

Pooperačná akcelerovaná parciálna rádioterapia karcinómu prsníka

Postoperative Accelerated Partial Radiotherapy for Breast Cancer

Molnárová A., Bezák L.

Odd. brachyterapie, Klinika radiačnej onkológie, Onkologický ústav sv. Alžbety, s.r.o., Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Východiska: Pooperačná akcelerovaná parciálna intersticiálna brachyterapia ako monoterapia včasného štádia karcinómu prsníka je limitovaná pre pacientky s nízkym rizikom lokálnej recidívy. **Materiál a metódy:** V rokoch 2004–2008 bolo v našom ústave týmto spôsobom liečených 53 pacientok. Akceptované boli pacientky po kvadrantektómii/extirpácii tumoru veľkosti T1 N0 M0, histologicky nonlobulárny karcinóm, negatívne histologické okraje, G1–2. Všetky pacientky absolvovali HDR ^{192}Ir multikatétrovú intersticiálnu brachyterapiu. PTV bol definovaný ako pooperačná kavita + 2cm okraj. Dávka na frakciu bola 4 Gy dvakrát denne v 6-hodinovom intervale, 4–5 dní do celkovej dávky 32 Gy. Doba sledovania bola 2–50 mesiacov. Lokálna kontrola v sledovanom období bola 100 %. **Výsledky:** Nevyskytla sa ani jedna lokálna recidíva. Celkové prežívanie bolo 96 %. Jedna pacientka zomrela na generalizáciu malígneho melanómu a jedna na generalizáciu základného ochorenia. Kozmetický efekt bol dobrý až výborný u všetkých pacientok. **Záver:** Krátka doba sledovania našich pacientok nám ešte nedovoľuje dlhodobé vyhodnotenie lokálnych recidív a celkového prežívania. Avšak výborný kozmetický efekt a nízka perioperačná morbidita ako aj minimálne akútne a neskoré sprievodné reakcie poukazujú na nové smerovanie pooperačnej rádioterapie u selektovaných pacientok.

Kľúčové slová

karcinóm prsníka – brachyterapia – rádioterapia

Summary

Backgrounds: Interstitial accelerated partial breast irradiation is generally limited to patients with extremely low risk of local recurrence. **Materials and Methods:** Between 2004 and 2008, 53 women in the early-stage of breast cancer were treated with multicatheter interstitial brachytherapy in very short general anaesthesia. All patients had T1 (1–22 mm) tumour with no positive auxiliary node and with negative surgical margins. Implants were positioned using a template guide. The dose was prescribed to the tumour bed plus 2 cm margin. A total of 32.0 Gy was delivered in 8 fractions of 4.0 Gy, each given twice a day over a 4–5 day period, using high-dose-rate ^{192}Ir brachytherapy. The follow up of all patients was 2–50 months (median 40 months). **Results:** Preoperative morbidity: bacterial infection of the implant in 3 patients, haematoma in 43 patients. Acute toxicity: radio dermatitis – no patients. Late toxicity: mild breast pain in two patients, fat necrosis in 1 patient, oil cyst in 1 patient, dis-pigmentation in no patients, fibrosis in no patients. Cosmetic results: Excellent and good in 50 patients. **Conclusion:** This analysis indicates that accelerated partial breast irradiation with ^{192}Ir -iridium interstitial multicatheter HDR-implants is feasible with low preoperative morbidity, low acute and mild late toxicity at a median follow up of 40 months. The cosmetic result is not significantly affected. Our short-term results with multicatheter interstitial brachytherapy continue to demonstrate excellent local and regional control rates and cosmetic results.

Key words

breast cancer – brachytherapy – radiotherapy

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Alžbeta Molnárová

Odd. brachyterapie, Klinika radiačnej onkológie
Onkologický ústav sv. Alžbety, s.r.o.
Heydukova 10
812 50 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: almolnar@ousa.sk

Obdrženo/Submitted: 15. 7. 2009

Přijato/Accepted: 18. 8. 2009

Prsník zachováajúca liečba u včasných štádií karcinómu prsníka – kvadrantektómia s následnou externou rádioterapiou na celý prsník – je preverená časom a s malými zmenami sa používa viac ako 40 rokov s dobrými výsledkami. Rovnaké prežívanie u mastektomovaných pacientok a pacientok po prsníku zachováajúcej operácii s adjuvantnou rádioterapiou s systémovou terapiou alebo bez nej umožnilo štandardné zaradenie menej agresívnej liečby u včasných štádií karcinómu prsníka [1,2].

Štandardným terapeutickým postupom u I. a II. klinického štádia ochorenia je limitovaný chirurgický zákrok a následne rádioterapia na celý prsník, s systémovou liečbou alebo bez nej.

Rádioterapia spočíva v ožiarení celého prsníka externou rádioterapiou tumoróznou dávkou 46–50 Gy v 25 frakciách, čo predstavuje ožarovanie každý pracovný deň po dobu 5 týždňov s následnou dosycovacou dávkou – boostom – formou jedného priameho poľa alebo formou intersticiálnej brachyterapie. Celková doba liečby je 6–9 týždňov.

Rozvoj nových technológií umožňuje stanoviť cieľový objem rádioterapie s vysokou presnosťou, čím klesá radiačná toxicita.

Novou koncepciou liečby včasných štádií karcinómu prsníka je u selektovaných pacientok pooperačná akcelero- vaná parciálna brachyterapia ako sólo terapeutický postup [3].

Význam rádioterapie spočíva v eliminácii subklinických tumorov v zachovanom prsníku po konzervatívnom chirurgickom výkone. 81–100 % lokálnych recidív vzniká v oblasti lôžka po operácii tumoru. To znamená, že ožiarenie celého prsníka vplýva na relaps ochorenia len obmedzene [4].

Pre pacientky s predpokladaným nízkym rizikom lokálnej recidívy sa otvára možnosť ožiarenia len lôžka po operácii tumoru s bezpečnostným lemom [5].

Je tu niekoľko technických možností. Využitie externej rádioterapie 3D CRT, IMRT techník alebo intraoperačnej rádioterapie urýchlenými elektrónami alebo **intersticiálnej brachyterapie** [6,7].

Výhody akcelеровanej intersticiálnej brachyterapie spočívajú vo významnom

Tab. 1. Incidencia relapsu po RT.

Štúdia	Bez RT*	+ RT	APBI**
NSABP-B06	2,7 %	3,8 %	
Ontario	3,6 %	1,0 %	
Milan III	1,5 %	0 %	
W. Beaumont		1,5 %	1,5 %
Ochsner Clinic		3,2 %	0 %
Budapest phase III		1,6 %	2,4 %
rozsah	1,5–3,6 %	0–3,8 %	0–2,4 %

*RT – externá rádioterapia; **APBI (accelerated partial breast irradiation) – akcelero- vaná parciálna intersticiálna brachyterapia

Tab. 2. Porovnanie parciálnej akcelеровanej intersticiálnej brachyterapie u pacientok s vysokým a nízkym rizikom recidívy základného ochorenia [11].

	vysoké riziko	nízke riziko
5-ročná lokálna kontrola	93,6 %	97,8 %
% lokálnych recidív	4,4 %	2,2 %
5-ročné celkové prežitie	89,5 %	92,1 %

medzi oboma skupinami nie je signifikantný rozdiel

Tab. 3. Porovnanie liečebných modalít: parciálna akcelеровaná intersticiálna brachyterapia vs externá rádioterapia vs externá rádioterapia + dosycovacia dávka (boost) [12].

BRT	RAT	RAT + boost
lok. relaps 7 r.	lok. relaps 7 r.	lok. relaps 7 r.
6,7 %	11,4 %	8,3 %
7 r. bezrelaps. prež.	7 r. bezrelaps. prež.	7 r. bezrelaps. prež.
79,8 %	73,5 %	77,7 %
kozmetický efekt	kozmetický efekt	kozmetický efekt
výborný 84,4 %	výborný 85,1 %	výborný 68,3 %
asymtomat. tuk. nekroza 20 %		asymtomat. tuk. nekroza 20,6 %

skrátení celkového času ožarovania zo 6–9 týždňov na jeden týždeň, pri nízkej perioperačnej morbidite, 5-ročnej lokálnej kontrole porovnateľnej s externou rádioterapiou + boost dávkou a výborným kozmetickým efektom [8–10].

V tab. 1 je porovnanie incidence relapsu ochorenia v niektorých štúdiách bez adjuvantnej rádioterapie, pri externej pooperačnej rádioterapii a poope-

račnej akcelеровanej parciálnej intersticiálnej brachyterapii. Rozsah relapsov pre jednotlivé modalit je 1,5–3,6 %, 0–3,8 % a 0–2,4 %, čo sú prakticky rovnaké hodnoty.

Štúdia Patela et al z roku 2008, ktorá porovnávala 5-ročnú lokálnu kontrolu, percentá lokálnych recidív a celkové 5-ročné prežívanie medzi vysokorizikovou skupinou a skupinou pacientok

Tab. 4. Akútne a neskoré sprievodné reakcie pri ožarovaní aplikátorom MammoSite [23–25].

inflamácia kože	58 % pacientok
zmeny farby kože	31 % pacientok
seróm	31 % pacientok
teleangiektázie	8 % pacientok
fibróza	7 % pacientok
absces	5 % pacientok
zápal prsníka	5 % pacientok
bolesť prsníka	5 % pacientok
nekróza tuku	5 % pacientok
hematóm	3 % pacientok
fistula	3 % pacientok

s nízkym rizikom recidívy, nepreukázala signifikantný rozdiel v uvedených parametroch (tab. 2) [11].

V štúdií Polgára et al z roka 2004 (tab. 3) sú porovnané sedemročné výsledky lokálneho relapsu, bezrelapsového prežívania, kozmetického efektu a prítomnosť asymptomatickej tukovej nekrózy medzi terapeutickými modalitami – sólo brachyterapia, sólo externá rádioterapia a externá rádioterapia + boost. U týchto liečebných metód nie je v jednotlivých sledovaných parametroch signifikantný rozdiel [12].

Parciálna akcelerovaná intersticiálna brachyterapia môže byť realizovaná v čase operácie, keď sa v priebehu operačného výkonu zavádzajú aplikátory. Výhodou je presná vizuálna lokalizácia cieľového objemu ako aj to, že pacientka absolvuje len jednu anestézu. Nevýhodou je, že nie je známa definitívna histológia aj s prognostickými faktormi. V prípade, že sa následne ukáže, že pacientka nie je vhodná na tento typ terapie, absolvuje dosycovaciu dávku (boost) a pokračuje externou rádioterapiou [13,14].

Pooperačná parciálna akcelerovaná intersticiálna brachyterapia sa zahajuje po zhojení operačnej jazvy, maximálne do dvanástich týždňov po operácii a jej výhodou je známa definitívna histológia aj s prognostickými faktormi.

Nevýhodou je potreba krátkodobej celkovej anestézy. Veľmi starostlivo musí

Tab. 5. Akútne a neskoré sprievodné reakcie po multikatétrovej intersticiálnej brachyterapii [15,27–29].

bolesť	20 % pacientok hematóm
90 % pacientok lokálna zápalová reakcia	1–2 % pacientok
absces	0,1 % pacientok
fibróza (90 % asymptomatická)	27 % pacientok po 5 rokoch od aplikácie
asymptomatická nekróza tuku	16 % pacientok
teleangiektázie okolo vpichov	1,5 % pacientok
bolesti prsníka	1,1 % pacientok
edém prsníka	1,2 % pacientok

býť lokalizovaný cieľový objem. Na tento účel sa využívajú všetky dostupné informácie o rozsahu a lokalizácii tumoru – predoperačná mamografia, MR, ak bola robená, operačný nález, pooperačná sonografia alebo/a CT a zlatým štandardom sú chirurgické klipy umiestnené v pooperačnom lôžku [15,16].

Podľa štúdie Johanssona et al z roka 2003 na Aldersonovom fantóme je významne rozdielne radiačné zaťaženie vzdialených ako aj príľahlých orgánov v ožarovanom objeme. Pri ožarovaní ľavého prsníka parciálnou akcelerovanou intersticiálnou brachyterapiou aj externou rádioterapiou sú kostná dreň aj vzdialené orgány zaťažené 1,0–1,4 % predpísanej dávky. Avšak vo vzdialenosti 50 mm od cieľového objemu (ľavé pľúca, srdce) pri ožarovaní brachyterapiou dochádza až k 90% redukcii dávky oproti ožiareniu externou rádioterapiou [17].

Plánovaný ožarovaný objem (PTV) je tvorený pooperačnou kavitou + 2–3 cm lemom [18].

Stanovujeme ho z predoperačnej MMG, USG, operačného nálezu, jazvy a chirurgických klipov, pooperačnej sonografie, prípadne pooperačného CT.

Indikácia parciálnej akcelerovanej intersticiálnej brachyterapie

NSABP B 39/RTOG 0413

- tumor T1, T2 do veľkosti 30 mm
- histológia nie lobulárny karcinóm
- N0 (max. 3 pozit. LU bez známok perikapsulárneho šírenia)
- jedno ložisko
- negatívne resekčné kraje
- neprítomnosť EIC

- pozit. Er, Pr
- grading 1, 2
- vek nad 40 rokov [19–21]

Kontraindikácie parciálnej akcelerovanej intersticiálnej brachyterapie

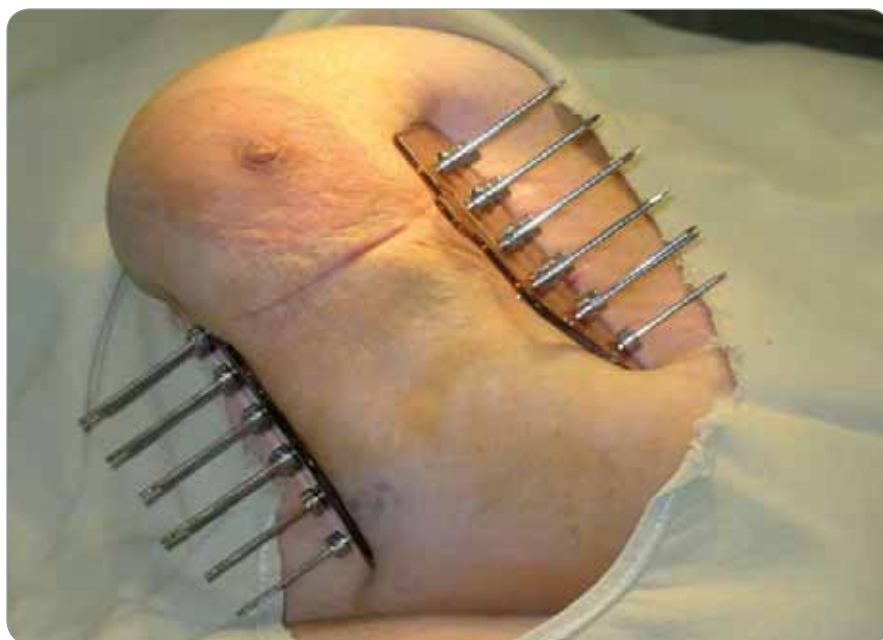
NSABP B 39/RTOG 0413

- invazívny lobulárny karcinóm
- EIC +
- G3
- bilaterálny karcinóm
- štádium III a IV
- pozitívne histologické okraje
- gravidita a kojenie
- psychiatrické ochorenie
- technicky nemožná aplikácia
- karcinóm prsníka v anamnéze
- iná malignita v anamnéze

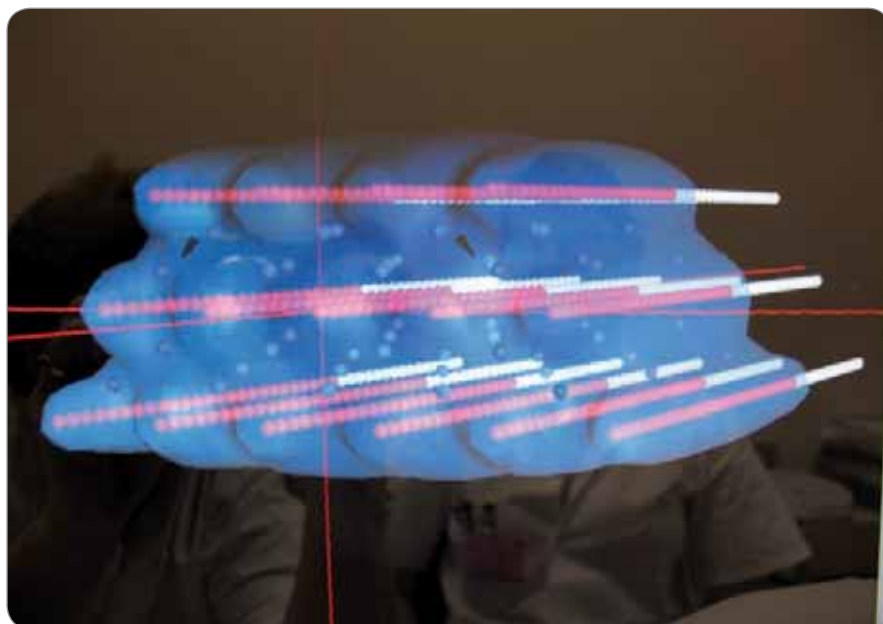
Technicky je možné použiť aplikátor MammoSite alebo multikatétrovú intersticiálnu aplikáciu.

MammoSite

Implantácia balónikového aplikátora sa robí v priebehu operačného výkonu, alebo po zhojení operačnej jazvy v krátkodobej celkovej anestéze. Kavita, ktorá ostala po operácii, musí mať väčší priemer ako 30 mm. Vzdialenosť povrchu balónika od kože musí byť rovná alebo väčšia ako 7 mm. Dávka sa počíta na vzdialenosť 10 mm od povrchu balónika. Celková dávka je 34 Gy, jednotlivá dávka 3,4 Gy/frakciu 2krát denne v 6-hodinovom intervale [22]. Výskyt akútnych, aj neskorých postradiačných reakcií je vyšší ako pri multikatétrovej intersticiálnej brachyterapii, čo znázorňuje tab. 4 [23–25].



Obr. 1. Trojrovinná intersticiálna brachyterapia pätnástimi kovovými ihlami.



Obr. 2. Priestorové znázornenie ožarovaného objemu.

Multikatétrová intersticiálna brachyterapia

Multikatétrová intersticiálna brachyterapia sa najčastejšie realizuje po zhojení operačnej jazvy. Interval medzi operáciou a rádioterapiou by nemal byť dlhší než 12 týždňov. Optimálny interval doteraz nebol definovaný [4].

Aplikátory sa zavádzajú v krátkodobej celkovej anestéze pomocou štandardizovaných šablón (templates).

Možno použiť ak kovové ihly, tak aj plastické katétre formou dvoj- až trojrovinnej aplikácie, najčastejšie v počte 7–15 aplikátorov.

Jednotlivá dávka na frakciu je 4 Gy/ 2 frakcie denne a 6 hod/4–5 dní v týždni. Tumoróznú dávku možno počítať geometricky na 85% izodózu alebo pri výpočte dávky prostredníctvom CT na 95–100% izodózu zakresleného PTV (anatomický objem) [18,26].

Akútne sprievodné reakcie sú znázornené v tab. 5.

V rokoch 2004–2008 sme parciálnou akcelеровanou multikatétrovou intersticiálnou brachyterapiou ožiarili 53 selektovaných pacientok. Priemerný vek bol 61 rokov (38–76 rokov).

Histológia: adenokarcinóm G1, G2 a 1krát lobulárny karcinóm. Priemerná veľkosť tumoru 8 mm (1–22 mm). Ani jedna pacientka nemala pozitívne lymfatické uzliny, ani jedna pacientka nemala pozitívny histologický okraj resekátu.

Sledované prognostické faktory: hormonálne receptory Er, Pr, C-erbB-2, p53, E-cadherin, Ki67, HER-2. U všetkých pacientok vyzneli ako priaznivý prognostický znak s nízkym metastatickým potenciálom.

Tumor bol najčastejšie lokalizovaný v pravom prsníku (30 pacientok) a hornom laterálnom kvadrante (32 pacientok). Hormonálnu terapiu podstúpilo 32 pacientok a chemoterapiu 6 pacientok.

Neštandardnou indikáciou bol u dvoch pacientok veľký prsník a u troch pacientok druhý prsník, keď prvý bol v minulosti ožiarený externou rádioterapiou (z dôvodu kríženia ožarovaných polí).

Technika

Po starostlivom stanovení cieľového objemu (predoperačná MMG, USG, operačný nález, pooperačné CT s lokalizáciou klipov) – operačná káva + jazva + 2 cm lem sme v krátkodobej celkovej anestéze pomocou šablón zaviedli kovové ihly (7–15) v dvoch, častejšie troch rovinách (obr. 1). Výpočet dávky do roka 2008 sme robili podľa Parížskeho dozimetrického systému na plánovacom systéme PLATO, keď dávkové body boli v strede rovnostranných trojuholníkov a tumorózna dávka sa počítala na 85% izodózu (obr. 2). Od začiatku roka 2008 sme prešli na výpočet z CT (objem podľa anatómie) (obr. 3).

Zdroj žiarenia: ^{192}Ir , microSelectron (Nucletron). Jednotlivá dávka 4,0 Gy 2krát denne s 6-hodinovým intervalom, do celkovej dávky 32 Gy.

Sprievodné reakcie

akútne:

hematóm	43 pacientok
infekcia	3 pacientky

neskoré:

bolesť v prsníku	2 pacientky
tuková nekróza	1 pacientka
olejová cysta	1 pacientka

Podobne ako je udávané v literatúre, najčastejšou akútnou sprievodnou reakciou bol rôzne vyznačený hematóm. Ostatné sprievodné reakcie sa vyskytli len zriedkavo.

U piatich pacientok sa v sledovanom období vyskytlo druhé malígne ochorenie:

melanoma malignum	
v capilitiu	1 pacientka
carcinoma corporis uteri	2 pacientky
carcinoma vaginae in situ	1 pacientka
struma maligna	1 pacientka

Za sledované obdobie (2–50 mesiacov) sme u všetkých pacientok hodnotili kozmetický efekt ako dobrý až výborný, pričom vo výraznej miere závisel predovšetkým od chirurgického zákroku.

Ani u jednej pacientky nebola diagnostikovaná lokálna recidíva, avšak u dvoch pacientok po 24 mesiacoch vznikol karcinóm v kontralaterálnom prsníku.

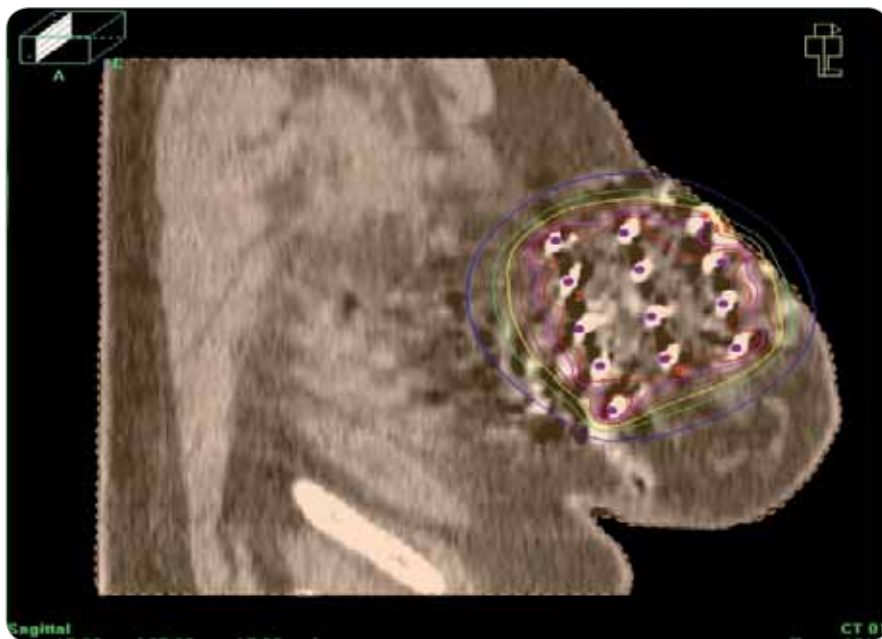
Celkové prežívanie bolo 96 %. Jedna pacientka zomrela na generalizáciu základného ochorenia a jedna pacientka zomrela na generalizáciu malígneho melanómu.

Záver

Rádioterapia je lokálna liečba, ktorej úlohou je znížiť percento lokálnych recidií. V liečbe lokalizovaného karcinómu prsníka má štandardné postavenie.

Klasická schéma pooperačnej rádioterapie je externá rádioterapia na celý prsník v TD 46–50 Gy konvenčnou frakcionáciou (5 týždňov) + dosycovacia dávka (boost) 10–16 Gy, čo predlžuje čas liečby o ďalšie dva až tri týždne.

Úlohou parciálnej akcelerovanej rádioterapie, ožiarenia v krátkom čase (4–5 dní), je znížiť riziko recidívy v oblasti lôžka po operácii tumoru. Počet lokálnych recidií u selektovaných pacientok je 0–4 %, čo je porovnateľné s konvenčnou externou rádioterapiou, pričom pozitívom sú zlepšená kvalita života počas liečby a znížené náklady na liečbu [11,31,32]. Špecifické, aj 5-ročné prežitie je rovnaké ako pri adjuvantnej ex-



Obr. 3. Izodózový plán pri plánovaní z CT.

ternej rádioterapii + dosycovacej dávke [3,7,33].

Výhodou akcelerovanej parciálnej brachyterapie je okrem výrazného skrátenia doby terapie aj minimálna toxicita a výborný kozmetický efekt.

Literatúra

- Jacobson JA 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: 907–911.
- Fischer B et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up 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(22): 1456–1461.
- Van Linbergen E, Weltens C. New trends in radiotherapy for breast cancer. *Curr Opin Oncol* 2006; 18(6): 555–562.
- Smith BD, Arthur DW, Bucholz TA et al. The concept of APBI – Scientific rationale – Clinical basis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(5): 1281–1289.
- Heimann R, Powers C, Halpern HJ et al. Breast preservation in stage I and II carcinoma of the breast. *Cancer* 1996; 78(8): 1722–1730.
- Sauer G et al. Partial breast irradiation after breast-conserving surgery. *Strahlenther Onkol* 2005; 181(1): 1–8.
- Kaufman SA, DiPetrillo TA, Price LL et al. Long-term outcome and toxicity in a Phase III trial using HDR multicatheter interstitial brachytherapy for T1/T2 breast cancer. *Brachytherapy* 2007; 6(4): 286–292.
- Kuske RR et al. A phase I/II trial of brachytherapy alone following lumpectomy select breast cancer: toxicity analysis of Radiation Therapy Oncology Group 9517. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54 (2 Suppl 1): A–151.
- Kuske RR et al. A phase II trial of brachytherapy alone following lumpectomy for stage I or II breast cancer: initial outcomes of Radiation Therapy Oncology Group 9517. *J Clin Oncol* 2004; 22 (Suppl 14): A–565.

- Das RK, Patel R, Shah H et al. 3D CT-based HDR breast brachytherapy implants: Treatment planning and quality assurance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(4): 1224–1228.
- Patel RR, Christensen ME, Hodge CW et al. Clinical outcome analysis in "high-risk" versus "low-risk" patients eligible for national surgical adjuvant breast RTOG 0413 trial: five-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(4): 970–973.
- Polgar C, Major T, Fodor J et al. HDR brachytherapy alone vs 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(4): 1173–1181.
- Heeres PH, Mak AC, de Loo HJ et al. Breast preserving therapy: shorter treatment duration by the peroperative introduction of iridium guide needles. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991; 135(24): 1084–1088.
- Cuttino LW, Todor D, Arthur DW et al. CT-guided multicatheter insertion technique for partial breast brachytherapy: reliable target coverage and dose homogeneity. *Brachytherapy* 2005; 4(1): 7–10.
- Perera F, Chisela F, Stitt L et al. TLD skin dose measurements and acute and late effects after lumpectomy and HDR brachytherapy only for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(5): 1283–1290.
- Soumarová et al. Principles of post-resection brachytherapy of solid tumors using HDR afterloading. *Rozhl Vhir* 2003; 82(6): 301–306.
- Johansson B et al. Phantom study of radiation doses outside the target volume brachytherapy versus external radiotherapy of early breast cancer. *Radiother Oncol* 2003; 69 (1): 107–112; 27.
- Nag S. HDR brachytherapy: its clinical applications and treatment guidelines. *Technol Cancer Res Treat* 2004; 3(3): 269–287.
- Blamey R. British Association of Surgical Oncology (BASO) III trial: Comparing wide local excision alone with wide local excision plus radiotherapy in small well differentiated breast cancers. *Europ J Canc* 2000; 36 (Suppl. 5).
- Soumarová R et al. Faktory ovplyvňujúci vznik lokálnorecidívy a vzdialené diseminácie u pacientek s prs zachovávacím chirurgickým výkonom a pooperačným

dioterapii. *Onkologie v gynekologii a mammologii* 2001; 88–91.

21. Růžičková J et al. Samostatná peroperační intersti-ciální HDR Brachyradioterapie u časných stadií karcinomu prsu-první výsledky klinické studie. *Klin Onkol* 2005; 18(1): 15–18, 22.

22. Major T et al. Dosimetric comparisons between HDR interstitial and MammoSite balloon brachytherapy for breast cancer. *Radiother Oncol* 2006; 79(3): 321–328.

23. Vicini FA, Antonoucci JV, Wallace M et al. Long-term efficacy and patterns of failure after accelerated partial breast irradiation: a molecular assay-based clonality evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(2): 341–346.

24. Bickell NA, Wang JJ, Oluwole S et al. Missed opportunities: radical disparities in adjuvant breast cancer treatment. *J Clin Oncol* 2006; 24(9): 1357–1362.

25. Albrand G, Terret C D. Early breast cancer in the elderly: assessment and management considerations. *Drugs Aging* 2008; 25(1): 35–45.

26. Bovi J, Qi XS, White J et al. Comparison of three accelerated partial breast irradiation techniques: treatment effectiveness based upon biological models. *Radiother Oncol* 2007; 84(3): 226–227.

27. Wazer DE, Lowther D, Boyle T et al. Clinically evident fat necrosis treated with HDR brachytherapy alone or early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(1): 107–111.

28. Benitez PR, Chen PY, Vicini PA et al. Partial breast irradiation in breast conserving therapy by way of interstitial brachytherapy. *AM J Surg* 2004; 188(4): 355–364.

29. Wazer DE, Berle L, Graham R et al. Preliminary results of a phase I/II study of HDR brachytherapy alone

for T1/T2 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(4): 889–897.

30. Nose T, Komoike Y, Yoshida K et al. A pilot study of wider use of accelerated partial breast irradiation: intraoperative margin-directed re-excision combined with sole HDR interstitial brachytherapy. *Breast Cancer* 2006; 13(3): 289–299; 25.

31. Hannoun-Lévi JM, Marsiglia H, Garbay JR. Preview Irradiation partielle du sein: pourquoi, comment? (fre; includes abstract) *Cancer Radiothérapie: Journal De La Société Française De Radiothérapie Oncologique* 2003; 7(3): 200–209.

32. Stevens MJ, Cooper SG, Cross P et al. Accelerated partial breast irradiation using interstitial high dose rate iridium brachytherapy: Early Australian experience and review of the literature. *Australas Radiol* 2006; 50(2): 143.