comparison of the results regarding the linear accelerator of each vendor can be found in Fig. 4.

3.1. kV-kV image comparison

In the case of kV-kV imaging, the maximum dose was under 0.1 cGy in every point. The lowest dose was found in point 7 and its value was under 0.01 cGy. The trends of the dose distribution were the same for

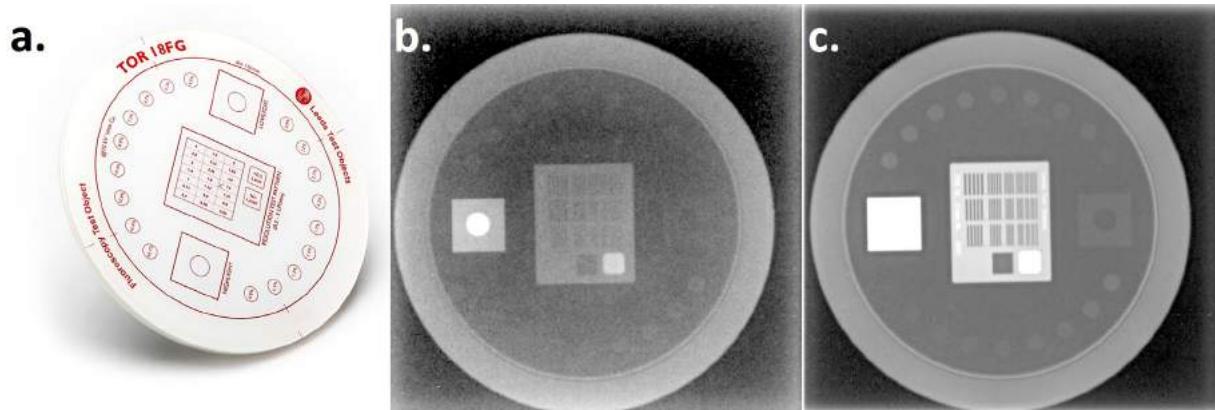


Fig. 2. a) Leeds TOR 18FG phantom and its image b) with 6MV and c) with 2.5MVon TrueBeam.

TrueBeam and Synergy machines. The biggest difference between the two machines was 0.03 cGy and the mean dose of all points was identical. Imaging on CyberKnife system resulted in 0.01 cGy mean dose. The highest value of 0.02 cGy occurred in point 1. The lowest doses were 0.002 cGy and 0.003 cGy in the contralateral lung. Also, in point 4 and 8 the doses were 4–6 times lower than on Synergy or TrueBeam.

3.2. Fan beam CT

Fan Beam CT caused homogenous distribution in the whole phantom, as the phantom and the couch were centered. The highest dose was 0.57 cGy in point 4 and the deviation from this dose was under 0.23 cGy in all cases. The lowest value was 0.34 cGy which was found in point 10.

3.3. Mv-CBCT

MV-CBCT caused the highest patient dose of all the investigated methods. The maximum dose was 8.35 cGy, located in the sternum. The lowest dose was 6.1 cGy measured in the spine. The mean dose was 7.11 cGy. The distribution of the dose was the same as of the other techniques, increased dose was detected in point 4 and 8: 7.39 cGy and 7.34 cGy respectively. Compared to kV-CBCT imaging, these values were 11.6 times higher on average.

3.4. kV-CBCT comparison

We investigated the kV-CBCT imaging of two vendors and the highest dose was measured in the sternum (0.96 cGy—TrueBeam and 0.84 cGy – Synergy) and in the ipsilateral lung (0.82 cGy – TrueBeam and 0.89 cGy – Synergy). The lowest dose appeared in the spine with both machines (0.3 cGy). The highest difference between the two

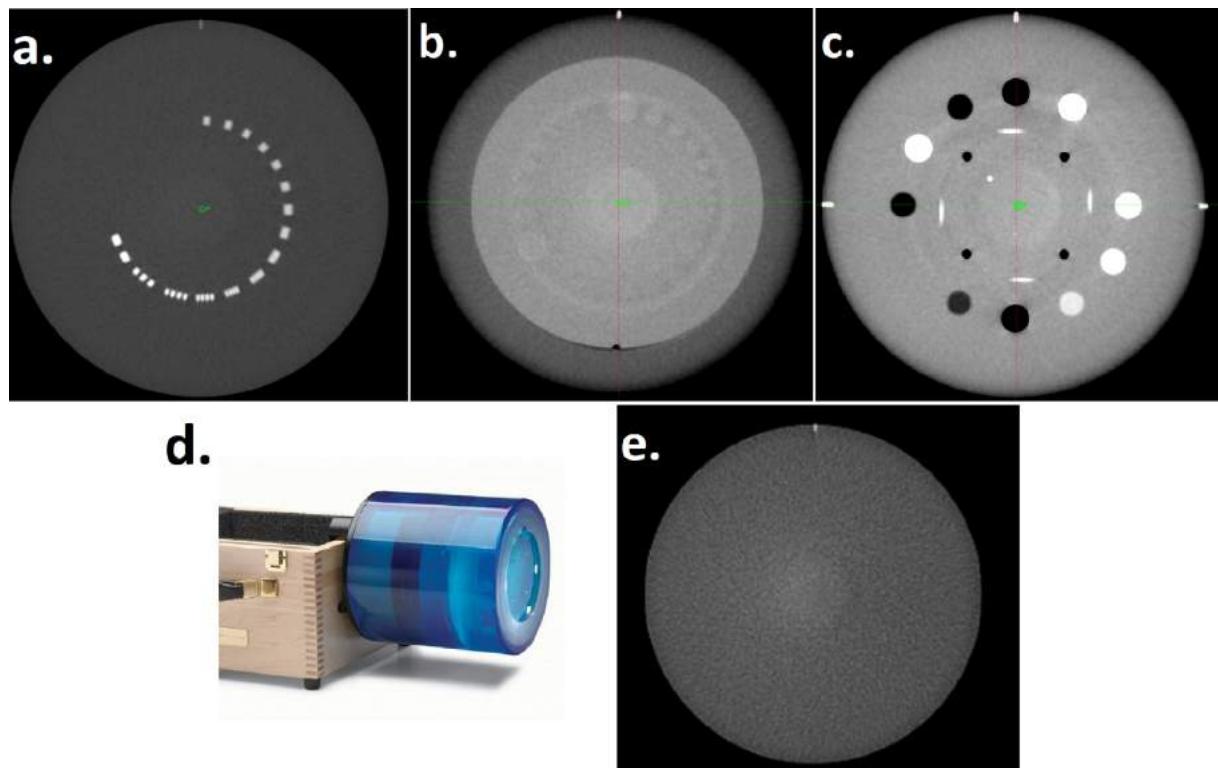


Fig. 3. Catphan phantom a.) Spatial resolution section b.) Low contrast resolution section c.) Geometry distortion section d.) Commercial photo of the phantom e.) Uniformity section.

Table 2

Point doses of different imaging techniques measured in thorax phantom.

Patient dose in thorax phantom [cGy]

Point of measurement	2D Planar imaging						3D imaging			
	kV-kV			MV-MV			kV-CBCT		Fan-Beam kV-CT	MV-CBCT
	TrueBeam	Synergy	CyberKnife	TrueBeam	Synergy	Artiste	TrueBeam	Synergy	Artiste	Artiste
				2.5 MV	6MV	6MV				
1.	0.05	0.02	0.02	0.61	1.07	1.95	1.43	0.96	0.84	0.56
2.	0.02	0.02	0.01	0.65	0.89	1.57	1.20	0.62	0.67	0.56
3.	0.03	0.03	0.01	0.96	1.15	2.18	1.60	0.74	0.69	0.55
4.	0.05	0.06	0.01	2.16	2.58	4.45	3.52	0.89	0.86	0.57
5.	0.02	0.04	0.01	0.91	1.15	2.29	1.62	0.60	0.58	0.52
6.	0.01	0.01	0.003	0.45	0.70	1.25	0.96	0.48	0.56	0.53
7.	0.01	0.01	0.002	0.10	0.12	0.25	0.17	0.46	0.49	0.49
8.	0.06	0.07	0.01	2.32	2.68	4.58	3.62	0.82	0.89	0.52
9.	0.06	0.09	0.01	1.09	1.25	1.94	1.66	0.66	0.64	0.51
10.	0.01	0.04	0.003	0.17	0.17	0.87	0.28	0.30	0.31	0.34
Average	0.04	0.04	0.01	0.94	1.18	2.13	1.61	0.65	0.65	0.52
										7.11

machines was 0.12 cGy and the mean dose of all points was identical.

3.5. MV-MV image comparison

Considering the MV-MV imaging method, the maximum dose was measured in points 4 and 8. The lowest dose was noticed in the lower part of the contralateral lung (under 0.25 cGy) and the spine (under 0.2 cGy). In every point imaging with Synergy machine caused the highest doses in all points followed by Artiste and TrueBeam in order. The highest doses were noticed in point 4 (4.45 – 3.52 – 2.58 cGy respectively) and point 8 (4.58 – 3.62 – 2.68 cGy respectively). Images with Artiste and TrueBeam were taken under the same circumstances.

3.6. MV – 6 MV imaging comparisons

Studies have shown that with the newly available 2.5 MV imaging on Varian TrueBeam machines the patient dose can be reduced significantly and also better image quality can be achieved [15,16]. The mean measured dose in all 10 points for 2.5 MV and 6 MV imaging was 0.94 cGy and 1.18 cGy, respectively. The largest dose difference was observed in point 1 where a 43% difference was detected. In the rest of the points the difference was 27%, 17%, 16%, 21%, 35%, 14%, 13%, 12%, 0%, respectively. The highest doses were measured in point 4 and point 8 with both imaging techniques. In these points the values were significantly higher than in any other point; for 2.5 MV imaging they were 2.16 cGy and 2.33 cGy and with 6 MV imaging 2.58 cGy and 2.68 cGy. The detailed dosimetric results of this study can be found in Table 2.

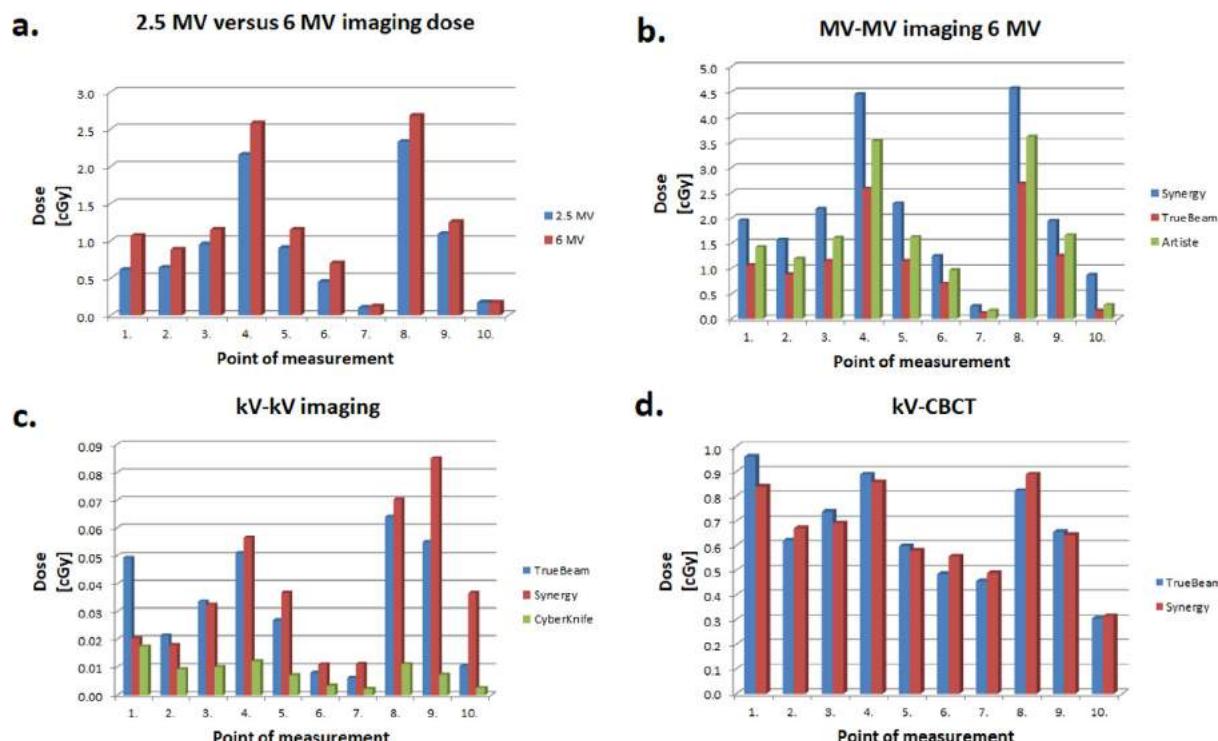
**Fig. 4.** Point dose comparison of different imaging techniques: a.) 2.5 MV and 6 MV, b.) MV-MV pair, c.) kV-kV pair and d.) kV-CBCT.

Table 3

Contrast resolutions and spatial resolutions of MV images with Leeds phantom.

Contrast (MV AP image)					
	TrueBeam		Synergy	Artiste	
	2.5 MV		6 MV	6 MV	6 MV
	Low dose	High quality	Low dose	High quality	
Number of visible discs	17	17	8	10	11
Contrast [%]	0.011	0.011	0.053	0.039	0.032
Spatial resolution [LP/mm]	9	9	2	3	4
	1.25	1.25	0.56	0.63	0.71
					0.8

3.7. Image quality for kV-kV and MV-MV imaging

For kV-kV images in spatial resolution section 5 blocks were distinguishable with Synergy and 9 with TrueBeam and CyberKnife. Low contrast resolution could not be defined with this phantom in the kV energy range without absorbing material. Using 20 cm thick Slab phantom all the 18 discs were visible on kV images with TrueBeam and Synergy machines which refers to 0.9% contrast level. 10 blocks from the 21 bar pattern could be distinguished which means 1.4 LP/mm spatial resolution.

Regarding contrast and spatial resolution there was no significant difference between 6 MV images of Artiste and Synergy machines. Lower doses were measured with TrueBeam, however, the contrast resolution and spatial resolution showed worse quality. Altogether 13 discs were visible with Artiste (which means 2.2% contrast level), 11 with Synergy (3.2% contrast level) and 10 with TrueBeam (5.3% contrast level). The spatial resolution was 0.8 LP/mm with Artiste, 0.71 LP/mm with Synergy and 0.56 LP/mm with TrueBeam. As far as the 2.5 MV imaging is concerned with TrueBeam machine, both parameters were significantly better. We could achieve 1.1% contrast level and 1.25 LP/mm spatial resolution (Table 3.).

3.8. CT image quality

Image sets acquired with kV-CBCT (Synergy and TrueBeam) and Fan Beam CT (Siemens) were investigated. As far as circular symmetry is concerned the differences were under 1.8% (0.9 mm) in all cases. The highest differences regarding directions were 0.5 mm, 0.8 mm and 0.7 mm for Synergy, TrueBeam and Siemens Helical CT respectively (Table 4.).

The spatial resolution was poorer with Synergy which means that only 1.25 mm resolution was achievable with this machine. 0.83 mm spatial resolution was detected with the two other imaging systems.

As for the contrast resolution a 1.0% contrast level was detected with all three imaging systems. The first three discs with 15 mm, 9 mm and 8 mm diameter were visible with Artiste and Synergy. With TrueBeam we could see one more disc with 7 mm diameter.

The quality assurance cannot be performed with Catphan phantom in the case of MV-CBCT. Due to the high energy the acquired image sets are too noisy to be able to process them.

4. Discussion

Nowadays an external beam therapy treatment always includes a verification process that can vary due to the location of the target volume, available tools and other circumstances. Hwang et al. [17] observed 2.9 mm ± 1.4 mm average setup error vector when taking MV images of patients with breast cancer with free breathing. The intra-fraction error vector was found to be in range of 2.9 mm ± 1.3 mm and

Table 4

Circular symmetry and contrast resolutions and spatial resolutions of CT images with Catphan phantom.

Circular symmetry of imaging system				
	Default	TrueBeam	Synergy	Artiste
	kV-CBCT	Helical CT		
Horizontal up [mm]	50	50.5	49.3	50.3
Vertical left [mm]	50	50.8	49.5	50.2
Vertical right [mm]	50	50.4	49.5	50.2
Horizontal down [mm]	50	50.3	49.1	50.7
Spatial Resolution				
	TrueBeam	Synergy	Artiste	
	kV-CBCT	Helical CT		
Line pair/cm resolved mm resolved	6 0.83	4 1.25	6 0.83	
Low contrast resolution				
	TrueBeam	Synergy	Artiste	
	kV-CBCT	Helical CT		
Contrast level	1.0%	1.0%	1.0%	
Number of visible discs	4	3	3	
Disc diameter resolved [mm]	7	8	8	

3.4 mm ± 1.8 mm depending on the observer. These measurements verify that image guidance is mandatory when using high fraction doses and small PTV margins.

The quality of life and life expectancy of patients treated with breast irradiation is growing steadily. Therefore, there are more cases where secondary tumours can develop. Because of the increasing number of imaging, an appropriate imaging technique must be chosen with respect to the additional dose delivered to the patient [18]. The dose of imaging methods has been investigated in several studies so far and different values can be found in the literature. Table 5 shows articles and their results with respect to the imaging technique.

Based on our IMRT APBI protocol, the dose limit of the heart is: V15% < 10% ($V_{5.5\text{Gy}} < 10\%$) in the case of right sided tumours, while in the case of left sided tumours, the value of $V_{1.8\text{ Gy}}$ to the heart had to be smaller than for conventional whole breast irradiation. In left sided ABPI cases the additional imaging dose must be taken into account in order to protect the heart as much as possible.

The lowest dose was detected with kV-kV imaging technique in our study. To obtain 2D information about the patient kV imaging is recommended to be used instead of MV imaging in the case of APBI. On the other hand, obtaining information about the intra-fraction motion of the patient MV imaging with the treatment beam could be used without causing additional dose to the patient [17]. Doses caused by kV-kV imaging with traditional linacs were in the range of 0.01–0.1 cGy. Comparing the two linacs Synergy caused higher dose in seven measuring points with the same quality indices. The lowest doses were detected with the CyberKnife's imaging system.

In most of the points the highest dose with MV-MV imaging was measured on Synergy followed by Artiste and TrueBeam. The higher values with Synergy can be explained with the 0.5 higher MU that was used by the standard protocol. The quality of the images was the best with Artiste followed by Synergy and then TrueBeam. The maximum doses of MV-MV imaging were significantly higher than kV-CBCT's in points that were exposed by both fields. These dose values were within

Table 5

Patient dose values found in the literature for various measuring methods.

Author and article	Method	Points of measurement	Tools-phantom	Accelerator	Parameters	Measured dose
Winey et al. [24]	kV-CBCT	Left breast Left lung Right breast Right lung	Cirs thorax phantom + house made breast attachment	Varian Clinac	125 kVp, 80 mA 25 ms/ projection Half fan mode, half bow tie filter	9.06 cGy 4.85 cGy 2.75 cGy 2.42 cGy
Quinn et al. [25]	kV-CBCT	Left breast Right breast Heart	TLD	Elekta Synergy	120 kVp, 140 mAs, 270° arc	0.51 cGy 0.39 cGy 0.4 cGy
Bahig et al. [22]	kV-CBCT	Left breast Right breast Heart	Ion chamber	Elekta Synergy	120 kVp 400 mAs	1.00 cGy 0.36 cGy 0.36 cGy
	MV-EPID	Left breast Right breast Heart	Ion chamber		6 MV 2 MU 10 cm x 18 cm field	4.44 cGy 0.04 cGy 0.03 cGy
Walter et al. [21]	MV EPID	Skin	In-vivo	Elekta Synergy	6 MV 5 MU 120 kV, 40 ms/frame	Avg 12.7 cGy
	kV-EPID	Skin	In-vivo		AP: 25 mA Lat: 32 mA 27.7 cm x 27.7 cm	Avg 0.18 cGy
Alvarado et al. [20]	kV-EPID	Left breast Right breast Heart	Film	Varian 21iX		0.25 cGy 0.05 cGy 0.15 cGy
	kV-CBCT	Left breast Right breast Heart				0.8 cGy 0.8 cGy 1.05 cGy
Gayou et al. [26]	MV-CBCT	Isocenter 0° 90° 180° 270°	Ion chamber	Siemens Primus	10MU 200° arc	9.2 cGy 12.1 cGy 9.7 cGy 4.1 cGy 8.2 cGy
Li et al. [23]	MV-CBCT	Heart Left Lung Right lung Left breast	Ion chamber CIRS thorax phantom	Varian Halcyon	10 MU 200° arc	8.45 cGy 7.16 cGy 7.19 cGy 9.71 cGy
	MV-EPID	Heart Left Lung Right lung Left breast			4 MU Various field sizes In-Target and Extra-target scenario	3.36 cGy 3.72 cGy 0.80 cGy 4.32 cGy
Canbolat et al. [27]	kV stereoscopy	Abdomen	TLD and film	CyberKnife	120 kV and 10 mAs 100 kv and 90 mAs 20 cm x 20 cm field size	0.04 cGy 0.24 cGy
Qi et al [29]	Fan Beam CT		Rando phantom TLD	Siemens Somatom	120 kV 25 mAs 1.0 pitch	0.19 cGy

a range of 0.1–4.6 cGy and 0.3–0.96 cGy with kV-CBCT. MV imaging with 2.5 MV could be an appropriate way to acquire better image quality along with less noise and less dose.

CT caused higher average dose in the whole body, but it is worth using this technique because of the advantages of 3D information. Due to the delivered dose and the better image quality kV-CBCT should be used instead of MV-CBCT. On-rail fan-beam CT caused the lowest doses with similar image quality results, but the disadvantage of this technique is that the couch has to be rotated by 180° together with the patient between imaging and treatment and this can result in additional patient positioning errors.

kV-planar imaging is expected to cause the lowest dose to patients. Santos et al. [19] estimated an average dose for an image between 0.1 and 0.3 cGy in their review. Alvarado et al. [20] measured doses from standard kilovoltage radiographic imaging with a RANDO thorax phantom with films. They found that the results are in an interval of 0.05–0.4 cGy. These are lower values than ours in this study. They used lower tube voltage and tube current and this may explain the differences. Walter et al. [21] measured 0.18 cGy on average with ion chambers placed on patients' skin.

With MV planar imaging 4.44 cGy was reported to the ipsilateral breast, 0.04 cGy to the contralateral breast and 0.03 cGy to the heart by Bahig et al. [22]. They used Farmer ionization chamber in a custom-designed female phantom and the settings in the measurement were

similar to the ones in our study. The trend of their results fits to our values; they got an outstanding value in the ipsilateral breast and lung but the decrease of dose gradient was larger. The value in the heart was significantly lower than in our study due to the fact that the anatomy of the phantom was quite different. Li et al. [23] investigated normal tissue doses from MV-MV imaging with Halcyon machines. They measured the dose in a CIRS thorax phantom with breast attachment. They found 3.36, 3.72 cGy in the heart and left lung when the tissues are in field and 0.80 cGy for the right lung outside the field using high-quality mode with 4 MU. As for left breast the dose ranged from 0.80 cGy to 4.3 cGy depending on the location of the isocenter. Moreover, Walter et al. [21] published 12.7 cGy on average measured on patients' skin, but they applied 5 MU instead of 1.5 MU.

The impact of kV-CBCT imaging has been the topic of numerous other articles. This is the most commonly used verification form for APBI patients. Winey et al. [24] measured the dose in a CIRS thorax solid water phantom with a Farmer ionization chamber. They attached an in-house made breast attachment to the phantom in order to simulate the breast more accurately. They found 4.85 cGy in the left lung and 2.42 cGy in the right lung. Quinn et al. [25] measured the dose with TL dosimeters in a CIRS anthropomorphic breast phantom. They simulated a left sided breast cancer patient and they reported 0.51 cGy in the ipsilateral breast, 0.39 cGy in the contralateral breast and 0.4 cGy in the heart, which values are lower than our results. Bahig et al. [22]

reported higher values – 1 cGy in the ipsilateral breast - under comparable circumstances than in our experiment. Alvarado et al. [20] also found the doses in the interval of 0.8–1.05 cGy with the default imaging protocol. They achieved better results when they changed the settings but did not report any details about the quality of the images.

In their work Gayou et al. [26] showed the absolute doses of MV-CBCT. They used a cylindrical phantom with 30 cm diameter and 15 cm length to simulate a pelvis case. The five measurement locations were at the isocenter and at four positions located 1 cm below the phantom surface at 0°, 90°, 180°, and 270° clockwise. In the isocenter they measured 9.2 cGy and in the peripheral points between 4.1 and 12.1 cGy. They used 10 MU and 200° arc for the imaging. Li et al. [23] found 8.45, 7.16, 7.19 cGy to heart, left lung and right lung respectively and 9.71 cGy to left breast using the same settings with Halcyon machine simulating a left-sided treatment. According to our default thorax protocol we used 8 MU and 200° for the image acquisition and measured doses between 6.1 and 8.3 cGy.

Fewer results can be found in the literature related to CyberKnife. The work of Canbolat et al. [27] focused on skin dose measurements with films or thermoluminescent dosimeters. They used 20 cm × 20 cm field size and the most commonly used energies of 90, 100, 110 and 120 kVp, with 3 mAs levels. For each measurement 80 consecutive images were acquired to ensure sufficient dose deposition in the dosimeters. The acquired data were averaged to obtain the dose per image. Thus, they found doses in the range from 0.04 to 0.24 cGy. The manufacturer released a review [28] about patient doses in which they reported 0.024 cGy for the setting that we used.

Qi et al. [29] measured dose with four CT scanner models and three study protocols. They used a Rando phantom with breast modules. Twenty thermoluminescent dosimeters were placed inside the breast modules to measure breast tissue dose. The dose was reported to be within 0.15–0.22 cGy with default lung scanning protocols that mostly matched our protocol. Santos et al. [19] predicted higher values than our results. They published 1–3 cGy average dose for CT-on-rail imaging. In our investigation we got doses between 0.3 and 0.6 cGy.

The limitation of our work, that the dose to skin was not measured and evaluated. Our results showing dose differences between kV and MV imaging may not be valid near the surface.

5. Conclusion

All image guidance techniques applicable for APBI were evaluated with respect to delivered dose and image quality. One possible approach to reduce the absorbed dose to patients is to use lower energies for imaging when it is available on the system. According to our study, orthogonal-angled kV-kV paired 2-D planar imaging results in the lowest dose during verification. To reduce patient dose planar imaging with 2.5 MV can be a good method instead of 6 MV imaging. This means that we can acquire images with better quality at higher contrast level and less noise.

Without fiducial markers 3D CT imaging is required to get volumetric information of the target position. On the other hand, CT imaging takes more time – in some cases this may be considered, according to the patient's condition and the possible setup uncertainties, especially in the case of CT on rail imaging. The CBCT techniques reduce these effects, but the dose to organs and image quality are much better with kV energy than with MV energy. There were no significant differences regarding image quality between each vendor using similar imaging settings. As far as the measured doses are concerned significant difference was shown between the three vendors with MV-MV imaging where TrueBeam caused the lowest dose followed by Artiste and then Synergy. With kV planar imaging the doses were lower with TrueBeam in 7 of the 10 points than with Synergy, but CyberKnife caused the lowest doses. With kV-CBCT significant difference cannot be detected between the two manufacturers.

Based on our results in the case of accelerated partial breast

irradiation we suggest using kV-kV orthogonal imaging with fiducial markers, which causes the lowest dose and offers good image quality. kV-CBCT is the optimal solution to overcome the lack of fiducials by providing 3D information and correct patient position.

References

- [1] Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hardenbergh PH, Julian TB, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(4):987–1001. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.031>.
- [2] Arthur DW, Vicini FA. Accelerated partial breast irradiation as a part of breast conservation therapy. *J Clin Oncol* 2005;23(8):1726–35. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.045>.
- [3] Njeh CF, Saunders MW, Langton CM. Accelerated partial breast irradiation using external beam conformal radiotherapy: a review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;81(1):1–20. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2011.01.011>.
- [4] Polgar C, Van Limbergen EV, 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). *Radiat Oncol* 2010;94(3):264–73. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.01.014>.
- [5] Petillion S, Verhoeven K, Weltens C, Van den Heuvel F. Accuracy of a new paired imaging technique for position correction in whole breast radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys* 2015;16(1):4796. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v16i1.4796>.
- [6] Hlavka A, Vanasek J, Odrazka K, Stuk J, Dolezel M, Ulrych V, et al. Tumor bed radiotherapy in women following breast conserving surgery for breast cancer–safety margin with/without image guidance. *Oncol Lett* 2018;15(4):6009–14. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8083>.
- [7] Yue NJ, Haffty BG, Kearney T, Kirstein L, Chen S, Goyal S. Tracking the dynamic seroma cavity using fiducial markers in patients treated with accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiotherapy. *Med Phys* 2013;40(2):021717. <https://doi.org/10.1118/1.4788644>.
- [8] Park CK, Pritz J, Zhang GG, Forster KM, Harris EER. Validating fiducial markers for image-guided radiation therapy for accelerated partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(3):e425–32. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.07.027>.
- [9] Vicini FA, Remouchamps V, Wallace M, Sharpe M, Fayad J, Tyburski L, et al. Ongoing clinical experience utilizing 3D conformal external beam radiation therapy to deliver partial-breast irradiation in patients with early-stage breast cancer treated with breast conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(5):1247–53. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(03\)01573-6](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(03)01573-6).
- [10] Moon SH, Shin KH, Kim TH, Yoon M, Park S, Lee DH, et al. Dosimetric comparison of four different external beam partial breast irradiation techniques: three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, helical tomotherapy and proton beam therapy. *Radiat Oncol* 2009;90(1):66–73. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2008.09.027>.
- [11] Qiu JJ, Chang Z, Horton JK, Wu QRJ, Yoo S, Yin FF. Dosimetric comparison of 3D conformal, IMRT, and V-MAT techniques for accelerated partial-breast irradiation (APBI). *Med Dosim* 2014;39(2):152–8. <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2013.12.001>.
- [12] Mózsa E, Mészáros N, Major T, Fröhlich G, Stelczer G, Sulyok Z, et al. Accelerated partial breast irradiation with external beam three-dimensional conformal radiotherapy: 5-year results of a prospective phase II clinical study. *Strahlenther Onkol* 2014;190(5):444–50. <https://doi.org/10.1007/s00066-014-0633-1>.
- [13] Stelczer G, Major T, Mészáros N, Polgár C, Pesznyák C. External beam accelerated partial breast irradiation: dosimetric assessment of conformal and three different intensity modulated techniques. *Radiat Oncol* 2019;53(1):123–30.
- [14] Mészáros N, Major T, Stelczer G, Zaka Z, Mózsa E, Pukancsik D, et al. Implementation of image-guided intensity modulated accelerated partial breast irradiation: Three-year results of a phase II clinical study. *Strahlenther Onkol* 2017;193(1):70–9. <https://doi.org/10.1007/s00066-016-1074-9>.
- [15] Ding GX, Munro P. The characteristics of the newly available 2.5-MV imaging beam from a medical linear accelerator. *Int J Radiat Oncol* 2016;96:e698.
- [16] Song KH, Snyder KC, Kim J, Li H, Ning W, Rusnak R, et al. Characterization and evaluation of 2.5 MV electronic portal imaging for accurate localization of intra- and extracranial stereotactic radiosurgery. *J Appl Clin Med Phys* 2016;17(4):268–84. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v17i4.6247>.
- [17] Hwang JM, Hung JY, Tseng YH, Chang YK, Wang YN, Chang CS. Use of electronic portal images to evaluate setup error and intra-fraction motion during free-breathing breast IMRT treatment. *Med Dosim* 2018;S0958-3947(18):30101–8. <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2018.08.001>.
- [18] Ding GX, Alaei P, Curran B, Flynn R, Gossman M, Mackie TR, et al. Image guidance doses delivered during radiotherapy: Quantification, management, and reduction: Report of the AAPM Therapy Physics Committee Task Group 180.
- [19] Santos J, Popple R, Agazaryan N, Chetty I, et al. Image guided radiation therapy (IGRT) technologies for radiation therapy localization and delivery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(1):33–45. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.02.021>.
- [20] Alvarado R, Booth JT, Bromley RM, Gustafsson HB. An investigation of image guidance dose for breast radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys* 2013;14(3):25–38. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v14i3.4085>.
- [21] Walter C, Boda-Heggemann J, Wertz H, Loeb I, Rahn A, Lohr F, et al. Phantom and in-vivo measurements of dose exposure by image-guided radiotherapy (IGRT): MV

- portal images vs. kV portal images vs. cone-beam CT. *Radiother Oncol* 2007;85(3):418–23.
- [22] Bahig H, Roussin É, Yassa M, Vavassis P, Lemaire C, Archambault L, et al. Partial kilovoltage cone beam computed tomography, complete kilovoltage cone beam computed tomography, and electronic portal images for breast radiation therapy: a dose-comparison study. *Pract Radiat Oncol* 2015;5(5):e521–9. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2015.02.009>.
- [23] Li Y, Netherton T, Nitsch PL, Balter PA, Gao S, Klopp AH, et al. Normal tissue doses from MV image-guided radiation therapy (IGRT) using orthogonal MV and MV-CBCT. *J Appl Clin Med Phys* 2018;19(3):52–7. <https://doi.org/10.1002/acm2.12276>.
- [24] Winey B, Zygmanski P, Lyatskaya Y. Evaluation of radiation dose delivered by cone beam CT and tomosynthesis employed for setup of external breast irradiation. *Med Phys* 2009;36(1):164–73. <https://doi.org/10.1118/1.3036113>.
- [25] Quinn A, Holloway L, Begg J, Nelson V, Metcalfe P. Kilovoltage cone-beam CT imaging dose during breast radiotherapy: a dose comparison between a left and right breast setup. *Med Dosim* 2014;39(2):190–3. <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2013.12.009>.
- [26] Gayou O, Parda DS, Johnson M, Miften M. Patient dose and image quality from mega-voltage cone beam computed tomography imaging. *Med Phys* 2007;34(2):499–506. <https://doi.org/10.1118/1.2428407>.
- [27] Canbolat A, Zorlu F, Hurmuz P, Yeginer M, Ozyigit G. Investigating the surface dose contribution of intrafractional kV imaging in CyberKnife-based stereotactic radiosurgery. *Med Dosim* 2017;42(4):304–9. <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2017.06.005>.
- [28] Estimation of the imaging dose for the CyberKnife robotic radiosurgery system. Accuracy Incorporated report.
- [29] Qi Z, Lemen LC, Lamba M, Chen HH, Samaratunga R, Mahoney M, et al. Radiation dose to the breast by 64-slice CT: effects of scanner model and study protocol. *Acad Radiol* 2016;23(8):987–93. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2016.03.022>.

research article

External beam accelerated partial breast irradiation: dosimetric assessment of conformal and three different intensity modulated techniques

Gábor Stelczer^{1,2}, Tibor Major¹, Norbert Mészáros^{1,3}, Csaba Polgár^{1,3}, Csilla Pesznyák^{1,2}

¹ Center of Radiotherapy, National Institute of Oncology, Budapest, Hungary

² Institute of Nuclear Techniques, Budapest University of Technology and Economics, Hungary

³ Department of Oncology, Semmelweis University, Budapest, Hungary

Radiol Oncol 2019; 53(1): 123-130.

Received 27 September 2018

Accepted 29 November 2018

Correspondence to: Gábor Stelczer, National Institute of Oncology, Ráth György u. 7-9, 1122 Budapest, Hungary. Phone: +36 1 224 8600 3667; E-mail: gabor.stelczer@gmail.com

Disclosure: No potential conflicts of interest were disclosed.

Background. The aim of the study was to evaluate and compare four different external beam radiotherapy techniques of accelerated partial breast irradiation (APBI) considering target coverage, dose to organs at risk and overall plan quality. The investigated techniques were three dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT), "step and shoot" (SS) and "sliding window" (SW) intensity-modulated radiotherapy (IMRT), intensity-modulated arc therapy (RA).

Patients and methods. CT scans of 40 APBI patients were selected for the study. The planning objectives were set up according to the international recommendations. Homogeneity, conformity and plan quality indices were calculated from volumetric and dosimetric parameters of target volumes and organs at risk. The total monitor units and feasibility were also investigated.

Results. There were no significant differences in the coverage of the target volume between the techniques. The homogeneity indices of 3D-CRT, SS, SW and RA plans were 0.068, 0.074, 0.058 and 0.081, respectively. The conformation numbers were 0.60, 0.80, 0.82 and 0.89, respectively. The $V_{50\%}$ values of the ipsilateral breast for 3D-CRT, SS, SW and RA were 47.5%, 40.2%, 39.9% and 31.6%, respectively. The average $V_{10\%}$ and $V_{40\%}$ values of ipsilateral lung were 13.1%, 28.1%, 28%, 36% and 2.6%, 1.9%, 1.9%, 3%, respectively. The 3D-CRT technique provided the best heart protection, especially in the low dose region. All contralateral organs received low doses. The SW technique achieved the best plan quality index (PQI).

Conclusions. Good target volume coverage and tolerable dose to the organs at risk are achievable with all four techniques. Taking into account all aspects, we recommend the SW IMRT technique for APBI.

Key words: accelerated partial breast irradiation; dosimetric evaluation; IMRT; RapidArc

Introduction

Several previous prospective randomized trials and their meta-analysis proved that in the treatment of breast tumours, radiation therapy is an important part of breast conserving therapy. Breast conserving surgery and the subsequent irradiation of the remaining breast tissue ensure the same survival rate as radical breast surgery.^{1,2} Nowadays,

accelerated partial breast irradiation (APBI) is becoming more and more an accepted treatment for early-stage invasive breast tumours.³⁻⁸ Two main advantages are short overall treatment time (5 days) and smaller irradiated volume, which helps for the organs at risk (OAR) to be spared.

In the first external beam APBI trials the patients were treated with 3 dimensional conformal (3D-CRT) technique.⁹ Studies with long follow up

times can be also found with brachytherapy.^{10,11} These trials have the largest number of patients treated and the longest follow-up time. In our previous paper the dosimetrical differences of the external beam and interstitial brachytherapy for APBI were evaluated.¹² It was found that the target volume can be appropriately irradiated by both techniques, but brachytherapy generally spares normal tissues and organs at risk better than IMRT. In 2006 a phase II sequential trial was launched at our institution.¹³ In the first part of the trial between 2006 and 2011 forty-four patients were treated with 3D-CRT technique, while in the second part between 2011 and 2014 sixty patients were treated with image-guided "step & shoot" intensity-modulated (IMRT) technique, using 5 coplanar fields. Currently at our institution APBI treatments are carried out with "sliding window" IMRT technique according to our preliminary study.¹⁴

In current study, we conducted a dosimetric comparison of the traditional 3D-CRT, the intensity-modulated "step & shoot" (SS), "sliding window" (SW) and "RapidArc" (RA) techniques for APBI.

Patients and methods

Patients

For this study 40 patients were selected, who were previously treated with early-stage invasive breast cancer at our institution between 2006 and 2014 in a phase II APBI trial.^{13,15} The study protocol was evaluated and accepted by the institutional and national ethics committees, and all patients provided written informed consent before enrolment. The trial was registered at ClinicalTrials.gov with identifier number NCT02003560. During breast-conserving surgery titanium surgical clips were placed in each patient to mark the boundaries of the excision cavity, which increased the accuracy of defining the resection cavity and consequently the planning target volume (PTV).

Patient immobilization and CT acquisition

During planning CT scan, patients were positioned supine in a wingboard fixation device (Civco, USA). Around both breasts and on the surgical scar metal wires were placed to increase the precision of contouring. CT scans started from the mandible and included the complete volume of the lungs

and the volumes of both breasts. The most crucial part of partial breast irradiation is the exact localization of the excision cavity. Using titanium clips and the 3 mm thickness of the planning CT slices, the borders of surgical cavity could be defined in acceptable precision.

Contouring

The contouring and 3D-CRT plans were made with Pinnacle 8.0m (Philips, The Netherlands) treatment planning system, while for the plans of SS, SW and RA the Eclipse 11 (Varian, USA) planning software was used. In the first step of target volume definition, the tumour bed was contoured by the radiation oncologist based on the seroma and the surrounding clips. In the second step, on the basis of the intact surgical margins and pathological results, it was expanded in 6 directions with margins of different size to define CTV. The minimal and maximal value of the extension between the tumour bed and the CTV was 5 and 18 mm, respectively.¹⁶ The CTV was limited by the border of ipsilateral breast tissue. The safety margin between the CTV and PTV was 5 mm. As the skin is an organ at risk during partial breast irradiation, a 5 mm thick volume of the skin was cropped from PTV to create PTVeal. Heart, ipsilateral and contralateral breasts and lungs, non-target breast were contoured as organs at risk. Non-target breast was created with the extraction of PTV from ipsilateral breast.

Planning purposes

36.9 Gy in 9 fractions was delivered on 5 consecutive days, twice a day with at least 6 hours interval between fractions. 100% of the PTVeal had to be covered with at least 95% of the prescribed dose. The allowed maximum dose was 110%. To make the techniques comparable, the same target coverage was achieved for all plans. Based on our protocol, the dose limits of the organs at risk were as follows: $V_{100\%} < 35\%$ and $V_{50\%} < 60\%$ for the ipsilateral breast, $V_{30\%} < 20\%$ for the ipsilateral lung, $V_{15\%} < 10\%$ for the heart in case of right sided tumours, while in case of left sided tumours, the value of heart $V_{5\%}$ had to be smaller than for conventional whole breast irradiation. $V_{xx\%}$ is the percentage of a region of interest (ROI) receiving at least the XX percent of the prescribed dose. These requirements were fulfilled in all of the plans. For contouring and for planning aims the NSABP B-39/RTOG 0413¹⁷ guideline was used.

Planning

The 3D-CRT plans were created with 4 or 5 wedged conformal non-coplanar fields from tangential directions (Figure 1). The IMRT plans were created with 5 or 6 coplanar fields covering 190°, four of these fields positioned in the medial “first” and lateral “last” 30°. The RA plans consisted of two coplanar arcs created between the most medial field of the IMRT plans and gantry angle of 180° (Figure 1). Avoidance sectors were not applied, only strict constraints were given for ipsilateral lung, heart and spine. All plans were created for linear accelerator equipped with 5 mm wide MLC and 6 MV photon energy was used. CCC algorithm in Pinnacle and AAA algorithm in Eclipse were used for dose calculations.

Evaluation

For all techniques and all contoured organs volumes, minimum -, maximum and mean doses were recorded. Also $V_{xx\%}$ and $D_{xx\%}$ parameters were evaluated for all ROIs.

For the PTVeal homogeneity index and conformation number were calculated. Homogeneity index was calculated according to the ICRU83:

$$HI = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}}$$

And the conformation number is:

$$CN = \frac{PTV_{ref}}{V_{PTV}} \times \frac{PTV_{ref}}{V_{ref}}$$

where PTV_{ref} is the volume of PTVeal which is covered by the reference isodose, V_{PTV} is the volume of PTVeal and V_{ref} is the tissue volume encompassed by the reference isodose curve.¹⁸ The plan quality index (PQI), defined by Leung *et al.*¹⁹, was calculated for all plans to include all the previous parameters in one quantity. The sum of monitor units (MU) was also recorded.

Statistical analysis was performed for all parameters with repeated measures ANOVA and Tukey post hoc test or Friedman test and Dunn post hoc test in GraphPad Instat (GraphPad Software, USA).

Results

Volumes

The mean volume of the tumour bed, CTV and PTV were 15.4 cm³, 80.8 cm³ and 155.5 cm³, respectively. The ratios of CTV and PTV to the ipsilateral

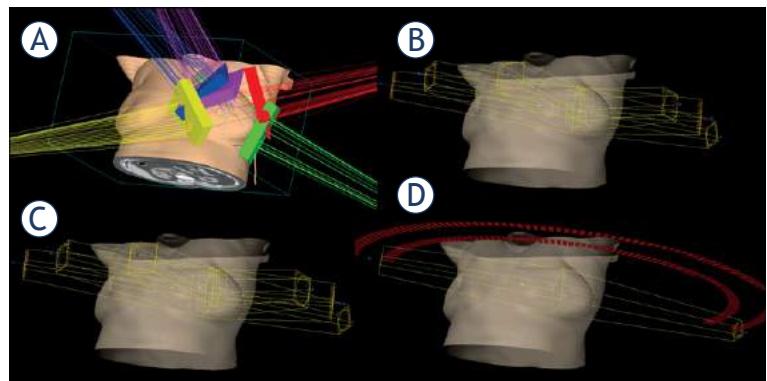


FIGURE 1: Typical beam arrangements in 3D-CRT (A), SS (B), SW (C) and RA (D) treatment plans.

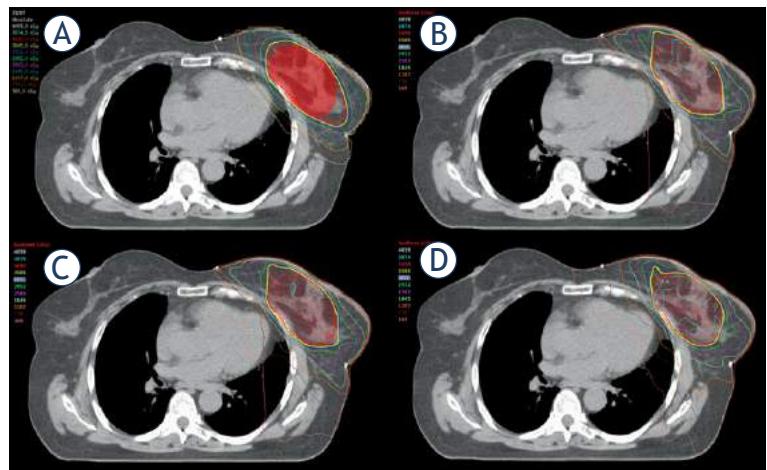


FIGURE 2: Representative dose distributions for a left sided case with 3D-CRT (A), SS (B), SW (C) and RA (D).

breast volume was 8.6% (range: 4–19.1%) and 16.8% (range: 8.3–40.1%), respectively.

Target volume coverage

For each technique the $V_{95\%}$ value of PTVeal was at least 99.5%, except for 5 cases with 3D-CRT technique. There were no significant differences between the techniques in the values of $V_{95\%}$ and $V_{90\%}$ (Table 1), neither for PTVeal nor for CTV. Figure 2 shows dose distributions for the four irradiation techniques in a representative case. The homogeneity index was significantly better with SW technique than with 3D-CRT, SS or RA techniques. The difference between 3D-CRT and RA technique was also significant. The average conformation numbers of 3D-CRT, SS, SW and RA were

TABLE 1. Quality indices and total number of monitor units of the four irradiation techniques

	Mean values (%)				ANOVA p value	Post hoc tests results						
	3D-CRT	SS	SW	RA		3D-CRT vs. SS	3D-CRT vs. SW	3D-CRT vs. RA	SS vs. SW	SS vs. RA	SW vs. RA	
PTV eval	$V_{95\%}$	99.5	99.8	99.8	99.8	0.96	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
	$V_{90\%}$	100	100	100	100	0.875	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
CTV	$V_{95\%}$	99.9	100	100	100	0.001	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
	$V_{90\%}$	100	100	100	100	0.123	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
HI		0.068	0.074	0.058	0.081	<0.001	n.s.	p<0.05	p<0.05	p<0.05	n.s.	p<0.05
CN		0.6	0.8	0.82	0.89	<0.001	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05
PQI		0.5	0.36	0.34	0.43	<0.001	p<0.05	p<0.05	p<0.05	n.s.	p<0.05	p<0.05
MU		677	814	1077	1136	<0.001	n.s.	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	n.s.

3D-CRT = three dimensional conformal radiotherapy; n.s. = not significant; RA = intensity-modulated arc therapy; SS and SW = „step and shoot” and „sliding window” intensity-modulated radiotherapy

TABLE 2. Dose to the organs at risk

	Mean values (%)				ANOVA p value	Post hoc tests results					
	3D-CRT	SS	SW	RA		3D-CRT vs. SS	3D-CRT vs. SW	3D-CRT vs. RA	SS vs. SW	SS vs. RA	SW vs. RA
Ipsilateral breast	$V_{100\%}$	14.3	13.9	12.1	12.7	<0.001	n.s.	p<0.05	p<0.05	p<0.05	n.s.
	$V_{75\%}$	31.5	26.1	25.8	21	<0.001	p<0.05	p<0.05	p<0.05	n.s.	p<0.05
	$V_{50\%}$	47.5	40.2	39.9	31.6	<0.001	p<0.05	p<0.05	p<0.05	n.s.	p<0.05
Ipsilateral lung	D_{max}	105.3	108.2	106.3	110.3	<0.001	p<0.05	n.s.	p<0.05	p<0.05	p<0.05
	$V_{10\%}$	13.1	28.1	28	36	<0.001	p<0.05	p<0.05	p<0.05	n.s.	p<0.05
	$V_{30\%}$	3.9	3.6	3.6	6	<0.001	n.s.	n.s.	p<0.05	n.s.	p<0.05
	$V_{40\%}$	2.6	1.9	1.9	3	<0.001	p<0.05	p<0.05	n.s.	n.s.	p<0.05
Heart (left sided tumour)	MLD	5.6	7.4	7.4	9.9	<0.001	p<0.05	p<0.05	p<0.05	n.s.	p<0.05
	MHD	2.4	2.9	2.8	5.4	<0.001	n.s.	n.s.	p<0.05	n.s.	p<0.05
	$V_{5\%}$	8.7	19.3	17.5	38.9	<0.001	n.s.	n.s.	p<0.05	n.s.	p<0.05
Heart (right sided tumour)	$V_{15\%}$	3	1.5	1.2	7.8	0.043	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	p<0.05
	MHD	0.8	1.6	1.6	3	<0.001	n.s.	n.s.	p<0.05	n.s.	p<0.05
	$V_{5\%}$	1.3	8.1	7.8	22.2	<0.001	p<0.05	n.s.	p<0.05	n.s.	p<0.05
Contralateral lung	$V_{15\%}$	0.6	0.1	0.2	0.5	0.711	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	$V_{5\%}$	0	3.4	3.2	9.6	<0.001	p<0.05	p<0.05	p<0.05	n.s.	p<0.05
	$V_{10\%}$	0	0.1	0.1	0.1	0.001	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	$D_{5\%}$	0.5	4	4	5.4	<0.001	p<0.05	p<0.05	p<0.05	n.s.	p<0.05
Contralateral breast	$D_{10\%}$	0.4	3.2	3.1	4.7	<0.001	p<0.05	p<0.05	p<0.05	n.s.	p<0.05
	$V_{5\%}$	0.7	3.1	3.1	1.9	<0.001	p<0.05	p<0.05	p<0.05	n.s.	n.s.
	$V_{10\%}$	0.3	0.2	0.2	0.0	0.013	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	$D_{5\%}$	1.2	3.8	3.7	3.8	<0.001	p<0.05	p<0.05	p<0.05	n.s.	n.s.
	D_{max}	5.6	8.5	8.5	7.8	<0.001	p<0.05	p<0.05	p<0.05	n.s.	n.s.

3D-CRT = three dimensional conformal radiotherapy; MHD = mean heart dose; MLD = mean lung dose; n.s. = non-significant; RA = intensity-modulated arc therapy; SS and SW = „step and shoot” and „sliding window” intensity-modulated radiotherapy

0.60, 0.80, 0.82 and 0.89, respectively, being all differences significant. The average values of homogeneity index, conformal number and PQI and the significance levels are summarized in Table 1.

The organs at risk

Table 2 contains all the dosimetric values of the critical organs and their comparisons between different techniques.

With respect to the ipsilateral breast, the best results for dose reduction were achieved with RA technique which was also confirmed by the conformation number. The $V_{50\%}$ values of non-target breast for 3D-CRT, SS, SW and RA were 39.6%, 29.9%, 29.6%, 19.8%, respectively. In the non-target ipsilateral breast the maximum doses were 105.1%, 105.8%, 103.8% and 106.4%, respectively.

With respect to the ipsilateral lung, we received significantly better results for dose-volume values for non-coplanar 3D-CRT in low dose ranges such as 10% of the prescribed dose, while RA resulted in the largest low dose bath ($V_{10\%}$). For higher dose ranges the two static IMRT techniques achieved significantly better results for $V_{40\%}$ than the other two.

The heart was better protected from low doses by the 3D-CRT technique. For the $V_{15\%}$ values RA technique still provided the worst results, while the static-field IMRTs reached the lowest doses for the heart.

Both contralateral lung and contralateral breast received low dose with all techniques. Noticeable values and differences can only be found at 5% of the prescribed dose, and only very small volume received a higher dose than 10%. For both organs the 3D-CRT had significantly better results. With 3D-CRT technique, the average maximum doses for the contralateral lung and the contralateral

breast were 0.8 Gy and 2.1 Gy, respectively. With static-field IMRT techniques the average values were 3 Gy and 3.1 Gy and with RA 3.5 Gy and 2.5 Gy, respectively.

The PQI values of 3D-CRT, SS, SW and RA techniques were 0.50, 0.36, 0.34 and 0.43. By definition, low PQI values mean high overall plan quality. The two static-field IMRT PQI values were significantly better than the ones for the other two techniques, and RA was also significantly better compared to 3D-CRT. With respect to monitor units, 3D-CRT (677 MU) and SS (814 MU) techniques were significantly lower than with SW (1077 MU) and RA (1136 MU). The difference between SW and RA was also significant.

The results of this study in comparison with other dosimetric studies in APBI can be found in Table 3²⁰⁻²² and Table 4 for the 3D-CRT and IMRT techniques, respectively.

Discussion

The ratio of the target volume and the ipsilateral breast is a strict selection criteria in APBI, because good cosmetic outcomes are only achievable with the limitation of the irradiated volume. In our randomly selected 40 patients the median of tumour bed volume was 13.5 cm³ (3–40 cm³). Different values can be found in the literature with respect to tumour bed sizes. Vicini *et al.*²³ reported similar values to ours for the average tumour bed volume (median: 14 cm³ range: 3–70 cm³), while Oliver *et al.*²⁴ prepared plans with bigger surgical cavities (median: 63.5 cm³ range: 12–134 cm³). Compared to our average value of 0.17 for target volume to ipsilateral breast ratio Bergom *et al.*²⁵ and Moon *et al.*²⁶ reported equal or smaller ratios, while Livi *et al.*²⁷ and Rusthoven *et al.*²⁸ reported higher ratios.

TABLE 3. Comparison between our and other 3D-CRT data published in APBI studies

	Target			Ipsilateral breast (%)		Non-target breast (%)		Heart (left-sided lesions)		Ipsilateral lung	
	V_{PTV} (ccm)	V_{PTV} / V_{IB}	$V_{95\%}$ (%)	$V_{100\%}$	$V_{50\%}$	$V_{50\%}$	MHD (cGy)	$V_{5\%}$ (%)	MLD (cGy)	$V_{30\%}$ (%)	
Patel <i>et al.</i> ²⁰	n.a.	n.a.	n.a.	26	52	n.a.	n.a.	n.a.	370	n.a.	
Moon <i>et al.</i> ²⁶	n.a.	0.17	99.9	32.8	57.6	40.9	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	
Qiu <i>et al.</i> ²¹	236.2	n.a.	n.a.	20.3	46.8	n.a.	76.1	6.4	193.2	4.4	
Essers <i>et al.</i> ²²	176.4	n.a.	96.4	n.a.	n.a.	23.2	200	15.9	370	n.a.	
Rusthoven <i>et al.</i> ²⁸	187.5	0.243	96	19.9	47	34.5	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	
Current work	155.5	0.168	99.5	14.3	47.5	39.6	90.3	8.7	205.3	3.9	

MHD = mean heart dose; MLD = mean lung dose; V_{IB} = volume of ipsilateral breast

TABLE 4. Comparison between our and other IMRT data published in APBI studies

	Target		Ipsilateral breast (%)	Non-target breast (%)	Heart (left-sided lesions)		Ipsilateral Lung	
	V _{PTV} (ccm)	V _{PTV} / V _{IB}			V _{100%}	V _{50%}	MHD (cGy)	V _{5%} (%)
Moon et al.²⁶	n.a.	0.17	99.4	27.2	50.3	33.3	n.a.	n.a.
Qiu et al.²¹	236.2	n.a.	n.a.	17.3	45.3	n.a.	35.9	0.4
Levi et al.²⁷	123	0.21	96	n.a.	n.a.	37.5	n.a.	n.a.
Bergom et al.²⁵	IMRT	243	0.14	99.1	16.2	39.9	n.a.	n.a.
Rusthoven et al.²⁸		187.5	0.243	88.8	9.4	42.1	28.1	n.a.
Current work	155.5	0.168	99.8	12.1	39.9	29.6	103.6	17.5
Qiu et al.²¹	VMAT	236.2	n.a.	n.a.	18.2	44.9	n.a.	54.4
Essers et al.²²		176.4	n.a.	98.9	n.a.	n.a.	100	4.3
Current work	155.5	0.168	99.8	12.7	31.6	19.8	198.1	38.9
								364.7
								6

MHD = mean heart dose; MLD = mean lung dose; V_{IB} = volume of ipsilateral breast

In order to achieve a good cosmetic result, the dose to the ipsilateral breast must be kept under a limit. According to the NSABP B-39/RTOG 0413 protocol, the V_{50%} value of the ipsilateral breast has to be less than 60%.¹⁷ However, in a retrospective study Jaggi *et al.*²⁹ found, that the threshold value for this parameter is around 40% and above this limit worse cosmetic results can occur. In our study this threshold value was exceeded by the average values of 3D-CRT plans, while the average values of the intensity modulated techniques were at or below this threshold. However, compared to other studies with the intensity modulated techniques we reached the best results, and our 3D-CRT plans were also very close to the best values with respect to ipsilateral breast protection (Table 3 and 4).

The coverage of the target volume was excellent with each technique. Based on our protocol, the V_{95%} value of the PTV had to be higher than 99.5%, while the maximum dose should be less than 40.6 Gy. With 3D-CRT in case of 5 patients the coverage criterion was not fulfilled. We note that only Moon *et al.*²⁶ were able to get higher coverage with 3D-CRT technique than our results. With respect to intensity modulated techniques our study has the highest V_{95%} coverage compared to values published in other papers.

Considering homogeneity, the best results could be achieved with the SW technique, and the difference is significant compared to the other three. With regards to the conformation number, the average value of the RA was the highest and was significantly better than for the other techniques, while in this respect the 3D-CRT was significantly the worst.

Regarding the mean dose of the ipsilateral lung in our study the 3D-CRT plans were significantly better compared to other techniques and at least as good as reported by others. As to volumes irradiated by higher doses, such as V_{30%}, the RA resulted in the largest volumes, however these values were still in the range of the volumes published by others.

The best heart protection was achievable with 3D-CRT technique, especially in the low dose region, and our results are very similar to the data available in the literature. In this dose region (2 Gy or less) our results with intensity modulated techniques are slightly worse compared to data published by others, but well below the clinical limits. The outcome of static-field IMRT plans were better compared to RA. Other published data about dose to heart for left sided patients are also summarized in Table 3 and 4.

As for the contralateral lung and breast, each plan resulted in low doses. The 3D-CRT was significantly better as there are no fields intersecting with these organs. When applying intensity modulated techniques, only small portion of dose reaches the contralateral volumes, the average of maximum point doses varied between 2.5 and 3.5 Gy.

As for the PQI index, which takes into account the homogeneity, conformity and the dose to the organs at risk simultaneously, the two static-field IMRT techniques (SS and SW) achieved the best results; they were significantly better than the 3D-CRT and RA, but RA was significantly better compared to 3D-CRT. However, this index only takes into consideration plan quality and ignores factors, such as the overall number of MUs, treat-

ment time or the couch rotation during deliveries of the beams.

With regard to the number of monitor units, the 3D-CRT and SS technique proved to be significantly better than the SW and RA (Table 1). The table rotation applied with the 3D-CRT technique on one hand makes the treatment time longer and on the other hand can cause unintended movement of the patient, increasing the chances of intrafractional patient positioning errors, accordingly. Moreover, during planning it is difficult to take into consideration which gantry and couch angle combinations may result in collision. The RA technique provided the shortest overall treatment time, SW technique came very close to that and SS plans still could be delivered much faster than 3D-CRT plans.

Conclusions

The advantage of the 3D-CRT technique with respect to dose to majority of OAR arises from its non-coplanar tangential beams arrangement which in the same time causes its biggest disadvantage, the long treatment time with higher uncertainty of patient positioning. Owing to its high conformality, the RA technique minimizes the potential side-effects for the ipsilateral breast, provides the shortest treatment time, however, higher volumes of organs at risk are irradiated with low doses. The two static-field IMRT techniques have a relatively short treatment time, excellent homogeneity, good conformity and the doses to the organs at risk are well below the protocol constraints. The technique with the best outcome for a specific case can be anatomy, tumour bed shape, -size and -location dependent, but taking all aspects into consideration, the SW IMRT is our recommended technique for accelerated partial breast irradiations.

References

- 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**: 1227-32. doi: 10.1056/NEJMoa020989
- 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. *New Engl J Med* 2002; **347**: 1233-41. doi: 10.1056/NEJMoa022152
- 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). *J Am Coll Surg* 2009; **209**: 269-77. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.02.066
- Arthur DW, Vicini FA. Accelerated partial breast irradiation as a part of breast conservation therapy. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 1726-35. doi: 10.1200/JCO.2005.09.045
- Njeh CF, Saunders MW, Langton CM. Accelerated partial breast irradiation using external beam conformal radiation therapy: a review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; **81**: 1-20. doi: 10.1016/j.critrevonc.2011.01.011
- 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 Curiéthérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiat Oncol* 2010; **94**: 264-73. doi: 10.1016/j.radonc.2010.01.014
- Coles CE, Brunt AM, Wheatley D, Mukesh MB, Yarnold JR. Breast radiotherapy: less is more? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013; **25**: 127-34. doi: 10.1016/j.clon.2012.10.013
- 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**: 451-63. doi: 10.1016/j.ejca.2014.12.013
- Rodríguez N, Sanz X, Dengra J, Foro P, Membrive I, Reig A, et al. Five-year outcomes, cosmesis, and toxicity with 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; **87**: 1051-7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.08.046
- Polgár C, Major T, Fodor J, Sulyok Z, Somogyi A, Lövey K, et al. Accelerated partial-breast irradiation using high-dose-rate interstitial brachytherapy: 12-year update of a prospective clinical study. *Radiat Oncol* 2010; **94**: 274-9. doi: 10.1016/j.radonc.2010.01.019
- 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* 2016; **387**: 229-38. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00471-7
- Major T, Stelczer G, Pesznyák C, Mészáros N, Polgár C. Multicatheter interstitial brachytherapy versus intensity modulated external beam therapy for accelerated partial breast irradiation: A comparative treatment planning study with respect to dosimetry of organs at risk. *Radiat Oncol* 2017; **122**: 17-23. doi: 10.1016/j.radonc.2016.08.003
- Mózsa E, Mészáros N, Major T, Fröhlich G, Stelczer G, Sulyok Z, et al. Accelerated partial breast irradiation with external beam three-dimensional conformal radiotherapy. Five-year results of a prospective phase II clinical study. *Strahlenther Onkol* 2014; **190**: 444-50. doi: 10.1007/s00066-014-0633-1
- Stelczer G, Major T, Mészáros N, Polgár C, Pesznyák C. [Dosimetric comparison of different techniques for external beam accelerated partial breast irradiation]. [Hungarian]. *Magy Onkol* 2016; **60**: 305-11. PMID: 27898749
- Mészáros N, Major T, Stelczer G, Zaka Z, Mózsa E, Pukancsik D, et al. Implementation of image-guided intensity-modulated accelerated partial breast irradiation: three-year results of a phase II clinical study. *Strahlenther Onkol* 2017; **193**: 70-9. doi: 10.1007/s00066-016-1074-9.
- 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. *Radiat Oncol* 2016; **118**: 199-204. doi: 10.1016/j.radonc.2015.12.006
- Vicini F, White J, Julian T, Parda D, Arthur D, Kuske R, et al. NSABP protocol B-39/RTOG protocol 0413: a randomized Phase III study of conventional whole breast irradiation (WBI) versus partial breast irradiation (PBI) for women with Stage 0, I or II breast cancer. Version March 13, 2007. [cited 2018 Sep 15]. Available at [https://www.rtg.org/Portals/0/RTOG%20Broadcasts/Attachments/RTOG_0413_Trial_updates_5.22.12.pdf](https://www.rtog.org/Portals/0/RTOG%20Broadcasts/Attachments/RTOG_0413_Trial_updates_5.22.12.pdf)
- van't Riet A, Mak AC, Moerland MA, Elders LH, van der Zee W. A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: application to the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; **37**: 731-6. doi: 10.1016/S0360-3016(96)00601-3
- Leung LH, Kan MW, Cheng AC, Wong WK, Yau CC. A new dose-volume-based Plan Quality Index for IMRT plan comparison. *Radiat Oncol* 2007; **85**: 407-17. doi: 10.1016/j.radonc.2007.10.018

20. Patel RR, Becker SJ, Das RK, Mackie TR. A dosimetric comparison of accelerated partial breast irradiation techniques: multicatheter interstitial brachytherapy, three-dimensional conformal radiotherapy, and supine versus prone helical tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; **68**: 935-42. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.03.005
21. Qiu JJ, Chang Z, Horton JK, Wu QR, Yoo S, Yin FF. Dosimetric comparison of 3D conformal, IMRT, and V-MAT techniques for accelerated partial-breast irradiation (APBI). *Med Dosim* 2014; **39**: 152-8. doi: 10.1016/j.meddos.2013.12.001
22. Essers M, Osman SO, Hol S, Donkers T, Poortmans PM. Accelerated partial breast irradiation (APBI): are breath-hold and volumetric radiation therapy techniques useful? *Acta Oncol* 2014; **53**: 788-94. doi: 10.3109/0284186X.2014.887226
23. Vicini FA, Chen P, Wallace M, Mitchell C, Hasan Y, Grills I, Kestin L, et al. 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**: 1124-30. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.04.033
24. Oliver M, Chen J, Wong E, Van Dyk J, Perera F. A treatment planning study comparing whole breast radiation therapy against conformal, IMRT and tomotherapy for accelerated partial breast irradiation. *Radiother Oncol* 2007; **82**: 317-23. doi: 10.1016/j.radonc.2006.11.021
25. Bergom C, Prior P, Kainz K, Morrow NV, Ahunbay EE, Walker A, et al. A phase I/II study piloting accelerated partial breast irradiation using CT-guided intensity modulated radiation therapy in the prone position. *Radiother Oncol* 2013; **108**: 215-9. doi: 10.1016/j.radonc.2013.05.039
26. Moon SH, Shin KH, Kim TH, Yoon M, Park S, Lee DH, et al. Dosimetric comparison of four different external beam partial breast irradiation techniques: three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, helical tomotherapy, and proton beam therapy. *Radiother Oncol* 2009; **90**: 66-73. doi: 10.1016/j.radonc.2008.09.027
27. Livi L, Buonamici FB, Simontacchi G, Scotti V, Fambrini M, Compagnucci A. Accelerated partial breast irradiation with IMRT: new technical approach and interim analysis of acute toxicity in a phase III randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; **77**: 509-15. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.070
28. Rusthoven KE, Carter DL, Howell K, Kercher JM, Henkenberns P, Hunter KL, et al. Accelerated partial-breast intensity-modulated radiotherapy results in improved dose distribution when compared with three-dimensional treatment-planning techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; **70**: 296-302. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.08.047
29. Jagsi R, Ben-David MA, Moran JM, Marsh RB, Griffith KA, Hayman JA, et al. 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**: 71-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.01.041

Gyorsított, részleges külső emlőbesugárzás képvezérelt, intenzitásmodulált radioterápiával emlőmegtartó műtét után – Fázis II klinikai vizsgálat előzetes eredményei

Mészáros Norbert, Major Tibor, Stelczer Gábor, Zaka Zoltán, Mózsa Emőke, Fodor János, Polgár Csaba

Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, Budapest

A munka célja alacsony kockázatú, korai invazív emlőrák miatt konzervatívan operált nőbetegeknél a posztoperatív képvezérelt, intenzitásmodulált radioterápiával (IG-IMRT) végzett akcelerált parciális emlő-radioterápia (APERT) bevezetése és korai eredményeinek bemutatása. 2011. július és 2014. március között 60 válogatott, korai invazív (St. I-II) emlőrák miatt konzervatívan operált beteget soroltunk be II. fázisú prospektív vizsgálatunkba. A kezelést 4–5 mezővel, „step and shoot” IMRT technikával végeztük 9×4,1 Gy (összdözs: 36,9 Gy) dózissal, napi 2 frakcióval. Valamennyi frakció előtt a kezelőhelyiségen lévő, sínen mozgó kilovoltos CT-vel sorozatképeket készítettünk a céltér fogat környékéről. Ezt követően képfúziós szoftver segítségével automatikus képregisztrációt végeztünk a tervezési és verifikációs CT-képekre, majd három irányban (LAT, LONG, VERT) meghatároztuk a betegbeállítás pontatlanságát, és eltérés esetén a kezelőasztal automatikus elmozdításával korrekciót végeztünk. Az emlőrákos eseményeket, valamint a korai és késői mellékhatásokat feljegyeztük és a kozmetikai eredményekkel együtt elemezük. A 24 hónapos medián követési idő (tartomány: 12–44 hó) alatt helyi és környéki daganatkiújulást és távoli áttétet nem észleltünk. Korai mellékhatásként Grade 1 (G1) és G2 bőrpír 21 (35%) és 2 (3,3%), G1 ödéma 23 (38,3%), G1 és G2 fájdalom pedig 6 (10%) és 2 (3,3%) betegnél jelentkezett. Grade 3–4 akut mellékhatást nem észleltünk. Késői mellékhatásként G1 pigmentáció 5 (8,3%), G1 fibrózis 7 (11,7%), G1 zsírnekrózis pedig 2 (3,3%) betegnél alakult ki, ≥G2 késői mellékhatás eddig nem fordult elő. A kozmetikai eredmény minden betegnél kiváló 45 (75%) vagy jó 15 (25%) volt. A képvezérelt, intenzitásmodulált gyorsított részleges emlőbesugárzás technikailag kivitelezhető és megfelelő dóziseloszlást eredményez. Előzetes eredményeink szerint a betegek a kezelést jól tolerálják, a korai mellékhatások enyhék, a kozmetikai eredmények kiválóak. Magyar Onkológia 59:111–118, 2015

Kulcsszavak: képvezérelt, részleges, gyorsított, intenzitásmodulált, emlőbesugárzás

The purpose of the study was to implement accelerated partial breast irradiation (APBI) by means of image-guided intensity-modulated radiotherapy (IG-IMRT) following breast-conserving surgery (BCS) for low-risk early invasive breast cancer. Between July 2011 and March 2014, 60 patients with low-risk early invasive (St I-II) breast cancer who underwent BCS were enrolled in our phase

Levelezési cím: Dr. Mészáros Norbert,

Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7–9. Tel.: 224-8600/3710, fax.: 224-8620, e-mail: meszarosnorbert@oncol.hu

Közlésre érkezett: 2015. február 12. • Elfogadva: 2015. március 11.

II prospective study. Postoperative APBI was given by means of step and shoot IG-IMRT using 4 to 5 fields to a total dose of 36.9 Gy (9×4.1 Gy) using a twice-a-day fractionation. Before each fraction, series of CT images were taken from the region of the target volume using a kV CT on-rail mounted in the treatment room. An image fusion software was used for automatic image registration of the planning and verification CT images. Patient set-up errors were detected in three directions (LAT, LONG, VERT), and inaccuracies were adjusted by automatic movements of the treatment table. Breast cancer related events, acute and late toxicities, and cosmetic results were registered and analysed. At a median follow-up of 24 months (range 12–44) neither locoregional nor distant failure was observed. Grade 1 (G1), G2 erythema, G1 oedema, and G1 and G2 pain occurred in 21 (35%), 2 (3.3%), 23 (38.3%), 6 (10%) and 2 (3.3%) patients, respectively. No G3–4 acute side effects were detected. Among late radiation side effects G1 pigmentation, G1 fibrosis, and G1 fat necrosis occurred in 5 (8.3%), 7 (11.7%), and 2 (3.3%) patients, respectively. No ≥G2 late toxicity was detected. Excellent and good cosmetic outcome was detected in 45 (75%) and 15 (25%) patients. IG-IMRT is a reproducible and feasible technique for the delivery of APBI following conservative surgery for the treatment of low-risk, early-stage invasive breast carcinoma. Preliminary results are promising, early radiation side effects are minimal, and cosmetic results are excellent.

Mészáros N, Major T, Stelczer G, Zaka Z, Mózsa E, Fodor J, Polgár C. Accelerated partial breast irradiation with image-guided intensity-modulated radiotherapy following breast-conserving surgery – preliminary results of a phase II clinical study. Hungarian Oncology 59:111–118, 2015

Keywords: image-guided, accelerated, intensity-modulated, partial breast irradiation

BEVEZETÉS

Korai, invazív (I-II-es stádiumú) emlőrák miatt konzervatívan operált nőbetegeknél a teljes maradék emlő posztoperatív sugárkezelése a lokoregionális daganatmentességet és túlélést is javítja, amit számos prospektív randomizált vizsgálat és azok metaanalízise is bizonyított (1. szintű evidencia) (1–3). Holland és mtsai (4) 1980-as években végzett patológiai tanulmányai igazolni látszottak, hogy az emlőrákok jelentős részében előforduló multicentricitás miatt a teljes emlő sugárkezelése indokolt. Később azonban Faverly (5) és Vicini (6) válogatott beteganyagon végzett patológiai vizsgálataiból kiderült, hogy az extenzív intraduktális komponenst nem tartalmazó tumoroknál a primer daganat szélétől 1,5–2 cm-es távolságra csak az esetek elenyésző hányadában (2–4%-ban) találtak mikroszkopikus maradék tumort. Nagy betegszámú, kontrollált vizsgálatok igazolták azt is, hogy az azonos oldali emlőben kialakuló lokális recidívák túlnyomó többsége (67–100%-a) a tumorágyban, illetve annak közvetlen környezetében alakul ki, a tumorágyon kívüli daganatkijulás pedig nem haladja meg az ellenoldali emlőben megjelenő második primer tumorok gyakoriságát (7–11). Ezek az adatok képezték az alapját azoknak az 1990-es években elkezdett klinikai tanulmányoknak, amelyekben a teljes maradék emlő sugárkezelése helyett az egyedüli tumorágy-besugárzás hatékonyságát vizsgálták (11). Az utóbbi 2 évtizedben, alacsony rizikójú betegeknél szövetközi magas dózisteljesítményű brachyterápiával végzett akcelerált parciális emlő-radioterápia (APERT) a teljes emlő besugárzásával összemérhető daganatmentességet biztosított, kevesebb

mellékhatást okozott, és jobbnak bizonyult a kozmetikai eredmények tekintetében is (11–16). A szövetközi tűzdeléses technika kivitelezése azonban jól képzett szakembereket és megfelelő minőségbiztosítást követel, ezért csak a nagyobb centrumokban terjedt el alkalmazása. Más, egyszerűbben kivitelezhető sugárkezelési technikák, mint az USA-ban az üregi (MammoSite) brachyterápia vagy Európa egyes országaiban az intraoperatív elektron- és röntgenbesugárzás minden a betegek, minden az orvosok körében igen népszerűnek bizonyultak, azonban a ballon-brachyterápia mellékhatások és kozmetikai eredményei tekintetében, még az intraoperatív technikák a helyi daganatmentesség vonatkozásában elmaradtak a tűzdeléses módszerrel elérte eredményektől (11, 17–21). E technikákkal végzett APERT során a dózis individuális anatómiai viszonyoknak megfelelő térbeli alakítása nem lehetséges, ezért sok esetben a normális szövetek védelme és/vagy a céltér fogat (tumorágy + 1-2 cm-es biztonsági zóna) lefedettsége nem biztosítható. A lineáris gyorsítók és a besugárzási technikák fejlődésének köszönhetően lehetővé vált az APERT non-invazív külső sugárkezeléssel, háromdimenziós konformális radioterápiával (3D-KRT) való kivitelezése is (11). Több prospektív fázis II vizsgálat igazolta, hogy a 3D-KRT lokális daganatmentesség, korai és késői mellékhatások, valamint életminőség tekintetében összevethető eredményeket biztosít a teljes emlő besugárzásával és az egyedüli tumorágy-brachyterápiával (11, 22–29). Korábbi közleményeinkben mi is beszámoltunk a 3D konformális APERT-val elérte biztató eredményeinkről (24, 25). Ezzel szemben mások viszonylag magas toxicitási arányról és rosszabb kozmetikai eredményekről számoltak

be, aminek feltételezhető oka részben a külső besugárzás során a napi beállítási pontatlanságok elkerülése miatt alkalmazott nagyobb céltér fogat körüli biztonsági zóna következetében megnövekedett besugárzott térfogat lehetett (30–32). A külső besugárzással végzett APERT esetén a klinikai céltér fogat („clinical target volume”; CTV) körüli biztonsági zóna megkisebbítése és a céltér fogat dózishomogenitásának javítása révén lehetséges a sugárkezelés okozta mellékhatások további csökkentése, amire a képvezérelt (ún. „image-guided”) és intenzitásmodulált radioterápia (IG-IMRT) klinikai bevezetése ad lehetőséget (11). E célok elérése érdekében APERT vizsgálatunk 3D-KRT-val végzett első szakasza után az egyedi tumorágy-besugárzás kivitelezésére bevezettük az IG-IMRT-t. Jelen közleményünkben a képvezérelt, intenzitásmodulált gyorsított részleges emlőbesugárzás korai eredményeit mutatjuk be.

ANYAG ÉS MÓDSZEREK

2011. július és 2014. március között 60, korai (St. I-II) emlőrák miatt konzervatívan operált beteget soroltunk be II. fázisú prospektív vizsgálatunkba (1. táblázat). A vizsgálatba való betegbeválasztási követelmények a következők voltak: 40 év feletti életkor; ECOG: 0–1; várható élettartam >5 év; I-II-es stádiumú (pT1–2 pN0 M0) emlődaganat; invazív duktális, papilláris, mucinózus, medulláris vagy tubuláris karcinóma; unifokális tumor; patológiai tumorméret ≤30 mm; tumorágyjelölés sebészeti klipekkel; posztoperatív CT-szeleteken definíálható tumorágy; tussal jelölt ép sebészeti szél ≥2 mm; felvilágosítást követően aláírt beleegyező nyilatkozat. Besorolást kizáró okok: multifokális tumor; *in situ* karcinóma; ér/nyirokérbetörés; extenzív intraduktális komponens; távoli áttét; 5 éven belül egyéb rosszindulatú megbetegedés (kivéve gyógyult *in situ* méhnyakrák, bőr bazaliómája vagy *in situ* karcinómája); fokozott sugárérzékenységgel járó állapotok; bilaterális emlőrák; emlőbimbó Paget-kórja; terhesség vagy laktáció; pszichiátriai betegség.

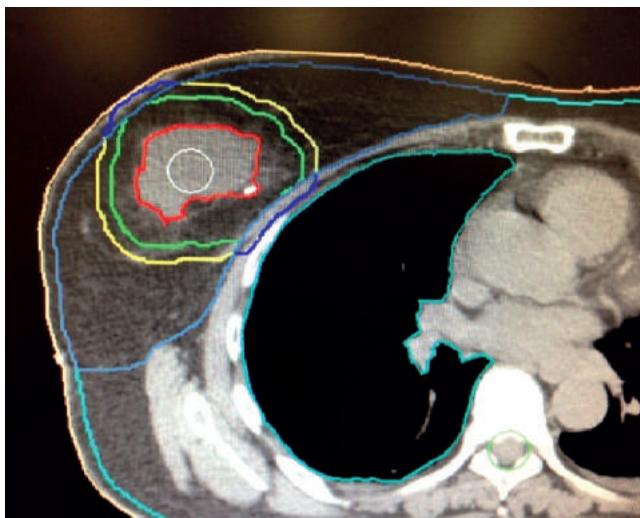
A műtétet megelőzően valamennyi betegnél mammográfia, mellkasröntgen, hasi ultrahang, valamint csontfájdalom esetén csont-izotópvizsgálat készült. Az emlőmegtartó műtét típusa quadrantectomy vagy széles kimetszés volt örszemnyirokcsomó-biopsziával vagy hónalji disszekcióval. A műtét során a daganatagy jelölésére 4–6 sebészeti klip került behelyezésre.

A vizsgálatba történt besorolás előtt szükség volt az operált emlő CT-vizsgálatára a tumorágy meghatározhatóságának eldöntéséhez. A besugárzástervezéshez használt CT-szeletek 3 mm szeletvastagsággal készültek, hanyatt fekvő helyzetben, reprodukálható, kartartóval ellátott fektetőrendszer alkalmazásával. A tervezési CT-vizsgálat során a betegek bőrére 4 jelet tetováltunk a beteg beállítá-

1. táblázat. A betegek, a daganatok és a kezelések jellemzői

Változó	n (%)
Átlagos életkor (tartomány)	61 év (40–74 év)
Oldal	
Jobb	32 (53,3%)
Bal	28 (46,7%)
Tumorlokalizáció (kvadráns)	
Külső-felső	38 (63,3%)
Külső-alsó	9 (15%)
Belső-felső	6 (10%)
Belső-alsó	5 (8,3%)
Centrális	2 (3,3%)
Primer tumor mérete (mm)	
≤5	2 (3,3%)
5–10	24 (40%)
10–20	33 (55%)
20–30	1 (1,7%)
Legkisebb ép sebészeti szél (mm)	
2–5	18 (30%)
6–10	20 (33,3%)
>10	22 (36,7%)
Szövettani típus	
Invazív duktális	56 (93,3%)
Invazív lobuláris	1 (1,7%)
Invazív mucinózus	1 (1,7%)
Invazív tubuláris	2 (3,3%)
Szövettani grade	
1	42 (70%)
2	17 (28,3%)
3	1 (1,7%)
Receptorstátusz	
ER-, PR-positív	49 (81,6%)
ER-positív, PR-negatív	10 (16,7%)
ER-, PR-negatív	1 (1,7%)
Hormonterápia	
Igen	55 (91,7%)
Nem	5 (8,3%)
Kemoterápia	
Igen	1 (1,7%)
Nem	59 (98,3%)
Emlőkosárméret	
A	1 (1,7%)
B	13 (21,6%)
C	33 (55%)
D, D+	13 (21,6%)

1. ábra. Céltér fogatok CT-alapú meghatározása képvezérelt, intenzitásmodulált parciális emlőbesugárzáshoz. A tumorágy, a klinikai és tervezési céltér fogatok meghatározása axiális CT-szeleten. Tumorágy (piros vonal) = a CT-n látható műtéti üreg a sebészi klipekkel határolva. Klinikai céltér fogat (CTV; zöld vonal) = tumorágy + 20 mm – ép sebészi szél (mm-ben). CTV-kiterjesztést limitáló térfogatok: a bőr alatti 5 mm széles zóna, illetve az emlőállomány és a mellkasfali izomzat határa. Tervezési céltér fogat (PTV; kék vonal) = CTV + 5 mm-es biztonsági zóna. Tervkiértékeléshez használt tervezési céltér fogat (PTV_{EVAL} ; sárga vonal) = PTV korlátozva a bőr alatt 5 mm-re, illetve a mellkasfal/tüdőszövet



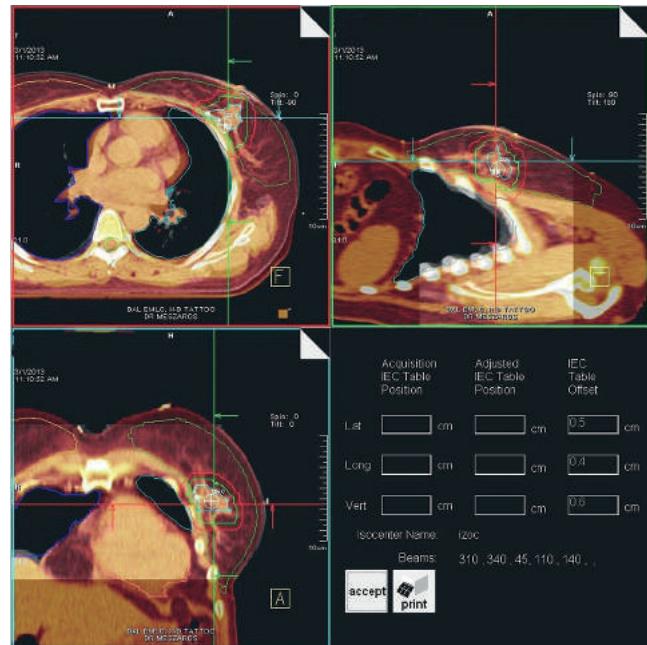
sához, amelyeket a tervezési CT elkészítése előtt, sugárfgó fémmarkerrel jelöltünk meg. Besugárzástervezéskor a jelölések alapján határoztuk meg az ún. referenciapontot a betegben. Klinikai céltér fogatnak (CTV) a klipekkel jelölt tumorágyat tekintettük megfelelő biztonsági zónával (CTV=tumorágy+20 mm – ép sebészi szél mm-ben). A tervezési céltér fogatot („planning target volume”; PTV) a CTV 5 mm-es kiterjesztésével nyertük. A terv kiértékeléséhez PTV_{EVAL} (PTV – bőrfelszín alatti 5 mm-es zóna) került meghatározásra (1. ábra). Védendő szerveknek az azonos oldali tüdőt, a szívet, az ellenoldali és azonos oldali emlőt tekintettük. A klinikai és tervezési céltér fogatok meghatározása után elkészítettük a besugárzási tervet.

A kezelés előtt az oldal- és hosszirányú lézerekkel a betegre tetovált referencia-bőrpontokra álltunk rá. A besugárzási terv alapján a referenciapont és a besugárzási középpont (izocentrum) LAT, LONG és VERT irányú eltérése szerint az asztalt úgy mozgattuk el, hogy a lézerek az izocentrumra mutattak. A betegen a beállított izocentrumot 3 db gömb alakú sugárfogó bőrmarkerrel megjelöltük, majd valamennyi frakció előtt az asztalt a beteggel együtt 180 fokkal elforgatva, a kezelőhelyiségen lévő, sínen mozgó kilovoltos

CT-vel sorozatképeket készítettünk a céltér fogat környékéről. Ezt követően képfúziós szoftver segítségével a lágyrész- és a csontos anatómia alapján automatikus képregisztrációt végeztünk a tervezési és verifikációs CT-képekre, majd három irányban (LAT, LONG, VERT) meghatároztuk a betegbeállítás hibáját, és a kezelőasztal automatikus elmozdításával korrekciót végeztünk (2. ábra). A kezelést ún. „step and shoot” IMRT technikával, 4-5 mezővel és átlagosan 30 szegmensből végeztük 9×4,1 Gy (összdózis: 36,9 Gy) dózissal, napi 2 frakcióval, a kezelések között minimum 6 óra szünettel.

A betegek követése során feljegyeztük és a Radiation Therapy Oncology Group/European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (RTOG/EORTC) rendszer szerint osztályoztuk az akut mellékhatásokat a sugárkezelés befejezését követő 7-14. nap között (33). További ellenőrzések során fizikális vizsgálatot végeztünk a sugárkezelés után 2 évig 3 havonta, majd 6 havonta az 5. követési év végéig. Mammográfia és emlőultrahang a sugárkezelés után 6, 12, 18, 24 hónappal, majd évente minden oldali emlőről történt. Mellkasröntgen, hasi ultrahang és laborvizsgálatok (vérkép, májfunkciós próbák) évente történtek. A betegek-

2. ábra. Tervezési és verifikációs CT-felvételek fúziója a napi beállítási pontatlanságok javításához. Képfúziós szoftver segítségével, a lágyrész- és a csontos anatómia alapján automatikus képregisztrációt végeztünk a tervezési és verifikációs CT-képekre, majd három irányban (LAT, LONG, VERT) meghatároztuk a betegbeállítás hibáját, és a kezelőasztal automatikus elmozdításával korrekciót végeztünk



kel a sugárkezelés megkezdése előtt, a sugárkezelés befejezése utáni 7–14. napon, a 3., 6. és 12. hónapban, majd évente életminőségi kérdőíveket (EORTC QLQ-30 és BR-23) töltöttünk ki. A kozmetikai eredményeket a betegek és a vizsgáló orvos által is megtörtént, a sugárkezelés megkezdése előtt, a sugárkezelés utáni 3., 6. és 12. hónapban, majd évente. A kozmetikai eredményeket fényképfelvétellekkel is dokumentáltuk, és a Harvard-kritériumok alapján, 4 fokozatú skálán (kiváló-jó-megfelelő-rossz) osztályoztuk (34). A késői mellékhatásokat (fibrózis és bőrmellékhatások) ugyancsak az RTOG/EORTC osztályozási rendszer alapján értékeltük: az első 2 évben 3 havonta, majd félévente (33). A zsírnekrosis értékeléséhez a munkacsoporthoz által körülötte kidolgozott osztályozási rendszert használtuk (35). A vizsgálati protokollt minden az intézeteti etikai bizottság, minden az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos Kutatásetikai Bizottsága (ETT TUKEB) jóváhagyta. Vizsgálatunkat a „clinicaltrials.gov” honlapon NCT02003560 azonosítási számon regisztráltuk.

EREDMÉNYEK

A gyorsított részleges emlőbesugárzást valamennyi betegnél sikeresen elvégeztük. Az előírt dóziskövetelmények és dóziskorlátok valamennyi betegnél teljesültek (2. táblázat). A besorolt betegeknél a primer tumor átlagos patológiai mérete 11,5 mm (tartomány: 5–24 mm) volt. A tumorágy átlagos térfogata 18,1 cm³ (tartomány: 2,9–46,8 cm³), a CTV 84,9 cm³ (tar-tomány: 17,8–187,5 cm³), a PTV 164,9 cm³ (tartomány: 72,4–322,3 cm³), a PTV_{EVAL} 155,9 cm³ (tartomány: 63–319,3 cm³) volt. A PTV/teljes emlő arány közeprtéke 0,16 volt. A PTV_{EVAL} és CTV céltér fogatok átlagos 95%-os izodózis általi lefedettsége 99,8% és 99,9% volt (tartományok: 99,1–100% és 99,4–100%). A PTV_{EVAL} céltér fogat 90%-os izodózis általi lefedettsége 99,9% volt (tartomány: 97,3–100%). A céltér fogat legalább 90%-át lefendő dózis (D90) átlagosan a referenciadózis 99,9%-a volt. Az átlagos szívdózis („mean heart dose”; MHD)

2,6% (tartomány: 0,4–7,6%), a V5_{szív} pedig 15,2% (tartomány: 0–64%) volt. Az azonos oldali tüdő átlagos dózisa („mean lung dose”; MLD) 9,6% (tartomány: 3,9–13,4%), a V10_{tüdő} átlagosan 33,4% (tartomány: 8,1–51,8%) volt, míg az ellenoldali tüdő átlagos dózisa 1,4% (tartomány: 0,4–6,3%), az átlag V10_{tüdő} pedig 1,3% (tartomány: 0–30,8%) volt.

Helyi daganatkijulást és távoli áttétet a 24 hónapos medián követési idő (tartomány: 12–44 hó) alatt nem észleltünk. Egy betegnél a sugárkezelést követő 12. hónapban szövettanilag igazolt végbelkarcinóma igazolódott, szinkron többszörös májájtétekkel, mely miatt kemoterápiás kezeléseket kapott. Jelenleg még minden beteg él.

Akut mellékhatásként Grade 1 (G1) és G2 bőrpír 21 (35%) és 2 (3,3%), G1 ödéma 23 (38,3%), G1 és G2 fájdalom pedig 6 (10%) és 2 (3,3%) betegnél jelentkezett, G3–4 akut mellékhatást nem észleltünk. Késői mellékhatásként G1 pigmentáció 5 (8,3%), G1 fibrózis 7 (11,7%), G1 zsírnekrosis 2 (3,3%) betegnél alakult ki. Valamennyi beteg esetében kiváló 45 (75%) vagy jó 15 (25%) kozmetikai eredményről számolhatunk be, megfelelő vagy rossz kozmetikai eredményt ez idáig nem tapasztaltunk. Grade 2 vagy súlyosabb fokozatú késői mellékhatást, szív- vagy tüdőkárosodást a követések során eddig nem észleltünk.

MEGBESZÉLÉS

Az első, parciális emlőbesugárzással foglalkozó klinikai vizsgálatokat az 1980-as években szövetközi brachyterápiaival végezték, azonban ekkor még válogatatlan beteganyagon, így a helyi daganatkijulás aránya ezekben a tanulmá-

2. táblázat. A céltér fogat és kritikus szervek dózis-térfogat előírásai IMRT-val végzett akcelerált parciális emlőbesugárzásnál

Céltér fogatra vonatkozó paraméterek	Dózis-térfogat követelmény	Számított dozimetriai paraméterek
		PTV: V100, V95, V90, D _{min} , D _{max}
		CTV: V100, V95, V90, D _{min} , D _{max}
PTV-lefedettség	V95PTV _{EVAL} =100% (a PTV _{EVAL} -t a 95%-os izodózis-felület lefedje)	
Dózishomogenitás	D _{min} (PTV _{EVAL})≥95% és D _{max} (PTV _{EVAL})≤110%	
Kritikus szervekre vonatkozó paraméterek		
Azonos oldali emlő	V100 _{emlő} ≤35% és V50 _{emlő} ≤60%	V100, V50
Azonos és ellenoldali tüdő	V30 _{tüdő} ≤20%	átlagos tüdődózis (mean lung dose: MLD), V10, V30, D10, D20, D1/3
Szív (jobb oldali tumornál)	V15 _{szív} ≤10%	átlagos szívdózis (mean heart dose: MHD), V5, D5, V15, D10
Szív (bal oldali tumornál)	V5 _{szív} ≤V5 _{tang}	

PTV: tervezési céltér fogat; PTV_{EVAL}: a besugárzási tervek kiértékeléséhez használt tervezési céltér fogat = PTV korlátozva a bőr alatt 5 mm-re, ill. a mellkasfal/tüdőszövet határára; D_{min} = minimális dózis; D_{max} = maximális dózis, V100_{emlő}≤35%: azonos oldali emlőtérfogat maximum 35%-a kapja meg az előírt dózist. V50_{emlő}≤60%: azonos oldali emlőtérfogat maximum 60%-a kapja meg az előírt dózis felét. V30_{tüdő}≤20%: azonos oldali tüdőtérfogat maximum 20%-a kapja meg az előírt dózis 30%-át. V15_{szív}≤10%: szívtérfogat maximum 10%-a kapja meg az előírt dózis 15%-át. V5_{szív}≤V5_{tang}: az előírt dózis 5%-ával besugárzott szívtérfogat kisebb, mint a konvencionális tangenciális mezők teljes emlőbesugárzásnál

3. táblázat. Akcelerált parciális emlőbesugárzás eredményei háromdimenziós konformális és intenzitásmodulált radioterápiával

Intézet	n	Technika	Frakcionálás	Medián követési idő (év)	Lokális recidíva (%)	G3 mellékhatás (%)	Kiváló/jó kozmetikai eredmény (%)
Dana Farber/Harvard Cancer Center (26)	98	3D-KRT; IMRT	8×4 Gy	5,9	5,1	NA	NA
New York University (23)	98	3D-KRT	5×6 Gy	5,3	1	2	89
Florence University (37)	260	IMRT	5×6 Gy	5	1,2	0	100
University Michigan (36)	34	IMRT	10×3,85 Gy	5	2,9	6,7	73
Barcelona (27)	51	3D-KRT	10×3,75 Gy	5	0	0	>75
William Beaumont (28)	192	3D-KRT	10×3,4 Gy; 10×3,85 Gy	4,8	1,6	15,1	81
OII 3D-KRT fázis II (25)	44	3D-KRT	9×4,1 Gy	4,6	2,3	2,3	84
RTOG 0319 (29)	52	3D-KRT	10×3,85 Gy	4,5	5,8	5,8	57
Rocky Mountain Cancer Centers (38)	136	IMRT	10×3,4 Gy; 10×3,85 Gy	4,4	0,7	0	
Baptist Hospital, Miami (39)	36	IMRT + „gating”	10×3,8 Gy	3,8	2,8	0	97
Kanadai fázis II (22)	104	3D-KRT	10×3,5 Gy; 10×3,6 Gy; 10×3,85 Gy	3,1	1	1	82
Jelen tanulmány	60	IG-IMRT	9×4,1 Gy	2	0	0	100

3D-KRT: háromdimenziós konformális radioterápia; IMRT: intenzitásmodulált radioterápia; APERT: akcelerált parciális emlőbesugárzás; OII: Országos Onkológiai Intézet; NA: nincs adat

nyokban még igen magas (15–37%) volt (11). Az 1990-es években már szigorú betegbeválasztási kritériumok és megfelelő minőségbiztosítás mellett folytatódta az APERT vizsgálatok, és az így nyert eredmények már összevethetőek voltak a hagyományos teljesemlő-besugárzás eredményeivel (11–16). Csak bő egy évtizeddel később, a 2000-es években kezdődtek meg az első, külső 3D-KRT-val végzett klinikai vizsgálatok (22–29). Az azóta eltelt években az APERT kezelések száma az Egyesült Államokban és Európában is ugrásszerű növekedésnek indult, illetve a további teleterápiás technikai fejlesztések lehetővé tették az intenzitásmodulált, majd képvezérelt sugárkezelés bevezetését a részleges emlőbesugárzásban is (36–42). A 3D-KRT-val végzett klinikai tanulmányok többségében a középtávú (3–5 éves) eredmények megfelelők voltak mind a helyi daganatmentesség, mind a késői mellékhatások, mind a kozmetikai eredmények vonatkozásában (22–29) (3. táblázat). Azonban az utóbbi időben olyan közlemények is megjelentek, amelyek a teleterápiával végzett APERT-et követően magasabb késői toxicitási rátát és rosszabb kozmetikai eredményeket írtak le (28, 30–32). E tanulmányokban azonban a késői mellékhatások megnövekedett arányának oka valószínűleg a nagyméretű sugárkezelt céltér fogat ($PTV_{EVAL} > 260 \text{ cm}^3$) volt. Jelen tanulmányunkban napi képvezérléssel a CTV-PTV biztonsági zóna 5 mm-re volt csökkenthető, aminek köszönhetően betegeinknél a céltér fogat (PTV_{EVAL}) átlagos mérete 155,9 cm^3 -re csökkent, a PTV_{EVAL} teljes emlőhöz vi-

szonyított aránya pedig minden össze 16% volt. Véleményünk szerint teleterápiával végzett APERT esetén a minden egyes frakció előtt alkalmazott képvezérelt sugárkezelés révén a késői mellékhatások kialakulásának kockázata jelentősen csökkenhető. Ezt igazolják saját eredményeink is, mivel a jelen tanulmányban késői G2 vagy súlyosabb mellékhatást nem észleltünk, és eddig a kozmetikai eredmény is minden betegünknel jó vagy kiváló. Ezzel szemben a képvezérlés nélkül végzett APERT esetén minimálisan 1 cm-es PTV-CTV biztonsági zóna alkalmazása szükséges a céltér fogat-tévesztés elkerülése érdekében, ami azonban közel 50%-kal megnöveli a besugárzandó céltér fogat nagyságát.

A teljes emlő sugárkezelésében már számos tanulmány igazolta az IMRT dozimetriai előnyeit és az ennek köszönhető enyhébb mellékhatásokat (43–45). Ezzel szemben csak kevés tanulmány foglalkozott IMRT-val végzett parciális emlőbesugárzással (36–39) (3. táblázat). A vizsgálatok többségében az eddig közölt eredmények a 3D-KRT vizsgálatokhoz hasonlóan kielégítők: a helyi daganatmentesség aránya magas, a súlyos (G3) késői mellékhatások aránya elhanyagolható és a kozmetikai eredmények kiválóak (38, 39). Ezzel szemben a Michigani Egyetem prospektív vizsgálatát idő előtt leállították a vártnál kedvezőtlenebb kozmetikai eredmények gyakori előfordulása miatt (36). A besugárzási tervek dozimetriai elemzésekor a rossz kozmetikai eredmény azoknál a betegeknél fordult elő, ahol a PTV jelentősen nagyobb (245 cm^3 vs. 171 cm^3) volt, és a PTV/teljes emlő

térfogat aránya magasabb (18,4% vs. 13,4%) volt. Ezek az eredmények is alátámasztják, hogy a jelen tanulmányunkban alkalmazott képvezérelt technika szükséges a céltérfogat nagyságának lehetőség szerinti csökkentéséhez, amihez képest az intenzitásmodulált besugárzásnak köszönhető jobb dózishomogenitás csak másodlagos fontosságú.

A Firenzei Egyetem munkatársai által publikált legfrissebb prospektív randomizált vizsgálat eredményei is igazolták, hogy az IMRT-val végzett APERT a teljes emlő besugárzásával azonos lokális daganatmentességet biztosított, és a kozmetikai eredmények szignifikánsan jobbnak bizonyultak parciális emlőbesugárzással (37). Jelen tanulmányunk korai eredményei gyakorlatilag megegyeznek az olasz randomizált vizsgálat eredményeivel (3. táblázat).

KÖVETKEZTETÉSEK

A képvezérelt, intenzitásmodulált APERT technikailag kivitelezhető és megfelelő dóziseloszlást eredményez, ezért biztonságos adjuváns kezelésnek tűnik a korai stádiumú, jó prognózisú emlőrák miatt emlőmegtartó műtéten átesett betegeknél. A külső részleges emlőbesugárzás előnye, hogy a teljes kezelési idő rövidülésével csökken az ápolási napok száma, a kezelés költsége és a beteget terhelő bejárás, illetve a munkából való kiesés időtartama. Tapasztalataink alapján a minden egyes besugárzási frakció előtt végzett képvezérlés feltétele a céltérfogat olyan mértékű csökkentésének, ami által a súlyos késői mellékhatások elkerülhetők. Előzetes eredményeink szerint az alkalmazott technikával a betegek a kezelést jól tolerálják, a korai mellékhatások elhanyagolhatóak, a kozmetikai eredmények kiválóak. Természetesen nagyobb betegszám és hosszabb követési idő szükséges következtetéseink megerősítéséhez.

IRODALOM

- Fischer B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *New Engl J Med* 347:1233–1241, 2002
- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, 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* 347:1227–1232, 2002
- Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 378:1707–1716, 2011
- Holland R, Velling SHJ, Mravunac M, et al. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas: Implication for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 56:979–990, 1985
- Faverly D, Hendricks JHLC, Holland R. Breast carcinomas of limited extent: frequency, radiologic-pathologic characteristics, and surgical margin requirements. *Cancer* 91:647–659, 2001
- Vicini FA, Kestin LL, Goldstein NS. Defining the clinical target volume for patients with early-stage breast cancer with lumpectomy and accelerated partial breast irradiation: pathologic analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:722–730, 2004
- Clark RM, McCulloch PB, Levine MN, et al. Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 84:683–689, 1992
- Fisher ER, Sass R, Fisher B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6) II. Relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer* 57:1717–1724, 1986
- Fodor J, Major T, Polgár Cs, et al. Az emlőrák lokális kiújulása emlőmegtartó műtét után: a sugárterápia értékelése. *Magy Onkol* 42:225–228, 1998
- Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, et al. 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 17:2326–2333, 1999
- Polgár Cs, Major T, Fodor J. Gyorsított részleges emlőbesugárzás helye a korai emlőrák kezelésében. *Onkológia* 3:143–152, 2014
- Arthur DW, Winter K, Kuske RR, 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* 72:467–473, 2008
- Polgár C, Major T, Fodor J, et al. Accelerated partial-breast irradiation using high-dose-rate interstitial brachytherapy: 12-year update of a prospective clinical study. *Radiother Oncol* 94:274–279, 2010
- Polgár C, Fodor J, Major T, et al. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: Ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol* 108:197–202, 2013
- Shah C, Antonucci JV, Wilkinson JB, et al. Twelve-year clinical outcomes and patterns of failure with accelerated partial breast irradiation versus whole-breast irradiation: Results of a matched-pair analysis. *Radiother Oncol* 100:210–214, 2011
- Strnad V, Hildebrandt G, Potter R, et al. 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* 80:17–24, 2011
- Benitez PR, Keisch ME, Vicini F, et al. Five-year results: the initial clinical trial of MammoSite balloon brachytherapy for partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *Am J Surg* 194:456–462, 2007
- Niehoff P, Polgár C, Ostertag H, et al. Clinical experience with the MammoSite radiation therapy system for brachytherapy of breast cancer: Results from an international phase II trial. *Radiother Oncol* 79:316–320, 2006
- Vargo JA, Verma V, Kim H, et al. Extended (5-year) outcomes of accelerated partial breast irradiation using MammoSite balloon brachytherapy: Patterns of failure, patient selection, and dosimetric correlates for late toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88:285–291, 2014
- Vaidya JS, Wenz F, Bulsara 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* 383:603–613, 2014
- Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 14:1269–1277, 2013
- Berrang TS, Olivotto I, Kim DH, et al. Three-year outcomes of a Canadian multicenter study of accelerated partial breast irradiation using conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:1220–1227, 2011
- Formenti SC, Hsu H, Fenton-Kerimian M, et al. Prone accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery: Five-year results of 100 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:606–611, 2012
- Mózsa E, Polgár Cs, Fröhlich G, et al. Akcelerált parciális konformális külső emlőbesugárzás emlőmegtartó műtét után – fázis II prospektív klinikai vizsgálat előzetes eredményei. *Magy Onkol* 56:235–241, 2012

- 25.** Mózsa E, Mészáros N, Major T, et al. Accelerated partial breast irradiation with external beam three-dimensional conformal radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 190:444–450, 2014
- 26.** Pashtan IM, Recht A, Ancukiewicz M, et al. External beam accelerated partial-breast irradiation using 32 Gy in 8 twice-daily fractions: 5-year results of a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:e-271–277, 2010
- 27.** Rodriguez N, Sanz X, Dengra J, et al. Five-year outcomes, cosmesis, and toxicity with 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87:1051–1057, 2013
- 28.** Shah C, Wilkinson JB, Lanni T, et al. Five-year outcomes and toxicities using 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Clin Breast Cancer* 13:206–211, 2013.
- 29.** Vicini F, Winter K, Wong J, et al. 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* 77:1120–1127, 2010
- 30.** Hepel JT, Tokita M, MacAusland SG, et al. Toxicity of three-dimensional conformal radiotherapy for accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75:1290–1296, 2009
- 31.** Jaggi R, Ben-David MA, Moran JM, et al. Unacceptable cosmesis in a protocol investigating intensity-modulated radiotherapy with active breathing control for accelerated partial-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:71–78, 2010
- 32.** Olivotto IA, Whelan TJ, Parpia S, 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* 31:4038–4045, 2013
- 33.** Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31:1341–1346, 1995
- 34.** Harris J, Levine M, Svensson G, et al. Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stage I and II carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5:257–261, 1979
- 35.** Lövey K, Fodor J, Major T, et al. Fat necrosis after partial-breast irradiation with brachytherapy or electron irradiation versus standard whole-breast radiotherapy – 4-year results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:724–731, 2007
- 36.** Liss AL, Ben-David MA, Jaggi R, et al. Decline of cosmetic outcomes following accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiation therapy: Results of a single-institution prospective clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89:96–102, 2014
- 37.** Livi L, Meattini I, Marrazo L, 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* 51:451–463, 2015
- 38.** Lei RY, Leonard CE, Howell KT, et al. Four-year clinical update from a prospective trial of accelerated partial breast intensity-modulated therapy (APBIMRT). *Breast Cancer* 140:119–133, 2013
- 39.** Lewin AA, Derhagopian R, Saigal K, et al. Accelerated partial breast irradiation is safe and effective using intensity-modulated radiation therapy in selected early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:2104–2110, 2012
- 40.** Bergom C, Prior P, Kainz K, et al. A phase I/II study piloting accelerated partial breast irradiation using CT-guided intensity modulated radiation therapy in the prone position. *Radiother Oncol* 108:215–219, 2013
- 41.** Jozsef G, DeWyngaert JK, Becker SJ, et al. Prospective study of cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy for prone accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:568–574, 2011
- 42.** Leonard CE, Tallhamer M, Johnson T, et al. Clinical experience with image-guided radiotherapy in an accelerated partial breast intensity-modulated radiotherapy protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:528–534, 2010
- 43.** Harsolia A, Kestin L, Grills I, et al. Intensity-modulated radiotherapy results in significant decrease in clinical toxicities compared with conventional wedge-based breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:1375–1380, 2007
- 44.** Mukesh MB, Barnett GC, Wilkinson JS, et al. Randomized controlled trial of intensity-modulated radiotherapy for early breast cancer: 5-year results confirm superior overall cosmesis *J Clin Ocol*. 31:4488–4495, 2013
- 45.** Pignol JP, Olivotto I, Rakovitch E, et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol* 26:2085–2092, 2008

Modern besugárzási technikák dozimetriai összehasonlítása gyorsított részleges külső emlőbesugárzásnál

STELCZER GÁBOR^{1,2}, MAJOR TIBOR¹, MÉSZÁROS NORBERT¹, POLGÁR CSABA¹, PESZNYÁK CSILLA^{1,2}

¹Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, ²Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Nukleáris Technika Tanszék, Budapest

Levelezési cím:

Stelczer Gábor, Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest,
Ráth György utca 7–9., tel.: 06-1/224-8600/3667,
fax: 06-1/224-8620, e-mail: gabor.stelczer@gmail.com

Közlésre érkezett:

2016. május 9.

Elfogadva:

2016. június 15.

A munka célja gyorsított részleges emlőbesugárzás esetén összehasonlítani a háromdimenziós konformális (3D-KRT), a „step and shoot” (SS) és „sliding window” (SW) intenzitás-modulált, valamint az intenzitásmodulált ívbesugárzási (RA) technikákat dozimetriai, tervminőségi és gyakorlati szempontok figyelembevételével. Tíz, parciális emlőbesugárzásra alkalmas beteg 3 mm-es szeletvastagságú CT-képkészletére 4 különböző besugárzási technikára készítettünk tervezeteket. A céltér fogatot a titán sebészi klípek által határolt tumorágy, valamint a CTV-n keresztül kiterjesztett PTV képezte. Az intézeti tervezési célokat a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően határoztuk meg. A 3D-KRT tervezek non-koplanáris, míg az IMRT-sek koplanáris mezőelrendezésekkel készültek. Valamennyi technikával azonos PTV-ellátottságra törekedtünk az objektív összehasonlíthatóság érdekében. A kigyűjtött, különböző szervekre vonatkozó térfogati és dozimetriai paraméterek alapján határoztuk meg az egyes tervezekre jellemző homogenitás-, konformitás- és tervminőségindexeket. Visszágáltuk a kezeléshez szükséges monitoregységek számát és a megvalósíthatóságot. A céltér fogatok dózisellátottságában nem találtunk különbséget. A SW tervezek ($H_I=0,033$) szignifikánsan homogénebb dóziseloszlást eredményeztek, mint a 3D-KRT ($H_I=0,057$) és a RA ($H_I=0,073$). A SS technika homogenitása ($H_I=0,053$) nem különbözőt szignifikánsan. A 3D-KRT konformitása ($C_N=0,62$) szignifikánsan rosszabb, mint a SS ($C_N=0,85$), a SW ($C_N=0,85$), valamint a RA ($C_N=0,86$). Az azonos oldali emlő átlagos $V_{50\%}$ értéke szignifikánsan alacsonyabb volt a RA (29,4%), mint a 3D-KRT (44,1%) és SW (35,6%) tervezekben. Az azonos oldali tüdő átlagos $V_{10\%}$ értéke szignifikánsan alacsonyabb volt a 3D-KRT tervezekben (10,1%), mint a SS (34,3%), SW (34,3%) és RA (35,3%) technikáknál. A szív a 3D-KRT technikával védhető a legjobban. A kezelési

The aim of this article is to evaluate and compare four different radiotherapy techniques of accelerated partial breast irradiation (APBI) considering planning quality, dosimetric and practical aspects. The investigated techniques are three dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT), „step and shoot” (SS) and „sliding window” (SW) intensity-modulated radiotherapy, intensity-modulated arc therapy (RA). CT scans of 10 patients previously treated with APBI were selected for the study. Surgical clips were placed on the borders of the tumour bed during breast conserving surgery. Target volume (PTV) was defined as enlarged CTV, which was created from the tumour bed through volume expansion using individual margins. Planning objectives were set up according to the international recommendations. Non-coplanar fields were used only for the 3D-CRT plans. For each plan homogeneity, conformity and plan quality indices were calculated from volumetric and dosimetric parameters of target volumes and organs at risk. The total monitor units and feasibility were also investigated. There was no significant difference in the coverage of the target volume by the prescribed dose between the techniques. SW plans were significantly more homogeneous ($H_I=0.033$) than the 3D-CRT ($H_I=0.057$) and the RA ($H_I=0.073$) plans. The homogeneity of the SS technique ($H_I=0.053$) did not differ significantly compared to others. The conformity of the 3D-CRT technique was significantly worse ($C_N=0.62$) than that of SS ($C_N=0.85$), SW ($C_N=0.85$) and RA ($C_N=0.86$) plans. There was a significant difference between RA (29.4%) and 3D-CRT (44.1%) and SW (35.6%) plans in the $V_{50\%}$ of the ipsilateral breast. Mean $V_{10\%}$ of the ipsilateral lung in 3D-CRT (10.1%) plans was significantly lower than in SS (34.3%), SW (34.3%) and RA (35.3%) plans. 3D-CRT technique provided the best heart protection. The shortest treatment times were

idő a RA technikával bizonyult a legrövidebbnek. Mindegyik technikával kivitelezhető a jó céltérfogat-ellátottság és megfelelően védhetők a kritikus szervek. Az összes szempontot figyelembe véve a „sliding window” IMRT a legmegfelelőbb technika gyorsított részleges emlőbesugárzások kivitelezésére. Magyar Onkológia 60:305–311, 2016

Kulcsszavak: APERT, IMRT, IMAT, RapidArc, dozimetriai elemzés

achieved with RA technique. Good target volume coverage and tolerable dose to the organs at risk are achievable with all four techniques. Taking into account all the aspects, we recommend the sliding window IMRT technique for accelerated partial breast irradiation.

Stelczer G, Major T, Mészáros N, Polgár C, Pesznyák C. Dosimetric comparison of different techniques for external beam accelerated partial breast irradiation. Hungarian Oncology 60:305–311, 2016

Keywords: APBI, IMRT, IMAT, RapidArc, dosimetric evaluation

BEVEZETÉS

Számos korábbi prospektív randomizált vizsgálat és azok metaanalízise igazolta, hogy emlődaganatok kezelésénél a sugárterápia fontos eleme az emlőmegtartó terápiának [1, 2]. Az emlőmegtartó műtét és az azt követő teljes maradék emlő besugárzása azonos teljes túlélést biztosít a radikális emlőeltávolításhoz képest. Napjainkban korai stádiumú invázív emlődaganatok esetén egyre nagyobb teret nyer a gyorsított részleges emlőbesugárzás (APERT) [3–9]. A rövid kezelési idő mellett legfontosabb előnye a kisebb sugárkezelt céltérfogat, mely lehetőséget ad a védendő szervek és az egészséges emlőszövet megkímélésére.

Kezdetben a külső besugárzással végzett APERT kezelésekben 3 dimenziós konformális (3D-KRT) technikát alkalmaztak, asztalkiforgatással és ékelt mezőkkel. A hosszú követési idővel rendelkező nemzetközi vizsgálatoknál is ezt a technikát használták. Intézetünkben 2006-ban indult egy fázis II-es szekvenciális vizsgálat [10], melynek első felében (2006–2011) 44 beteget kezeltünk 3D-KRT technikával, majd második felében (2011–2014) 60 beteget intenzitásmodulált (IMRT), képvezérelt (IGRT) sugárterápiával. A második karon a betegeket „step & shoot” IMRT technikával 5 koplanáris mezővel kezeltük. Intézetünkben jelenleg az APERT kezelések „sliding window” IMRT technikával történnek.

Tanulmányunkban dozimetriailag összehasonlítottuk a hagyományos 3D-KRT, valamint az intenzitásmodulált „step & shoot” (SS), „sliding window” (SW) és „RapidArc” (RA) technikákat (1. ábra).

ANYAG ÉS MÓDSZER

Betegek

Az intézetünkben 2006 és 2014 között végzett fázis II-es APERT vizsgálat korai stádiumú invázív emlőrák miatt kezelt betegei közül választottunk ki véletlenszerűen 10 esetet [3, 10–12]. Emlőbesugárzásoknál jelentős aszimmetria van a szív miatt a jobb és a bal oldali esetek között, ezért mindenből 5-5 beteget választottunk. minden betegnél az emlőmegtartó műtét során sebészi titánklipeket helyeztek el a tumorágy határainak jelölésére, ami a céltérfogat meghatározásának pontosságát növelte.

Betegrögítés és tervezési CT

A betegeket a tervezési CT elkészítése során hanyatt fekte H fogantyús kartartóban (wingboard) pozicionáltuk. Mindkét oldali emlő köré, valamint a hegvonalra röntgenárnyéket adó fém jelölődrót helyeztünk a pontosabb kontúrozás érdekében. A CT-felvételek az állcsont magasságától az emlőáthajlásig túl a minden oldali teljes tüdőtérfogatot magukba foglalták. A részleges emlőbesugárzások egyik legkritikusabb része a tumorágy pontos meghatározása. Ebben nyújtottak segítséget a titán sebészi klípek és a 3 mm-es szeletvastagságú tervezési CT-képkészlet, melyen a műtéti üreg határai jobban meghatározhatók. A tervezési CT-vizsgálat után referenciaPontokat tetováltunk a beteg bőrére a pontosabb beállítás érdekében.

Kontúrozás

A kontúrokat és a 3D-KRT terveket a Pinnacle 8.0m (Philips, Hollandia) tervezőrendszerrel, míg a „step and shoot” és „sliding window” IMRT, valamint a „RapidArc” terveket az Eclipse 11 (Varian, USA) tervezőrendszerrel készítettük. A céltérfogatok meghatározásához a kezelőorvos a klípekkel határolt szerőma alapján berajzolta a tumorágyat, majd a szövettani lelet alapján azt az ép sebészi szélek figyelembevételével 6 irányban különböző nagyságú margókkal terjesztettük ki a CTV meghatározásához. A tumorágy és a CTV közötti kiterjesztés minimális és maximális értéke rendre 5, illetve 18 mm volt, az ép sebészi szélek függvényében. A CTV-t korlátoztuk az emlőállomány és a mellkasfali izmok határában, valamint kivontuk a bőrfelszíntől számított 5 mm-es szöveti részt. Az intra- és interfrakcionális elmozdulási hibák korrigálására 5 mm-es biztonsági margót használtunk a CTV és PTV között. Mivel a bőr parciális emlőbesugárzás esetén védendő szerv, ezért a PTV_{eval} meghatározásához kivontuk a PTV-ből a bőr 5 mm-es tartományát. Ez az inverz tervezési módszerek miatt is szükséges, hiszen a besugárzási mezők felépülési zónáiban nem tudjuk biztosítani a megfelelő dózisellátást. Védendő szervként bekontúroztuk a szívet, minden oldali emlőt és tüdőt.

Tervezési célok

A céltérfogatra 9 frakcióban összesen 36,9 Gy-t adtunk le 5 egymást követő napon, az első nap kivételével naponta kétszer, a frakciók között minimum 6 óra különbséggel. A PTV_{eval} 100%-át el kellett látnunk az előírt dózis legalább 95%-ával. A dóziseloszlás maximuma az előírt dózis 110%-a lehetett. Különböző technikák összehasonlításakor rendkívül fontos, hogy egyforma céltérfogat-ellátottsággal készüljenek a tervek, hiszen különböző lefedettségű céltérfogatok esetén nincs értelme összehasonlítani a védendő szervek terhelését, ezért a céltérfogat átlagdózisa minden esetben 36,9 Gy volt. A védendő szervek dóziskorlátai protokollunk alapján az azonos oldali emlőre $V_{100\%} < 35\%$ és $V_{50\%} < 60\%$, az azonos oldali tüdőre $V_{30\%} < 20\%$. A szívre jobb oldali tumorok esetén $V_{15\%} < 10\%$, míg bal oldali esetekben a szív $V_{5\%}$ értéke legyen kisebb, mint a hagyományos teljes emlőbesugárzás esetén. A fenti feltételek mindegyik terv esetén teljesültek.

Tervezés

A 3D-KRT tervek 4 vagy 5 non-koplanáris, tangenciális irányú ékelt mezővel készültek. Asztalkiforgatásos technikánál minden kritikus, hogy a forgóállvány (gantry) és az asztal vagy beteg közt ne legyen ütközés. A tervezés során figyelembe vettük, hogy a tervek megvalósíthatóak legyenek. Az IMRT-tervek 5 vagy 6 koplanáris mezővel készültek. A Rapid-Arc-tervekhez 2 koplanáris forgási ívet használtunk, amelyeknek egyik végpontja egy hagyományos emlőbesugárzás

mediális mezeje, míg a másik végpontja 180° volt. Az íveket nem szakítottuk meg, csupán szigorú feltételeket adtunk az azonos oldali tüdőre, illetve a szívre és a gerincre.

Elemzés

A tervek kvantitatív elemzése érdekében kigyűjtöttük a minimum, maximum és átlagdózisokat, $V_{xx\%}$ és $D_{xx\%}$ értékeket ($V_{xx\%}$ egy adott szerv azon relatív térfogata, mely az előírt dózis legalább xx%-át kapja, míg $D_{xx\%}$ az a dózis, mellyel adott térfogat xx%-át besugarazzuk), a szervek térfogatát és a referencia 95%-os (35,05 Gy) izodózisfelület által határolt térfogatot. Ezen értékeket külön-külön is összehasonlítottuk, valamint az ICRU 83 ajánlás (13) szerint homogenitási indexet és konformitási számot számoltunk.

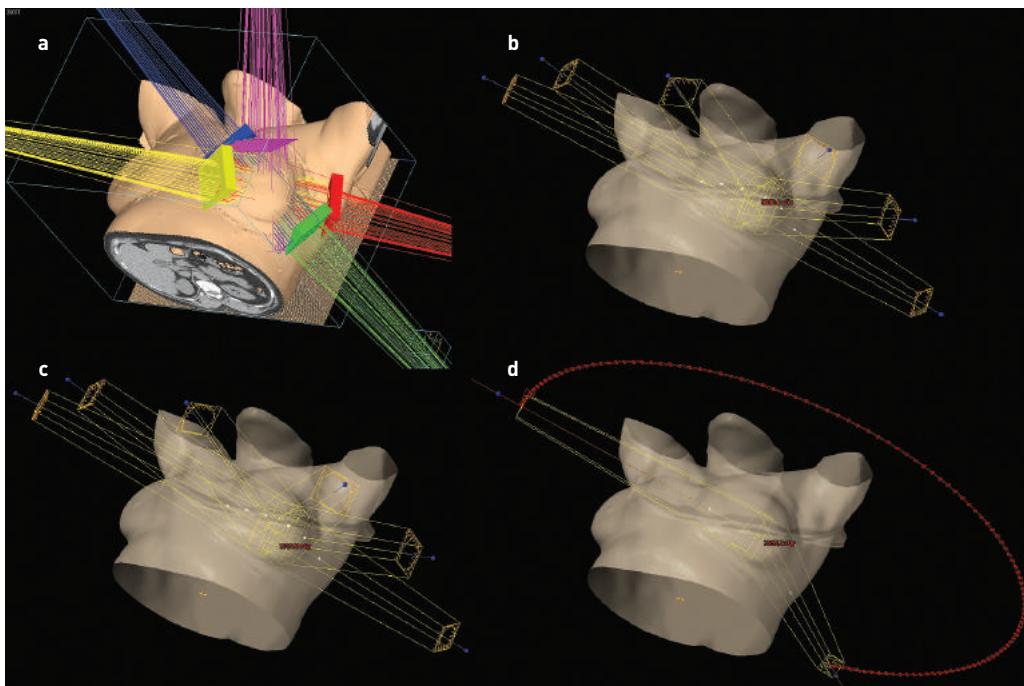
A homogenitási index (HI) (érteke ideális esetben 0):

$$HI = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}}$$

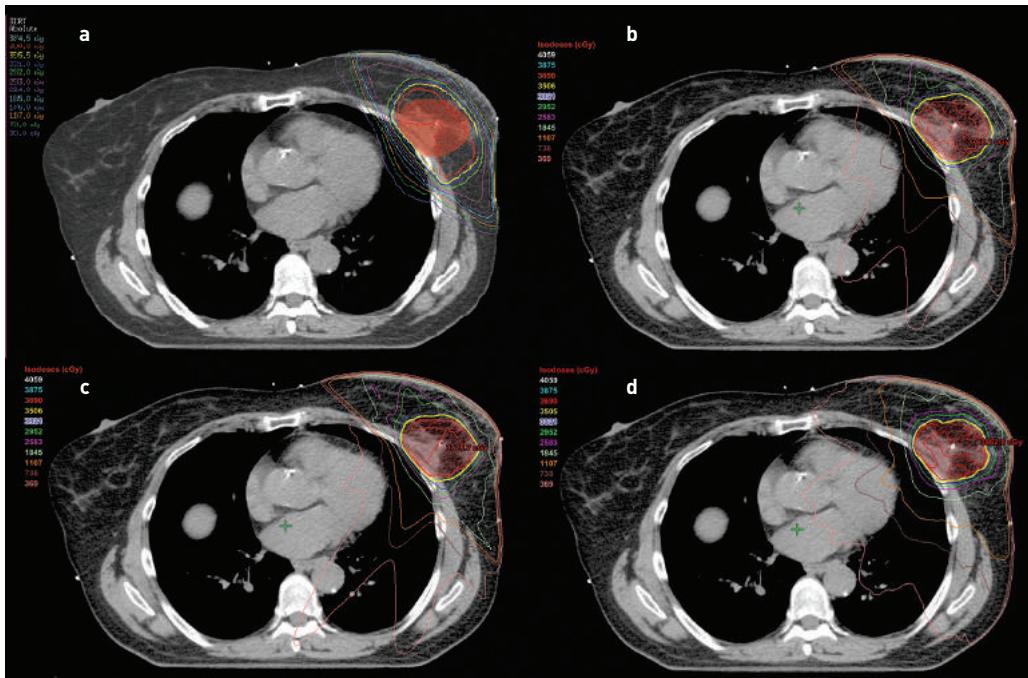
A konformitási szám (CN) (érteke ideális esetben 1):

$$CN = \frac{PTV_{ref}}{V_{PTV}} \times \frac{PTV_{ref}}{V_{PTV}}$$

ahol PTV_{ref} a referencia izodózisfelület által körbefogott céltérfogatrész, V_{PTV} a PTV térfogata és V_{ref} a referencia izodózisfelület által határolt térfogat (14). Ezekben kívül kiszámoltunk



1. ÁBRA. A négy különböző besugárzási technika mezőelrendezésének háromdimenziós képe; háromdimenziós konformális [a], „step and shoot” [b] és „sliding window” [c] intenzitásmódulált sugárterápia és intenzitásmódulált ívterápia [d]



2. ÁBRA. A négy különböző besugárzási technika dóziseloszlása egy bal oldali részleges emlőbesugárzásnál; három-dimenziós konformális (a), „step and shoot” (b) és „sliding window” (c) intenzitásmódulált sugárterápia és intenzitás-modulált ívterápia (d)

egy Leung és mtsai [15] által bevezetett tervminőségindexet (PQI), ami segít a „legjobb” tervek kiválasztásában, mivel egyszerre veszi figyelembe a homogenitást, a konformitást és a védendő szervek terhelését (értéke ideális esetben 0). Vizsgáltuk a besugárzások monitoregység (MU) értékeit, mivel ezek nagysága arányos az integrált dózist növelő szórt sugárzással, ami összefüggésbe hozható a másodlagos tumorok kialakulásának kockázatával.

Az összes kontúrozást egy orvos végezte, minden tervet és azok kiértékelését egy fizikus készítette az egyének közti eltérések minimalizálása érdekében. Kiszámítottuk a paraméterek és indexek átlagértékeit, majd ANOVA-tesztet végeztünk nem normális eloszlású, ismétlődő mintára. Szignifikáns eltérések esetében további post hoc teszteket alkalmaztunk a csoportok közti különbségek meghatározására. Az elemzéseket a GraphPad InStat 3-as verziójával (GraphPad Software, Inc.) végeztük.

ERedmények

A 2. ábra egy reprezentatív esetben mutatja a négy besugárzási technikára készített dóziseloszlásokat.

Tér fogatok

Az átlagos tumorágy, CTV és PTV nagysága rendre $16,9 \text{ cm}^3$, $75,4 \text{ cm}^3$, valamint $146,3 \text{ cm}^3$ volt. A CTV, valamint a PTV és az azonos oldali emlő átlagos százalékos aránya 8% (tartomány: 4–13%) és 16% (tartomány: 8–27%) volt, azonos sorrendben.

Céltér fogat lefedettsége

Mindegyik technika esetén a PTV_{eval} átlagdózisa $36,9 \text{ Gy}$ volt. Sem a PTV_{eval} , sem a $\text{CTV} V_{95\%}$, illetve $V_{90\%}$ értékeiben nem volt szignifikáns különbség a technikák között (1. táblázat). A homogenitási index értéke szignifikánsan jobb volt a SW technika esetében ($\text{HI}=0,033$), mint a 3D-KRT ($\text{HI}=0,057$; $p<0,001$) és RA ($\text{HI}=0,073$; $p<0,001$) technikáknál. A SS tervek homogenitása nem tért el szignifikánsan egyik technikáétól sem ($\text{HI}=0,053$). Konformitás szempontjából a 3D-KRT technika ($\text{CN}=0,62$) szignifikánsan kisebb értéket adott, mint a SS

1. TÁBLÁZAT. CTV (klinikai céltér fogat) és PTV_{eval} (tervezési céltér fogat) lefedettségi értékei az alkalmazott négy különböző APERT technikánál

		ÁTLAGÉRTÉKEK TECHNIKÁNKÉNT (%)				ANOVA P-ÉRTÉK
		3D	SS	SW	RA	
PTV_{eval}	$V_{95\%}$	99,7	99,7	99,7	99,6	0,16
	$V_{90\%}$	100	100	100	100	0,14
CTV	$V_{95\%}$	100	100	100	99,9	0,08
	$V_{90\%}$	100	100	100	100	0,34

A céltér fogat ellátottságában nincs szignifikáns eltérés. 3D: három-dimenziós konformális sugárterápia; SS: „step and shoot” intenzitásmódulált sugárterápia; SW: „sliding window” intenzitásmódulált sugárterápia, RA: intenzitásmódulált ívterápia

(CN=0,85; p<0,001), vagy a SW (CN=0,85; p<0,001), illetve a RA (CN=0,86; p<0,001) módszer. Az inverz tervezésű technikák között nincs szignifikáns különbség a konformitási szám tekintetében. A homogenitási index, konformitási szám és PQI értékek átlagát és a szignifikanciaszinteket a 2. táblázatban foglaltuk össze.

2. TÁBLÁZAT.

Homogenitási, konformitási, tervminőségi indexek és monitoregység-értékek négy különböző APERT technikánál

	ÁTLAGÉRTÉKEK TECHNIKÁNKÉNT				ANOVA P-ÉR- TÉK	SZIGNIFIKÁNS KÜLÖNBSÉGEK
	3D	SS	SW	RA		
HI	0,057	0,053	0,033	0,073	<0,001	3D vs. SW; SW vs. RA
CN	0,62	0,85	0,85	0,86	<0,001	3D vs. SS; 3D vs. SW; 3D vs. RA
PQI	0,44	0,35	0,35	0,5	0,003	SS vs. RA; SW vs. RA
MU	501	840	1153	1071	<0,001	3D vs. SW; 3D vs. RA; SS vs. SW

HI: homogenitási index; CN: konformitási szám; PQI: tervminőségi index; MU: monitoregység; 3D: háromdimenziós konformális sugárterápia; SS: „step and shoot” intenzitásmodulált sugárterápia; SW: „sliding window” intenzitásmodulált sugárterápia; RA: intenzitásmodulált ívterápia

Védendő szervek

Az azonos oldali emlőt vizsgálva a RA technikával kaptuk a legjobb eredményeket, amit a konformitási index is igazolt. A V_{50%} értékeit a RA-hoz [29%] viszonyítva a 3D-KRT [44%; p<0,001] és a SW [36%; p<0,001] technikával szignifikáns különbségeket kaptunk. Az azonos oldali emlő céltérfogaton kívüli részében a fentiekhez hasonló eredményeket kaptunk a V_{50%} értékekre a négyféle technika összehasonlításakor. Ugyanezen térfogatban a dózismaximumok szempontjából a SW (101%) szignifikánsan jobbnak bizonyult, mint a 3D-KRT (104%; p<0,001) és a RA (106%; p<0,001). A 3. táblázat tartalmazza az összes kritikus szerv dozimetriai értékeit és összehasonlítását a különböző technikák függvényében.

Az azonos oldali tüdő terhelésében szignifikánsan jobb eredményeket kaptunk a non-koplanáris 3D-KRT-nél kis dózistartományokban. A 3D-KRT-hez képest a SS, SW és RA V_{10%} értékek az azonos oldali tüdőre rendre szignifikánsan magasabbak: 10% vs. 34%; p<0,001, 34%; p<0,001, illetve 35%; p<0,001. Az IMRT-tervek a nagyobb dózisok tekintetében már nem rosszabbak, mint a 3D-KRT technika, azonban a RA mindegyiknél szignifikánsan nagyobb dózisterhelést okoz. A V_{40%} értékek átlaga a RA (3,7%) technikával szignifikánsan (p<0,001) magasabb volt, mint a 3D-KRT (2,3%), SS (2,3%) és SW (2,2%) terveknél.

Szív esetén szignifikánsan alacsonyabb terhelést kaptunk a 3D-KRT technikával, mint az inverz tervezésű módszerekkel. Ennek további vizsgálata érdekében létrehoztunk egy jobb oldali és egy bal oldali csoportot. Jobb oldali esetek

tekintetében a 3D-KRT tervek V_{5%} átlagos értéke (0%) szignifikánsan alacsonyabb, mint a RA terveké (36,9%). Bal oldali terveknél a szív V_{5%} értéke szintén szignifikánsan alacsonyabb 3D-KRT (1,5%) technikával, mint SW (22,6%) és RA (48,3%) technikákkal.

Az ellenoldali tüdő és emlő mindegyik technika esetén kis dózisban részesült. Kimutatható eredmények és különbségek csak az előírt dózis 5%-ánál vannak, ennél magasabb terhelést egyik ellenoldali szerv sem kapott. Az ellenoldali emlő V_{5%} értéke a 3D-KRT technikánál (0%) szignifikánsan alacsonyabb, mint SS és SW-nél (8%; p<0,001 minden IMRT-re). Az ellenoldali tüdő V_{5%} értéke a 3D-KRT technikánál (0%) szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a SS (8%; p<0,001), SW (8%; p<0,001) és RA (6%; p<0,001) tervekben. A 3D-KRT technikával az ellenoldali tüdő és emlő dózismaximuma átlagosan rendre 0,3 és 0,5 Gy volt, míg az intenzitásmodulált technikákkal minden területen kaptunk 3 és 4 Gy közötti átlagértékeket.

A tervminőségi indexek vizsgálata során a két állómező IMRT-terv PQI-értékei közel azonosnak adódtak (PQI_{SS}=0,349 és PQI_{SW}=0,346), mindegyik szignifikánsan jobb lett (p<0,001), mint a RA tervek (PQI_{RA}=0,504). A 3D-KRT egyik technikától sem tér el szignifikánsan (PQI_{3D}=0,444).

3D-KRT technikával a MU-k száma (501 MU) szignifikánsan alacsonyabb, mint SW (1153 MU; p<0,001) és RA esetén (1071 MU; p<0,001). A két állómező IMRT technika között jelentkezett statisztikailag kimutatható különbség, a „step and shoot” technika esetén kaptunk alacsonyabb MU-értékeket (840 MU vs. 1153 MU; p<0,001).

MEGBESZÉLÉS

A berajzolt tumorágyméretek tekintetében különböző eredmények találhatók a szakirodalomban. Vicini és mtsai (16) hasonló értékeket jelentettek átlagos tumorágyméretekre (medián: 14 cm³, tartomány: 3–70 cm³), míg Oliver és mtsai (17) nagyobb műtéti üregekkel készítettek terveket (medián: 63,5 cm³, tartomány: 12–134 cm³). Az általunk véletlenszerűen választott 10 beteg esetén a medián érték 17,3 cm³ (5–40 cm³) volt. A céltérfogatok nagysága a vizsgálatunkba történő betegbeválasztás egyik szigorú feltétele, mely a megfelelő kozmetikai eredmények eléréséhez fontos, hiszen csak így érhető el, hogy az emlőnek korlátozott része kapja meg az előírt dózist (18).

A céltérfogat ellátottságát mindegyik technikával maximálisan teljesítettük. A protokoll alapján a PTV_{eval} V_{95%} értéke nagyobb kellett, hogy legyen 99,5%-nál, míg a maximális dózis kisebb volt, mint 40,6 Gy. Homogenitás tekintetében a SW technikával érhetők el a legjobb eredmények, szignifikáns a különbség a RA és a 3D-KRT tervek között. A „step and shoot” IMRT is jó HI-értéket adott, de szignifikánsan nem tér el a többi technikától. Konformitási szám tekintetében a RA átlagértéke volt a legmagasabb, de szignifikáns eltérés az inverz tervezésű technikák között nem volt, a 3D-KRT mindegyiknél szignifikánsan rosszabb volt.

3. TÁBLÁZAT. Védendő szervek dózisterhelése négy különböző APERT technikánál

	ÁTLAGÉRTÉKEK TECHNIKÁNKÉNT (%)				ANOVA P-ÉRTÉK	SZIGNIFIKÁNS KÜLÖNBSÉGEK
	3D	SS	SW	RA		
Azonos oldali emlő	$V_{100\%}$	10,3	7,2	8,0	6,8	<0,001 3D vs. RA; SW vs. RA
	$V_{75\%}$	27,3	21,5	21,3	19,6	<0,001 3D vs. SS; 3D vs. RA
	$V_{50\%}$	44,1	36,3	35,6	29,4	<0,001 3D vs. RA; SW vs. RA
	D_{max}	103,9	104,6	103,1	107,9	<0,001 3D vs. RA; SW vs. RA
Azonos oldali tüdő	$V_{10\%}$	10,1	34,3	34,3	35,3	<0,001 3D vs. SS; 3D vs. SW; 3D vs. RA
	$V_{40\%}$	2,3	2,3	2,2	3,7	0,003 3D vs. RA; SS vs. RA; SW vs. RA
	MLD	4,7	8,5	8,5	10,2	<0,001 3D vs. SW; 3D vs. RA; SS vs. RA
Szív (bal oldali tumor)	$V_{5\%}$	1,5	22,6	20,9	48,3	0,012 3D vs. SW; 3D vs. RA
	$V_{15\%}$	0,1	2,9	2,5	10,4	0,093
Szív (jobb oldali tumor)	$V_{5\%}$	0	16,8	16,3	36,9	<0,001 3D vs. RA
	$V_{15\%}$	0	0,7	0,8	0,9	0,589
Ellenoldali tüdő	$V_{5\%}$	0	8,4	8,3	6,3	<0,001 3D vs. SS; 3D vs. SW; 3D vs. RA
	$V_{10\%}$	0	0,2	0,2	0	0,106
Ellenoldali emlő	$V_{5\%}$	0	8,1	8,3	3,1	<0,001 3D vs. SS; 3D vs. SW
	$V_{10\%}$	0	0,3	0,4	0,0	<0,001

3D: háromdimenziós konformális sugárterápia; SS: „step and shoot” intenzitásmodulált sugárterápia; SW: „sliding window” intenzitásmodulált sugárterápia, RA: intenzitásmodulált ívtérápia

Az azonos oldali emlő céltérfogaton kívüli részének dózisterhelését a jó kozmetikai eredmények elérése érdekében alacsonyan kell tartani. Az NSABP B-39/RTOG 0413 protokoll szerint az ellenoldali emlő $V_{50\%}$ értékének 60% alatt kell maradnia [19]. Jaggi és mtsai [16] azonban egy retrospektív vizsgálatban azt találták, hogy ezen érték küszöbértéke 40% körül van, és e fölött már rosszabb kozmetikai eredményeket kapunk. A mi vizsgálatunkban ezt a küszöbértéket a 3D-KRT tervek átlaga meghaladja, míg az intenzitásmodulált technikák átlagos értékei alatta maradnak. A RA (29%) tervek szignifikánsan jobbak, mint a 3D-KRT (44%) és SW (36%) technikákéi [3. táblázat]. Az azonos oldali emlő $V_{50\%}$ értékei megfelelnek a nemzetközi szakirodalomban található értékeknek [20–22].

Az azonos oldali tüdő $V_{10\%}$ értékében szignifikánsan jobbak a 3D-KRT konformális tervek. Ez a különbség nagyobb dózisok tekintetében már csak a RA-kal szemben áll fenn. A $V_{40\%}$ paraméter tekintetében a RA érte el a legrosszabb eredményt, 3,7%-kal. Ez szignifikánsan rosszabb minden technikához viszonyítva. Ez az érték pont az a küszöbérték, amelynél Recht és mtsai 17%-os kockázatra becsülték a pneumonitisz kialakulását [23]. A másik három technikánál ez a paraméter átlagosan 2,2% és 2,3% között volt.

A szívterhelés minden teknikával kielégítő eredményt adott. Külön vizsgálva a jobb és bal oldali eseteket hasonló

eredményeket kaptunk. A 3D-KRT technika a tangenciális mezőelrendezést használva alacsonyabb szívterheléseket okoz. Ilyen alacsony dózisok mellett a szívben keletkező korai vagy késői mellékhatásokat a szakirodalomban nem találni APERT esetén.

Ellenoldali tüdő és emlő tekintetében mindenekkel nagon alacsony dózisokat eredményezett. A 3D-KRT azonban ismét szignifikánsan jobb, mivel nincs olyan irányú mező, ami érintené ezeket a szerveket. Az intenzitásmodulált technikák esetén is csak kis dózisok érik az ellenoldali térfogatokat, az átlagos pontdózismaximumok 3 és 4 Gy között változtak.

A homogenitást, konformitást és a védendő szervek terhelését is figyelembe vevő PQL indexben a két állómezős IMRT technika érte el a legjobb eredményt, szignifikánsan jobbak voltak, mint a RA. Ez az index azonban csak tervminőséget vesz figyelembe, és olyan gyakorlati szempontból fontos tényezőket, mint a monitoregységek (MU-k) száma, kezelési idő és intrafrakcionális elmozdulás figyelmen kívül hagy. Monitoregységek számát tekintve a 3D-KRT technika szignifikánsan jobbnak bizonyult a SW-nél és RA-nál. A dinamikus IMRT-nél még a „step and shoot” IMRT is szignifikánsan kevesebb MU-t igényelt a tervezési célok megvalósításához [2. táblázat].

A 3D-KRT technika asztalkiforgatásának komoly gyakorlati hátrányai vannak. Egyrészről a kezelési idő sokkal

hosszabb, és ezzel arányosan nő az intrafrakcionális elmozdulások lehetősége. Másrészről minden egyes asztalmozdulás alkalmával a beteg teste önkéntelenül is reagál az elmozdulásra, ezzel is növelte a beállítási hibát. A tervezés során nehéz figyelembe venni, mely forgóállvány és asztal szögkombinációk fognak ütközést eredményezni. Ha ilyen terv készül, akkor mindenképp szükséges beteg nélkül ellenőrizni a kezelés kivitelezhetőségét. A kezelés időtartama a RapidArc technikánál a legrövidebb, átlagosan másfél perc. Ebben nagy szerepet játszik a FFF (kiegyenlítő szűrőtől mentes) mód, ahol az IMRT-mezők is 10-20 másodperces időtartam alatt leadhatók. Így a kezelési idő miatti intrafrakcionális hibák jelentősen lecsökkennek.

Intenzitásmodulált technikák emlőbesugárzásokra történő alkalmazása esetén felmerül a légzőmozgás hatásának kérdése. Több külföldi tanulmány kimutatta

azonban, hogy ezek a hatások kiegyenlíti egymást [24, 25], a beállítási pontatlanság nagyobb hibát okoz, mint maga a légzőmozgás.

KÖVETKEZTETÉSEK

A 3D-KRT technika előnye, hogy kis dózisokkal kis térfogatot terhel, és jól kíméli a védendő szerveket a tangenciális mezőelrendezésének köszönhetően. A RA technika magas fokú konformitásának köszönhetően minimalizálja az azonos oldali emlőben várható mellékhatásokat, szignifikánsan a legrövidebb kezelési idő érhetjük el vele, azonban nagyobb terhelést jelent néhány védendő szervre. A két statikus IMRT technika megfelelően rövid kezelési idővel, kiváló homogenitással, jó konformitással és tolerálható rizikószerv-terheléssel rendelkezik. Az összes szempontot figyelembe véve a „sliding window” IMRT technikát ajánljuk gyorsított részleges emlőbesugárzások kivitelezésére.

IRODALOM

- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, 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* 347:1227-1232, 2002
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, 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. *New Engl J Med* 347:1233-1241, 2002
- Polgár Cs, Major T, Fodor J. Gyorsított részleges emlőbesugárzás helye a korai emlőrák kezelésében. *Onkológia* 4:137-146, 2014
- Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74:987-1001, 2009
- Arthur DW, Vicini FA. Accelerated partial breast irradiation as a part of breast conservation therapy. *J Clin Oncol* 23:1726-1735, 2005
- Christopher FN, Mark WS, Christian ML. Accelerated partial breast irradiation using external beam conformal radiation therapy: a review. *Crit Rev Oncol Hematol* 81:1-20, 2012
- Polgar C, Van Limbergen EV, Pötter R, 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* 94:264-273, 2010
- Coles CE, Brunt AM, Wheatley D, et al. Breast radiotherapy: less is more? *Clin Oncol* 25:127-134, 2013
- Livi L, Meattini I, Marrazzo L, 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* 51:451-463, 2015
- Mózsa E, Mészáros N, Major T, et al. Accelerated partial breast irradiation with external beam three-dimensional conformal radiotherapy: 5-year results of a prospective phase II clinical study. *Strahlenter Onkol* 190:444-450, 2014
- Mózsa E, Polgár Cs, Fröhlich G, et al. Akcelerált parciális konformális külső emlőbesugárzás emlőmegtartó műtét után – fázis II prospektív klinikai vizsgálat előzetes eredményei. *Magy Onkol* 56:235-241, 2012
- Mészáros N, Major T, Stelczer G, et al. Gyorsított, részleges külső emlőbesugárzás képvezérelt, intenzitásmodulált radioterápiával emlőmegtartó műtét után – Fázis II klinikai vizsgálat előzetes eredményei. *Magy Onkol* 59:111-118, 2015
- Report No. 83, ICRU, Journal of the ICRU volume10 No1, 2010. április
- van't Riet A, Mak AC, Moerland MA, et al. A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: Application to the prostate. *Rad Onc Biol Phys* 37:731-736, 1997
- Leung LHT, Kan MWK, Cheng ACK, et al. A new dose-volume-based Plan Quality Index for IMRT plan comparison. *Radiother Oncol* 85:407-417, 2007
- Vicini FA, Remouchamps V, Wallace M, et al. Ongoing clinical experience utilizing 3D conformal external beam radiation therapy to deliver partial-breast irradiation in patients with early-stage breast cancer treated with breast conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57:1247-1253, 2003
- Oliver M, Chen J, Wong E, et al. A treatment planning study comparing whole breast radiation therapy against conformal, IMRT and tomotherapy for accelerated partial breast irradiation. *Radiother Oncol* 82:317-323, 2007
- Jagsi R, Ben-David MA, Moran JM, et al. Unacceptable cosmesis in a protocol investigating intensity-modulated radiotherapy with active breathing control for accelerated partial-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:71-78, 2010
- Vicini F, White J, Arthur D, et al. NSABP protocol B-39/RTOG protocol 0413: a randomized phase III study of conventional whole breast irradiation (WBI) versus partial breast irradiation (PBI) for women with Stage 0, I or II breast cancer (version March 13, 2007)
- Shaitelman SF, Kim LH, Yan D, et al. Continuous arc rotation of the couch therapy for the delivery of accelerated partial breast irradiation: a treatment planning analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80:771-778, 2011
- Qiu JJ, Chang Z, Wu J, et al. Impact of volumetric modulated arc therapy technique on treatment with partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78:288-296, 2010
- Moon SH, Shin KH, Kim TH, et al. Dosimetric comparison of four different external beam partial breast irradiation techniques: three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, helical tomotherapy, and proton beam therapy. *Radiother Oncol* 90:66-73, 2009
- Recht A, Ancukiewicz M, Alm El-Din, et al. Lung dose-volume parameters and the risk of pneumonitis for patients treated with accelerated partial-breast irradiation using three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27:3887-3893, 2009
- Kron T, Perera F, Lee C, et al. Evaluation of intra- and interfraction motion in breast radiotherapy using electronic portal cine imaging. *Technol Cancer Res Treat* 3:443-450, 2004
- Bortfeld T, Jokivarsi K, Goitein M, et al. Effects of intra-fraction motion on IMRT dose delivery: statistical analysis and simulation. *Phys Med Biol* 47:2203-2220, 2002