

Манихас А.Г. ¹, Оганесян А.С. ¹, Скворцов В.А. ², Чикризов С.И. ¹, Ли Л.А. ²,
Бабешкин Р.Н. ², Гринев И.А. ², Федорова О.И. ¹, Манихас Г.М. ²

Современные аспекты интраоперационной лучевой терапии в лечении рака молочной железы

1 - ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург, 2 - Кафедра онкологии ФПО ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

Manihas A.G., Oganessian A.S., Skvorcov V.A., Chikrizov S.I., Li L.A., Babeshkin R.N., Grinev I.A., Fedorova O.I., Manihas G.M.

Modern aspects of intraoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer

Наметившаяся тенденция увеличения процента выявления рака молочной железы (РМЖ) на ранних стадиях и низкой частоты местных рецидивов после органосохраняющих операций (ОСО) с последующим дистанционным облучением всей ткани молочной железы и новые технические подходы, дают нам возможность выполнения ОСО с таргетным облучением ложа опухоли у пациентов на ранних стадиях РМЖ без риска рецидивирования. Вне всякого сомнения, лучевая терапия груди после ОСО уменьшает частоту местных рецидивов и увеличивает общую выживаемость. Примерно, у 60-70% всех пациентов рецидив рака на ипсилатеральной стороне не развивается вовсе, следовательно, вероятность возникновения рецидива будет дополнительно перекрыта стандартной лучевой терапией всей железы (WBRT – Whole Breast Radiotherapy). Особенностью у пожилых пациентов является уменьшение положительного эффекта от WBRT. Однако, у более молодых женщин, страдающих РМЖ, часто возникают рецидивы рака даже после полного курса WBRT. Тот факт, что 85% всех рецидивов рака молочной железы случается в пределах ложа первичной опухоли [1], заставляет уделить особое внимание данной зоне риска.

Вместо WBRT для всех пациентов после ОСО на молочной железе предпочтение следует отдать более «индивидуализированной лучевой терапии»: пациенты старшей возрастной группы с низким риском могут получить адекватное лечение в объеме ускоренной локальной лучевой терапии груди (APBI – Accelerated Partial Breast Irradiation) в отличие от молодых пациентов с высоким риском, которым необходимо облучение ложа опухоли вместе с WBRT. Ускоренная локальная лучевая терапия груди представляет собой короткий курс облучения исключительно в пределах тканей, окружающих опухоль (ложе опухоли), или во время операции, или после операции, без облучения всей молочной железы. Для APBI доступно несколько технических опций включая 3D-конформную дистанционную лучевую терапию, интерстициальную брахитерапию и интраоперационную лучевую

терапию (IORT – Intraoperative Radiotherapy). Интерстициальная брахитерапия – это техника APBI, имеющая длительный опыт применения: через 10 лет после низкодозной брахитерапии частота рецидивов 2-5% [1], после высокодозной брахитерапии частота местных рецидивов составила 3-4% через 5 лет [2]. Преимущество очень короткого времени облучения или интеграции полной дозы лучевой терапии в операцию очень соблазнительно. В связи с этим изучаются различные методы и техники интраоперационной лучевой терапии (IORT) с применением низковольтных рентгеновских лучей или электронов. Данная статья посвящена применению IORT с использованием низковольтного рентгеновского излучения INTRABEAM – системы.

Важные данные получены Holland и соавт. в 1980-х при исследовании ложа опухоли при РМЖ. Было показано, что частота остаточных фокусов опухоли уменьшается с увеличением расстояния от опухоли [5]. Так, микроскопические фокусы были выявлены, примерно, в 60% всех опухолей, но 2/3 из них были обнаружены в пределах 3 см от опухоли. Такие же результаты были получены в более новом исследовании, в котором остаточные клетки опухоли найдены в 39% послеоперационных материалов после мастэктомии в пределах 2 см от первичной опухоли и только в 22% на расстоянии более 3 см [6].

Гистологическое строение первичной опухоли крайне важно для пространственного распространения фокусов опухоли. Так, опухоли с выраженным внутрипротоковым компонентом (EIC) значительно чаще имеют отдаленные фокусы опухолевой ткани, в отличие от опухолей без интрадуктального компонента [2]. Это соответствует клиническим исследованиям, в которых EIC расценивается как неблагоприятный прогностический фактор рецидива опухоли молочной железы [7]. 80-100% ранних рецидивов РМЖ возникают в квадранте первичной опухоли [8-14]. В отличие от этого, трехмерный анализ целого органа после мастэктомии [15] продемонстрировал наличие в 63% молочных желез фокусов рака,

которые не были выявлены до операции, и около 80% из них локализовались вдали от пораженного квадранта. Эти широко распространенные и не выявленные мультифокальные или мультицентрические клетки рака, скорее всего, длительно будут бездействовать и имеют низкий риск развития клинической опухоли [15]. Эта теория, подпитывается тем фактом, что злокачественную опухоль в молочных железах находят достаточно часто по результатам аутопсий (20% у молодых женщин, медиана возраста 39 лет и 33% у женщин в возрасте 50-55 лет) [17]. Частота клинического проявления рака молочной железы в популяции значительно меньше - около 8%. Доля находок микроскопических фокусов рака по результатам патологического исследования (~60%) превышает частоту местных рецидивов (~30-40%) в исследуемой группе, в которой применялось облучение EBRT после ОСО. Кто-то может подумать, что некоторые опухоли содержат фокусы только в краях резекции, а те, которые имеют отдаленные фокусы, не рецидивируют. Стремление к ограниченной резекции, включая ложе опухоли, поддерживает предположение о том, что фокусы в данной области отличаются от фокусов, оставшихся в груди. Bartelink с коллегами [18] сообщил, что только 56% местных рецидивов случается в первичном ложе опухоли. Кроме того, 27% рецидивов случается диффузно в железе, включая ложе опухоли (то есть, 29% рецидивов вне исходного квадранта). Однако, в данном исследовании пациенты в период послеоперационного наблюдения проходили интенсивное маммографическое обследование, которое могло выявить субклинические опухоли в других квадрантах. Местные рецидивы, вероятно, случаются в исходном квадранте независимо от того, была ли проведена лучевая терапия [9, 13, 19], и независимо от краев резекции, которые не содержат элементов опухоли.

Среди исследований по ОСО на молочной железе, в которых изучался эффект лучевой терапии, NSABPB06 [20], Ontario [21], Swedish [22] и Scottish [23] выполняли меньший объем резекции, чем исследование Milan III [14]. Частота рецидивов в контрольной группе исследования Milan III – опухоли была меньше в размере, а объем иссекаемой ткани больше – была низкой (9% в сравнении с 24-27% в других исследованиях), однако результат страдал косметическим недостатком. Тем не менее, лучевая терапия уменьшала рецидивы даже в отдаленном периоде с той же частотой, что и в исследованиях, в которых иссекался малый объем ткани железы. Если локальный рецидив был вызван только остатком опухоли, лучевая терапия должна привести к достаточно выраженному уменьшению пропорции пациентов с краями, содержащими клетки опухоли, или меньшему объему резекции; однако результаты того, что лучевая терапия является столь же эффективной у пациентов со свободными от опухоли краями заставляют думать, что радиотерапия оказывает свое действие скорее на перитуморальную ткань железы, чем на предраковые клетки. Таким образом, радиотерапия может ингибировать рост генетически нестабильных клеток вокруг первичной опухоли, и в целом ткань железы становится менее подверженной

патологическому росту. Поэтому, с распространением системной терапии, радиотерапия только тех тканей, которые окружают опухоль, может стать адекватной. Такой подход мог бы решить множество проблем, связанных с послеоперационной лучевой терапией, и мог бы увеличить количество пациентов, которым можно выполнить ОСО на молочной железе, позволяя многим женщинам, больным РМЖ, сохранить грудь. Согласно Vicini край 10 мм вокруг резецируемой опухоли будет достаточным для удаления всех остаточных тканей при лампэктомии более чем в 90% случаев [24]. Изолированное облучение опухолевого квадранта изучалось в исследовании Christie Hospital [25], вопреки распространенному мнению, результаты оказались ободрительными. В этой работе радиотерапия с локальным облучением была неадекватной только при дольковых раках или при раках с выраженным внутритротоковым компонентом.

Частичное облучение молочной железы (Partial Breast Irradiation) с одной стороны – разумный способ доставки дополнительной дозы облучения к ложу опухоли (то есть, "Boost"), а с другой стороны – может быть для тщательно отобранной группы единственным способом облучения с низким риском рецидива. В целом определено, что облучение ложа опухоли уменьшает риск локального рецидива. Учитывая сложности с точностью фокусировки внешнего облучения и увеличение частоты фиброза от дополнительного внешнего "boost" облучения, разумным методом подведения дозы облучения в ложе опухоли является интраоперационное облучение, когда ложе опухоли максимально доступно, что стало возможным благодаря применению мобильных IORT устройств в операционной. Недавние исследования могли продемонстрировать, что низковольтные рентгеновские лучи могут создавать микроокружение крайне неблагоприятное для роста или инвазии опухоли [26]. Таким образом, встает вопрос, должны ли все пациенты подвергаться облучению всего объема молочной железы. Так как местные рецидивы после ОСО на груди случаются в основном в зоне вокруг первичной опухоли [27-34], лучевая терапия, направленная на перитуморальные ткани методом PBI может стать адекватным методом профилактики местного рецидива в отобранной группе пациентов с раком ранней стадии.

Известно несколько исследований применения методики частичного облучения молочной железы с использованием различных техник (ELIOT [1], NSABP-B39 [36], GEC ESTRO [37] и Венгерское исследование). Исследование ELIOT является единственным, в котором применялась интраоперационная лучевая терапия с использованием устройства Novac 7. В более новом исследовании TARGIT лучевая терапия проводится внутри молочной железы с минимальной дополнительной диссекцией ткани железы, техника ELIOT требует [34] диссекции ткани железы от кожного покрова до грудной стенки, сведения тканей и облучения тканей снаружи. Важно не забывать, как и TARGIT все эти исследования преследовали цель изучения концепции частичного облучения молочной железы как альтернативы облучению

всей железы. На основании полученных результатов, пациенты с известными факторами риска, такими как дольковоинвазивная опухоль по результатам гистологического исследования, размер опухоли более 2-3 см, и выраженным внутрипротоковым компонентом, должны быть исключены из кандидатов на интраоперационную лучевую терапию. Последние исследования с отбором пациентов продемонстрировали многообещающие результаты. Так через 5 лет частота рецидивов была 1% у пациентов с размером опухоли <3 см и чистыми краями резекции (минимум 2 мм) после лечения интерстициальной брахитерапией LF [38]. При этом статистически достоверной разницы в сравнении с группой пациентов, пролеченных с полным облучением груди (WBRT) в дозе 60 Гр, не было. Большое Германско-Австрийское исследование фазы II при тщательном отборе пациентов также продемонстрировало положительный результат в 99% при наблюдении в течение 32 месяцев после лечения [39]. В Венгерском проспективном исследовании, пациентов рандомизировали в группу стандартной EBRT (суммарная доза 50 Гр, однократная доза 2 Гр, курс 5 недель), или в группу PBI с HDR брахитерапией (суммарная доза 36,4 Гр, однократная доза 5,2 Гр, курс 7 дней), или облучение электронами снаружи (суммарная доза 50 Гр, однократная доза 2 Гр, курс 5 недель). APBI с фракционированной брахитерапией имела частоту местного рецидива 4,4% через 5 лет и 9,0% через 7 лет, результат сравним с WBRT плюс "boost" облучение. Однако косметические результаты были значительно лучше в группе PBI [37]. Большое рандомизированное исследование из этого же института продемонстрировало частоту местных рецидивов 4,7% через 5 лет в группе APBI, в сравнении с 3,4% в группе WBRT ($p=0.50$). Интраоперационная лучевая терапия электронами с использованием мобильного линейного ускорителя была разработана в Европейском Институте Онкологии, Милан (Италия), где метод назвали ELIOT (Electron Intra-Operative radioTherapy). Электроны с энергией 3-9 МэВ направлялись непосредственно в операционную рану при помощи полого цилиндрического аппликатора из плексигласа. Процедура использовалась для облучения пациентов с раком молочной железы размер опухоли которых был не более 2,5 см, в два этапа во время хирургической операции. Исследование ELIOT также показало интраоперационные возможности "boost" облучения в сравнении с фракционированным EBRT. В настоящее время выполняется международное многоцентровое исследование, включающее строгий отбор пациентов (TARGIT = TARGeted Intraoperative radioTherapy), которое оценивает риск-адаптированный подход к IORT с использованием аппарата INTRABEAM®.

Благодаря применению маммографии в качестве метода скрининга, карциномы молочной железы стали чаще выявляться на ранних стадиях, и встал вопрос, должны ли все пациенты получать лучевую терапию всей молочной железы. Так как местные рецидивы после органосохраняющей операции случаются в основном в зоне вокруг бывшей опухоли [41-48], лучевая терапия методом IORT, направленная на перитуморальные ткани, может

оказаться адекватной для профилактики местного рецидива в определенной группе пациенток при раннем раке молочной железы. Гипотеза, что IORT локальной опухоли с использованием низкоэнергетических рентгеновских лучей эквивалентна традиционному 6-недельному курсу внешнего облучения всей ткани железы в отношении частоты возникновения местного рецидива, находится на стадии изучения в исследовании TARGIT, начатом в марте 2000 года. Необходимое количество пациентов 2232 человека было набрано к началу 2010 года. TARGIT является практически проспективным исследованием, которое сравнивает два лечебных подхода у пациентов с ранним раком молочной железы, которым выполнена местная эксцизия опухоли с хорошим прогнозом. Традиционный подход заключается в том, что каждый пациент получает курс внешней лучевой терапии (без или с "boost") согласно местным стандартам. Экспериментальный подход состоит в обеспечении пациенту таргетной интраоперационной лучевой терапии в однократной дозе, зная, что некоторые пациенты, рандомизированные в данное исследование, потребуют дополнительного внешнего облучения (без "boost", которое обеспечивалось таргетной дозой) из-за неблагоприятных находок патологического исследования операционного материала. Протокол TARGIT допускает рандомизацию пациентов в IORT или EBRT после патологического исследования удаленной ткани. Пациенты, которые согласно схеме рандомизации, включены в группу IORT, потребуют второй хирургической операции – подведения дозы облучения в ткани.

Международное рандомизированное исследование TARGIT было запущено в 2000 году с целью определить – существует ли равенство между новым подходом IORT с INTRABEAM® и традиционной внешней радиотерапией (EBRT) у женщин при раннем PMЖ. IORT обеспечивалась одной фракцией высокой дозы рентгенотерапии, направленной на ткани с наивысшим риском локального рецидива. Доза 20 Гр на поверхности аппликатора назначалась онкологом-радиологом и подводилась к ложу опухоли. Процедура занимает приблизительно 30-50 минут, в зависимости от размера аппликатора. Если пациентку рандомизировали в экспериментальную группу IORT, и у нее выявлены факторы риска, такие как EIC, лимфангиоинвазия или смешанная форма по результатам гистологии, тогда риск-адаптированная внешняя радиотерапия дополняла интраоперационную лучевую терапию. Пациентки, которых рандомизировали в группу традиционной внешней радиотерапии проходили лечение в соответствии с действующим стандартом. Дозировка должна применяться только на молочную железу; подмышечные, надключичные и внутригрудные лимфатические узлы не должны подвергаться облучению отдельными полями. Главный показатель результата – риск локального рецидива в пролеченной железе [49]. Исследование носило прагматичный дизайн, главный вопрос – действует ли оперативный подход в клинической практике. Как следствие, протокол, не имеет очень строгих критериев включения и исключения. Критерии включения: возраст 45 лет и старше, операбельный инвазивный PMЖ (T1 и

опухоль малого размера T2, N0-1, M0), рак подтвержден цитологически или гистологически, возможность выполнения ОО, возможность наблюдать пациента, как минимум, в течение 10 лет после операции. Пациенты с ранее диагностированным и пролеченным раком контралатеральной груди могут быть включены в исследование, но будут выделены в отдельную подгруппу. Критерии исключения: мультифокальный рак; билатеральное расположение рака на момент диагностики; рак в анамнезе и/или облучение ипсилатеральной молочной железы; пациенты с известной мутацией в гене BRCA2; дольковый рак или выраженный внутритротоковый компонент (EIC → 25% опухоли располагается в протоке); пациенты, получающие первичное лечение (гормонотерапия или химиотерапия) в качестве первичного лечения с неoadъювантной целью для уменьшения размера опухоли, должны быть исключены, если это не было кратковременно (до 4-х недель); пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, которые могут ограничить продолжительность жизни; наличие в анамнезе злокачественного заболевания не исключает возможность включения в исследование, если прогнозируемая безрецидивная выживаемость, минимум 10 лет, составляет 90% или больше; должно пройти не более 30 дней после последней операции по поводу РМЖ и включение в исследование для пациентов в период патологической стратификации; пациенты с большими лимфатическими узлами, подозрительными на злокачественное поражение или доказанным поражением цитологически или сканированием. В целом, четыре и более пораженных лимфатических узла или экстранодальное распространение не подходит для изолированного TARGIT, обязательно дополнение EBRT, хотя отдельные центры могут решать сами, что наличие чего-то большего, чем микрометастазы служит показанием к EBRT.

Исследование TARGIT имеет целью сравнить IORT и традиционную EBRT по параметрам – эффективности и безопасности у женщин с начальным РМЖ, при этом первичной точкой завершения исследования будет локальный рецидив в оперированной железе. Вторичные точки завершения исследования – место возникновения рецидива в железе, безрецидивная и общая выживаемость, локальная токсичность/осложнения. Отдельные субпротоколы предназначены для оценки косметического результата, удовлетворенности пациента и качества жизни, экономики лечения, оценке соотношения затраты/результат, предпочтения пациента. Пациентов рандомизировали по группам в соотношении 1:1 – группа IORT или EBRT. Пациентов обследовали на момент включения в исследование, в срок 3, 6 месяцев; далее приглашали каждые 6 месяцев в течение 5 лет; затем ежегодно до 10 лет. Подтверждение рецидива требует гистологического и цитологического исследований (для локально-регионарного процесса). Осложнения непосредственно связанные с оперативным лечением или радиотерапией записываются в специальную форму, содержащую заранее определенный список (гематома, серома, инфицирование раны, разрыв кожного покрова, длительно незажи-

вающая рана, постлучевой дерматит, телеангиоэктазия, боль в области облучения или другие осложнения). Исследования TARGIT преследуют цель обеспечить лучшую (первый уровень) безопасность и эффективность для данной техники так, чтобы доказательная медицина могла бы определять будущую клиническую практику.

Результаты исследования TARGIT-A были представлены на симпозиуме TARGIT-A 6 июня 2010 года в рамках конференции ASCO 2010 в Чикаго, США, и опубликованы в "Lancet" в качестве ранней онлайн-публикации 5 июня 2010 [49]. Доказана безопасность применения новой техники подведения однократной высокой дозы с использованием INTRABEAM® в пилотном режиме. Первая пациентка была включена в исследование 24 марта 2000 года. Послеоперационная находка определенных факторов (например, лобулярная карцинома) могла потребовать добавить внешнюю радиотерапию у пациентов с уже выполненной таргетной интраоперационной лучевой терапией (прогностически у 15% пациентов). Первичным исходом являлся локальный рецидив в сохраненной молочной железе. Все рандомизированные пациентки были включены в анализ намерение-лечение. 1113 пациентов были случайным образом включены в группу таргетной интраоперационной лучевой терапии, а 1119 в группу внешней лучевой терапии. Из 996 пациентов, получивших в группе таргетной интраоперационной рентгенотерапии, 854 (86%) получили только ее, а 142 (14%) получили таргетную интраоперационную лучевую терапию плюс внешнее облучение. 1025 (92%) пациентов группы внешней лучевой терапии получили локальное лечение. За 4 года имели место шесть локальных рецидивов в группе интраоперационной лучевой терапии и 5 в группе внешней лучевой терапии. По Каплану-Майеру локальный рецидив в сохраненной железе через 4 года имел значение 1.20% (95% CI 0.53- 2.71) в таргетной интраоперационной лучевой терапии и 0.95% (0.39-2.31) в группе внешней лучевой терапии (разница между группами 0.25%, -1.04 до 1.54; p=0.41). Частота осложнений и общей токсичности была схожей в двух группах (для общей токсичности, таргетная интраоперационная лучевая терапия 37 [3.3%] из 1113 против внешней лучевой терапии 44 [3.9%] из 1119; p=0.44. Токсичность лучевой терапии была ниже в группе таргетной интраоперационной лучевой терапии (шесть пациентов [0.5%]) далее в группе внешней лучевой терапии (23 пациентки [2.1%]; p=0.002). В заключении, однократная доза лучевой терапии, подводимая во время операции методом таргетной интраоперационной лучевой терапии, для отобранных пациентов с ранним раком молочной железы, должна считаться альтернативой внешней лучевой.

В России впервые интраоперационную лучевую терапию INTRABEAM® - системой начали проводить в Городском клиническом онкологическом диспансере Санкт-Петербурга с 2011г. Основываясь на исследовании TARGIT-A, в настоящее время нами выполнено 160 секторальных резекций с биопсией сигнальных лимфатических узлов и одномоментным интраоперационным сеансом лучевой терапии женщинам с T1-2N0-1M0 со

средним возрастом 53 года. Критерии отбора женщин на данный вид лечения аналогичные в исследовании TARGIT-A.

Пациенткам выполнялась секторальная резекция с биопсией сигнальных лимфатических узлов, одновременно проводилось облучение ложе опухоли. При выявлении позитивных сигнальных лимфатических узлов, проводилась подмышечная лимфодиссекция. Очередность проведения послеоперационной дистанционной лучевой терапии и адъювантного лечения определялась индивидуально у каждой пациентки. Проводя анализ ранних послеоперационных осложнений от применения данной методики, особых отклонений и течения заживления послеоперационной раны не отмечалось. Необходимо отметить формирование «ложной» лимфокисты, которая требует длительного пунктирования, что в нашем случае составляет в среднем 6-7 месяцев.

В группу риска мы выделили 22 (13%) женщины, которые были направлены на наружное дооблучение на линейном ускорителе. Эти пациентки имели позитивные сигнальные лимфоузлы и подмышечную лимфодиссекцию, непротоковые формы РМЖ, опухолевые эмболы в просвете сосудов и Grade 3.

Всем пациенткам в зависимости от гистологического строения опухоли и данных иммуногистохимического исследования было назначено адъювантное лечение. Медиана наблюдения составляет 24 месяца. На сегодняшний день данных за местный рецидив не выявлено. Прогрессирование основного заболевания отмечено у 5-и пациенток – 3.2%. Все пациентки выполняли ультразвуковое исследование молочных желез и регионарных лим-

фоузлов каждые 3 месяца, маммографический контроль каждые 6 месяцев.

Так же бы хотелось отметить нерешенные проблемы, с которыми на сегодняшний день мы сталкиваемся при наблюдении женщин после интраоперационного облучения: особенности рентгенологических признаков на маммограмме – специалисты России, описывающие снимки после INTRABIMA, дают заключение – рецидива рака молочной, что зачастую требует пунктирования или трепан-биопсии с цитологическим и гистологическим исследованием. Следует отметить, что преимуществом интраоперационного облучения является хороший косметический эффект, и уменьшение сроков нахождения пациентов на койке до 3-х дней.

В заключении, IORT с INTRABEAM®, используемым для облучения ложа опухоли, привела к низкой частоте рецидива и токсичности, при этом хорошему качеству жизни. Становится совершенно очевидно из результатов TARGIT исследования и первого опыта в России, что применение INTRABEAM® в качестве единственного "boost" облучения ложа опухоли во время СОС без последующего наружного облучения на линейном ускорителе возможно только у ограниченной и правильно отобранной группы больных. ■

Манихас А.Г., Оганесян А.С., Скворцов В.А., Чикризов С.И., Ли Л.А., Бабешкин Р.Н., Гринев И.А., Федорова О.И., Манихас Г.М., ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург, Кафедра онкологии ФПО ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, МЗ РФ, г. Санкт-Петербург.

Литература:

1. Smith TE, Lee D, Turner BC et al. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumour 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: 1281-1289.
2. Vicini F, Kestin 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.
5. Holland R, Veiling SH, Mravunac M, et al. Histologic multifocality of Tis, T1-2 Breast Carcinomas. Implications for Clinical Trials of Breast-Conserving Surgery. *Cancer* 1985; 56:979-990
6. Holland R, Connolly J, Gelmann 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;8:113-118.
7. Wazer, DE, Schmidt.Ullrich RK, Ruthazer R, et al. The influence of age and extensive intraductal component histology upon breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:885-891.
8. Fisher ER, Anderson S, Redmond C et al. Ipsilateral breast tumour recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: pathological findings from NSABP protocol B 06. *Semin Surg Oncol* 1992;8:161-166.
9. Clark RM, Wilkinson RH, Mahoney LJ et al. Breast cancer: a 21 year experience with conservative surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:967-979.
10. Schnitt SJ; Connolly JL, Harris JR et al. Pathologic predictors of early local recurrence in Stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer* 1984;53:1049-1057.
11. Boyages J, Recht A, Connolly JL et al. Early breast cancer: predictors of breast recurrence for patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Radio-ther Oncol* 1990;19:29-41.
12. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, et al. Local recurrence after breast conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989; 63:1912-1917
13. 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* 1992;84:683-689.
14. 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;328:1587-1591.
15. Vaidya JS, Vyas JJ, Chinoy et al. Multicentricity of breast cancer: whole-organ analysis and clinical implications. *Br J Cancer* 1996;74:820-824.
17. Nielsen M, Thomsen JL, Primdahl S et al. Breast cancer and

- atypia among young and middle-aged women: a study of 110 medicolegal autopsies. *Br J Cancer*;56:814-819.
18. Bartelink H, Horiot HC, Poortmans P, et al. Recurrence rate after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345:1378-1387.
 19. McCulloch PC, MacIntyre A. Effects of surgery on the generation of lymphokine-activated killer cells in patients with breast cancer. *Br J Surg* 1993;80:1005-1007.
 20. Fisher B, Anderson S, Redmond CK et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456-1461.
 21. 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* 1996;88:1659-1664.
 22. Lih'egren 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;17:2326-2333.
 23. Forrest A, Stewart H, Everington D, et al. Randomized, controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. *Scottish Cancer Trials Breast Group. Lancet* 1996;348:708-713.
 24. Vicini FA, Kestin LL, Goldstein NS et al. Defining the clinical target volume for patients with early-stage breast cancer treated with lumpectomy and accelerated partial breast irradiation: a pathological analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:722-730
 25. Ribeiro GG, Magee B, Swindell R, et al. The Christie Hospital breast conservation trial: an update at 8 years from inception. *Clin Oncol* 1993;5:278-283
 26. Belletti B, Vaidya JS, D'Andrea S, et al. Targeted intraoperative radiotherapy impairs the stimulation of breast cancer cell proliferation and invasion caused by surgical wounding. *Clin Cancer Res* 2008;14:1325-32
 27. Fisher B, Anderson S, Bryant, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41
 28. 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* 2002;347:1227-1232
 29. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H et al. Local recurrence after breast conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989; 63:1912-1917
 30. Smith TE, Lee D, Turner BC, et al. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumour 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: 1281-1289
 31. 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* 1992; 84:683-689
 32. Liljegren G, Holmberg L, Adami HO, et al. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: five-year results of a randomized trial. *Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. J Natl Cancer Inst* 1994;86:717-722
 33. Forquet A, Campana F, Zafrani B, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:719-725
 34. Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, et al. Breast recurrence following conservative surgery and radiotherapy: patterns of failure, prognosis, and pathologic findings from mastectomy specimens with implication for treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:833-942
 35. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery: experience with 590 cases. *Ann Surg* 2005;242:101-106.
 36. Norris D and Julian TP. Update on the NSABP B39/ RTOG 0413 Clinical Trial Comparing Partial to Whole Breast Irradiation Therapy. *Oncology Issues* 2008;23:20-21.
 37. Polgar C, Fodor J, Major T, et al. Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma - 5-year results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69: 694-702.
 38. Vicini FA, Arthur DW. Breast brachytherapy: North American experience. *Semin Radiat Oncol* 2005;15:108-115.
 39. Ott OJ, Hildebrandt G, Potter R, et al. Accelerated partial breast irradiation with multi-catheter brachytherapy: Local control, side effects and cosmetic outcome for 274 patients. Results of the German- Austrian multi-centre trial. *Radiother Oncol* 2007;82:281-286.
 40. Polgar C, Fodor J, Major F, et al. High-dose rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast-conserving surgery: seven-year results of a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1173-1181.
 41. Keisch M, Vicini F, Kuske RR, et al. Initial clinical experience with the MammoSite breast brachytherapy applicator in women with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:289-293.
 42. Vicini F, Beitsch PD, Quiet CA, et al. Three-year analysis of treatment efficacy, cosmesis, and toxicity by the American Society of Breast Surgeons MammoSite Breast Brachytherapy Registry Trial in patients treated with accelerated partial breast irradiation (APBI). *Cancer* 2008; 112:758-766.
 43. Nelson JC, Beitsch PD, Vicini FA, et al. Four-year clinical update from the American Society of Breast Surgeons MammoSite Breast Brachytherapy Trial. *Am J Surg* 2009;189:83-91.
 44. Patel RR, Christensen ME, Hodge CW, et al. Clinical outcome analysis in "high-risk" versus "low-risk" patients eligible for national surgical adjuvant breast and bowel B39/radiation therapy oncology group 0413 trial: five-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70:970-973.
 45. Baglan KL, Sharpe MB, Jaffray D, et al. Accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiotherapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55: 302-311.
 46. Gatzemeier W, Orecchia R, Gatti G, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) in treatment of breast carcinoma - a new therapeutic alternative within the scope of breast-saving therapy? Current status and future prospects. Report of experiences from the European Institute of Oncology (EIO), Milan. *Strahlenther Onkol* 2001;177:330-337.
 47. Mussari S, Sabino Delia Sala W, Busana L, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast cancer. First report on late toxicity and cosmetic results from a single-institution experience. *Strahlenther Onkol* 2006;182:589-595.
 48. Joseph JS, Bydder S, Jackson LR, et al. Prospective trial of intraoperative radiation treatment for breast cancer. *ANZ J Surg* 2004;74:1043-1048.
 49. The current version of the protocol can be downloaded from this website: <http://www.hta.ac.uk/1981>