

SAMOSTATNÁ PEROPERAČNÍ INTERSTICIÁLNÍ HDR BRACHYRADIOTERAPIE U ČASNÝCH STADIÍ KARCINOMU PRSU – PRVNÍ VÝSLEDKY KLINICKÉ STUDIE

SOLE PEROPERATIVE INTERSTITIAL HDR BRACHYTHERAPY IN EARLY STAGE BREAST CARCINOMA – FIRST RESULTS OF A CLINICAL TRIAL

RŮŽIČKOVÁ J.¹, ŠLAMPA P.¹, SOUMAROVÁ R.¹, CHRENKO V.², FAIT V.², BARTLOVÁ R.³, TICHÁ H.³, ŽALOUDEK J.²

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

¹ ODDĚLENÍ RADIČNÍ ONKOLOGIE

² ODDĚLENÍ CHIRURGICKÉ ONKOLOGIE

³ ODDĚLENÍ RADIOLOGICKÉ FYZIKY

Souhrn: Novým přístupem v adjuvantní léčbě časných stadií karcinomu prsu je samostatná brachytherapie oblasti lůžka tumoru s jeho bezprostředním okolím. Metoda je vhodná pro pacientky s nízkým rizikem lokální recidivy – nádor menší než 3 cm, N0, nebo maximálně 3 pozitivní uzliny, invazivní duktální karcinom, negativní okraje, věk nad 40 let, pozitivní steroidní receptory, nízký grading. Cílem klinické studie řešené v Masarykově onkologickém ústavu bylo zavedení metodiky peroperační intersticiální HDR brachyradioterapie, zhodnocení lokální kontroly, komplikací a kosmetického efektu. **Metodika:** Od března 2002 do července 2004 bylo zařazeno do studie celkem 25 pacientek s klinickým stadiem I-II karcinomu prsu bez přítomnosti rizikových faktorů lokální recidivy. Všechny pacientky podstoupily parciální mastektomii s disekcí axily či vyšetřením sentinelové uzliny. Peroperačně byly zavedeny do oblasti lůžka tumoru intersticiální katetry pro brachyterapii. Konformní plánování bylo provedeno v plánovacím systému BrachyVision na základě prostorové rekonstrukce CT řezů. Ozařování bylo zahájeno pět dnů po operaci po obdržení definitivní histologie. K ozařování byl použit high dose rate (HDR) afterloadin-gový ozařovač Varisource, kde je zdrojem záření ¹⁹²Ir. Cílový objem byl ozařen jednotlivou dávkou 3,4 nebo 4,0 Gy, celkem 8-10 frakcí v průběhu 4-5 dnů. **Výsledky:** Celkem bylo hodnoceno 19 pacientek, které splnily vstupní kritéria studie. Medián věku byl 63 let. Medián sledování je 11 měsíců. U jedné pacientky jsme zaznamenali lokální recidivu 19 měsíců po skončení brachytherapie. Byla lokalizována v odlišném kvadrantu prsu a byla jiného histologického typu. Celkový kosmetický efekt byl hodnocen jako dobrý až výborný u 18 pacientek, jako uspokojivý u 1 pacientky. **Závěr:** Předběžné výsledky naší studie jsou povzbuzivé pro možnost využití samostatné poresekční intersticiální brachyradioterapie u vybraných pacientek s karcinomem prsu I. a II. klinického stádia.

Klíčová slova: karcinom prsu, radioterapie, peroperační radioterapie, intersticiální HDR brachytherapie

Summary: Sole brachytherapy for partial breast irradiation is a new approach in the adjuvant treatment of early stage breast carcinoma. The method is suitable for patients with low risk of local recurrence – tumor less than 3 cm, N0, or maximal 3 nodes positive, invasive ductal histology with negative margins, age over 40 years, steroid receptors positive, low grade tumors. The aim of the clinical study performed in the Masaryk Memorial Cancer Institute was to establish the method of peroperative interstitial HDR brachytherapy and evaluate the local control, complications and cosmesis of this method. **Methods:** Between March 2002 and July 2004, 25 women with stage I-II breast cancer without risk factors for the local relapse were enrolled into the study. All patients underwent partial mastectomy with dissection of the axilla or sentinel node biopsy. Brachytherapy catheters were placed into the area of tumour bed at the time of excision. Conformal planning was performed in the BrachyVision planning system using the three-dimensional reconstruction of CT scans. Irradiation was started 5 days after surgery when the final histology was received. High dose rate (HDR) afterloader Varisource with ¹⁹²Ir source was used to deliver 3,4 or 4,0 Gy per fraction, 8-10 fractions in 4-5 consecutive days to the target volume. **Results:** 19 patients were eligible for this study. The median patient age was 63 years. The median follow-up was 11 months. One local recurrence was diagnosed 19 months after brachytherapy. It occurred in another quadrant and was histologically distinct from the original tumor. The global cosmetic scores were good to excellent in 18 cases and fair in 1 patient. **Conclusion:** The preliminary results of our study are encouraging for the use of sole peroperative interstitial brachytherapy in selected patients with early stage breast cancer.

Key words: breast cancer, radiotherapy, peroperative radiotherapy, interstitial HDR brachytherapy

Úvod

V léčbě karcinomu prsu I. a II. klinického stádia je současným standardním přístupem konzervativní chirurgický výkon s následnou pooperační radioterapií celého postiženého prsu, event. spádové lymfatické oblasti a cílené ozařování oblasti lůžka tumoru. Pooperačním ozařením snížíme výskyt lokálních recidiv a dosáhneme tak stejných léčebných výsledků jako při radikální mastektomii.^{1,2,3,4,5} Z četných studií vyplývá, že přibližně v 80% vzniká lokální recidiva v lůžku původního tumoru.^{6,7} Tento fakt vedl k myšlence ozařit pouze lůžko tumoru s jeho bezprostředním okolím. Současně je také možné zkrá-

tit celkovou dobu ozařování použitím akcelerovaného režimu. Množství probíhajících klinických studií hodnotí léčebné výsledky a kosmetický efekt tohoto léčebného přístupu. V zásadě je možno použít několik ozařovacích technik, není dosud jasné, která technika je optimální. Nejvíce dat je zatím k dispozici při použití intersticiální HDR brachyradioterapie. Mezi další metody akcelerovaného ozaření lůžka tumoru patří použití balónkového katetru (MammoSite), intraoperační ortovoltážní radioterapie či trojrozměrná konformní zevní radioterapie (3D-CRT).^{8,9,10}

V současné době již několik studií fáze I-II s intersticiální HDR

brachyradioterapií prokázalo stejné výsledky v pětileté lokální kontrole jako při standardním zevním ozáření celého prsu včetně doozáření lůžka tumoru. Kosmetický efekt je výborný až dobrý u více než 90% pacientek.^{11,12,13,14,15,16,17} Cílem těchto studií je dosažení minimálního výskytu lokální recidivy - u méně než pěti procent pacientek. Důraz je kladen na vhodnou selekci pacientek a přesné určení cílového objemu. Nezbytným předpokladem je konformní trojrozměrné 3D plánování brachyradioterapie na podkladě CT řezů. Pro samostatnou brachyradioterapii jsou vhodné pacientky s časným stádiem karcinomu prsu (T1, T2 - tumor do 3 cm, N0 nebo max. tři uzliny pozitivní) bez přítomnosti rizikových faktorů (jedno ložisko, negativní okraje, duktální karcinom, bez přítomnosti extenzivní intraduktální komponenty, věk nad 40 let, pozitivní steroidní receptory, grading 1,2).^{17,18,19,20,21} Cílem klinické studie řešené v Masarykově onkologickém ústavu bylo zavedení metodiky peroperační intersticiální HDR brachyradioterapie, zhodnocení lokální kontroly, komplikací a kosmetického efektu.

Material a metody

Od března 2002 do července 2004 bylo zařazeno do studie celkem 25 pacientek s klinickým stádiem I/II karcinomu prsu. Studie byla schválena etickou komisí ústavu, všechny pacientky podepsaly informovaný souhlas. Vstupními podmínkami byl věk nad 40 let, velikost nádoru do 3 cm, verifikovaný invazivní duktální karcinom, umístění nádoru více než 1 cm pod povrchem kůže, negativní resekční okraje, negativní uzliny nebo maximálně tři uzliny pozitivní, předoperační mammografie bez přítomnosti mikrokalcifikací na ploše více než 3 cm², provedený RTG plic, UZ jater a scintigrafie skeletu.

Před operací měly pacientky CT vyšetření postiženého kvadrantu. Všechny pacientky podstoupily parciální mastektomii s disekcí axily či vyšetřením sentinelové uzliny. Do lůžka dutiny po lumpektomii byly umístěny rtg kontrastní klipy. Peroperačně byly nejprve tzv. free hand technikou umístěny do lůžka nádoru kovové jehly, které byly vzápětí nahrazeny plastikovými katetry pro intersticiální brachyterapii. Počet a rozmístění aplikátorů byl závislý na velikosti lůžka nádoru, nejčastěji byla použita dvourovinná punktura – Obr. 1. Za 3-5 dnů po operaci bylo provedeno plánovací CT vyšetření. Vzdálenost jednotlivých řezů byla volena 5 mm při tloušťce řezu 2 mm. CT řezy byly on-line přeneseny do plánovacího systému BrachyVision a dále zpracovány.

Nejprve byl v každém CT obrazu zakreslen plánovací cílový objem. Cílový objem je určen velikostí lůžka tumoru s dvoucentimetrovým lemem do okolí lůžka. Lůžko tumoru, resp. dutinu po lumpektomii, upřesňují rtg kontrastní klipy, seromová dutina, samotné aplikátory a předoperační CT snímky. Z důvodů bezpečného plánování radioterapie jsou v izodózním plánu konturovány všechny kritické struktury jako žebra, plíce a kůže, a je zakreslena poloha všech aplikátorů. Pláno-



Obr. 2: Dobrý kosmetický efekt u pacientky 13 měsíců po skončení brachyterapije.

vací systém umožňuje prostorové znázornění cílového objemu a aplikátorů ve vztahu ke kritickým strukturám - kůži a hrudní stěně. Po stanovení ozařovacích časů v každé pozici zdroje je geometricky optimalizována dávková distribuce. Manuálně je dále možný, v případě nutnosti, lokální posun referenční izodózy a tím dodatečná změna ozařovacích časů v jednotlivých pozicích zdroje. Tak se přizpůsobuje tvar referenční izodózy nepravidelnému cílovému objemu (konformní plánování).

U všech pacientek v souboru bylo ozařování zahájeno pátý den od operace po obdržení definitivní histologie. Brachyradioterapie byla aplikována 2x denně při jednotlivé dávce 3,4 Gy s minimální 6-ti hodinovou pauzou mezi frakcemi. Celkově bylo aplikováno 10 frakcí za pět dnů při celkové dávce záření 34 Gy. Ve třech případech, byl použit alternativní způsob čtyřdenní aplikace brachyradioterapie (8 x 4,0 Gy) s ekvivalentním biologickým efektem. K ozáření byl u všech pacientek souboru použit high dose rate (HDR) afterloadingový ozařovač VariSource (fa Varian), kde zdrojem záření je radionuklid Iridia 192.

V případech, kdy podle výsledku definitivní histologie nebylo splněno některé kritérium, byly pacientkám aplikovány pouze 3-4 frakce jako cílené ozáření lůžka tumoru s následnou zevní radioterapií (již bez cíleného ozáření lůžka tumoru elektronovým svazkem).

Po celou dobu přítomnosti katetrů v mammě byla pacientkám profylakticky podávána antibiotika. Katetry byly po ukončení brachyradioterapie (přibližně desátý den od operace) bezbolestně odstraněny.

Pacientky byly dále léčeny podle standardních indikačních kritérií pro jednotlivá klinická stadia onemocnění a podle rizikových faktorů (chemoterapie, hormonoterapie). Pacientky byly a nadále jsou pečlivě sledovány v tříměsíčních intervalech, hodnocena je lokální kontrola, komplikace léčby, akutní a pozdní nežádoucí účinky a celkový kosmetický efekt.



Obr. 1: Prs s peroperačně zavedenými intersticiálními katetry.

Tab. 1: Charakteristika souboru pacientek, přehled parametrů plánování, dávek brachyradioterapie.

pořad. č.	ozařovaná oblast	počet frakcí	počet ozař. rovin	počet AT	dávka na frakci (Gy)	PTV (cm ³)	D min (%)	D max (%)	median (%)	V 85 (odhad z grafu DVH) (%)	V 100 (odhad z grafu DVH) (%)	V 150 (odhad z grafu DVH) (%)	DHI
1	m.sin.	10	2	9	3,4	71,2	59,6	1380,2	147,7	94,0	83,5	48,5	0,419
2	m.sin.	9	2	7	3,4	137,6	32,0	950,1	119,9	82,0	68,0	24,0	0,647
3	m.dx.	10	2	10	3,4	100,9	62,8	718,8	138,2	98,0	92,0	39,0	0,576
4	m.sin.	10	1	5	3,4	56,0	52,9	1380,8	139,5	92,5	81,0	43,5	0,463
5	m.sin.	8	2	11	4,0	103,5	0,0	1327,0	175,4	99,0	95,0	64,0	0,326
6	m.sin.	10	2	11	3,4	123,4	67,4	2036,9	173,3	98,5	95,5	64,5	0,325
7	m.dx.	10	1	6	3,4	100,2	51,6	1038,6	141,5	93,0	83,5	44,0	0,473
8	m.sin.	10	2	7	3,4	46,9	69,3	901,6	158,1	97,5	91,5	55,5	0,393
9	m.sin.	10	2	9	3,4	76,3	56,2	1033,6	158,6	98,0	92,5	57,5	0,378
10	m.sin.	10	1	7	3,4	40,1	52,4	708,6	115,2	82,0	65,0	26,0	0,600
11	m.sin.	10	2	7	3,4	76,8	60,4	1272,2	145,7	93,0	82,5	47,5	0,424
12	m.dx.	10	2	14	3,4	304,4	55,2	893,5	158,3	97,0	89,0	54,0	0,393
13	m.dx.	10	1	5	3,4	160,1	49,9	1448,7	121,5	88,0	72,5	32,0	0,559
14	m.dx.	10	1	7	3,4	91,3	66,1	886,7	145,9	96,0	86,5	47,5	0,451
15	m.sin.	8	2	10	4,0	69,0	52,6	575,9	150,4	95,5	87,0	50,5	0,420
16	m.sin.	10	2	9	3,4	107,2	48,3	1303,1	164,8	98,5	95,5	61,0	0,361
17	m.dx.	8	2	9	4,0	144,0	61,5	1116,4	156,9	96,0	88,0	54,0	0,419
18	m.sin.	10	2	9	3,4	76,2	63,9	593,2	152,6	97,0	90,5	52,0	0,425
19	m.dx.	10	2	12	3,4	77,4	52,8	574,1	137,9	91,0	79,0	42,5	0,462
	medián			9		91,3	55,2	1033,6	147,7	96,0	87,0	48,5	0,424

počet AT = počet aplikačních trubiček, PTV = plánovací cílový objem, D min = minimální dávka v cílovém objemu, D max = maximální dávka v cílovém objemu, medián = medián dávky v cílovém objemu, V85, V100, V150 = objem ozařený 85, 100, 150 procenty předepsané dávky, DHI = dose homogeneity index

Výsledky

Do studie bylo celkem zařazeno 25 pacientek, z nichž 6 bylo následně vyřazeno pro nesplnění vstupních kritérií (pět pacientek pro nevhodný histologický typ - lobulární karcinom nebo grading 3, u jedné pacientky byly zjištěny pozitivní okraje exstirpátu). Hodnoceno bylo tedy celkem 19 pacientek. Medián věku byl 63 let (44-77 let). Medián sledování je 11 měsíců (1 až 25 měsíců). Ve čtyřech případech byla použita jednorovinnová punktura, v patnácti případech dvojrovinnová punktura. Medián počtu aplikačních katetrů byl 9 (5-14). Medián velikosti cílového objemu PTV byl 91,3 cm³ (40,1-304,4 cm³). 100% izodosa pokrývala 87 % cílového objemu. Charakteristiku souboru, parametry dose volume histogramu (DVH) a dose homogeneity index (DHI) shrnuje tabulka – Tab 1.

Lokální recidiva byla zjištěna pouze u jedné pacientky 19 měsíců po ukončení radioterapie. Byla však lokalizována v jiném kvadrantu a byla navíc odlišného histologického typu. Tento relaps lze tedy hodnotit spíše jako metachronní duplicitní nádor.

Z komplikací uváděného léčebného postupu lze uvést výraznější lokální hematom v oblasti lůžka tumoru a mammy - celkem u pěti pacientek. U jedné z těchto pacientek navíc vznikla následná infekce hematomové dutiny a u dvou nemocných byla nutná incize kolikovaného hematomu. U obou po incizi následovalo protrahované hojení 2 a 3 měsíce. U všech pacientek dávka záření na kůži nepřesáhla 50% předepsané dávky v cílovém objemu. Zatím nebyla pozorována výraznější kožní toxicita (teleangiektázie, atrofie kůže, kožní fibróza). Kosmetický efekt byl u 18 pacientek hodnocen jako dobrý až výborný (1.-2. st. dle RTOG), jako uspokojivý (st. 3) u jedné pacientky – Obr. 2. Bližší hodnocení léčebných výsledků nebylo možné vzhledem k příliš krátké době sledování.

Diskuze

Intersticiální HDR brachyradioterapie se používá v léčbě karcinomu prsu již řadu let a má standardně stanovené indikace. Při plánování léčby se tradičně využívá dvou ortogonálních rtg snímků, které však neposkytují přesnou představu o dávkovém pokrytí cílového objemu a dávkách v kritických strukturách. V případě přijetí hypotézy, že u vybraných skupin pacientek je dostačující ozaření pouze lůžka tumoru s jeho bezprostředním okolím, je nutné jasně definovat cílový objem a mít možnost zkontrolovat dávkovou distribuci uvnitř tohoto cílového objemu. Nové moderní plánovací systémy v brachyradioterapii, které využívají podobně jako v zevní radioterapii trojrozměrnou prostorovou rekonstrukci na základě CT vyšetření, dovolují konformní plánování radioterapie (přizpůsobení předepsané referenční izodózy nepravidelnému cílovému objemu). V procesu plánování konformní brachyradioterapie je však zároveň nutné kontrolovat kritéria dávkové homogeneity, tzv. dose homogeneity index (DHI). Dále je nezbytné při plánování sledovat objem, který je ozařen vysokými dávkami (V150, V200 – objem ozařený 150, 200 procenty předepsané dávky) tak, abychom předešli ireverzibilním pozdním nežádoucím účinkům léčby zářením - fibróze, tukové nekróze a tím špatnému kosmetickému efektu.²² Je nutné si uvědomit, že pozdní vedlejší účinky léčby (late effect) se mohou zvyrazňovat s postupujícím časem a pokud po dvou letech je kosmetický efekt dobrý až výborný u 90% pacientek, po pěti až deseti letech už to může být podstatně méně.²³ Plánovací cílový objem je určen na základě polohy rtg kontrastních klipů, aplikátorů, seromové dutiny a předoperačního CT vyšetření. Je definován jako postlumpektomická dutina s dvoucentimetrovým lemem. Lem zahrnuje chirurgické a radioterapeutické okraje, přitom nesmí přesahovat svalovou fascii a kožní cévy.²²

Technika peroperačního zavedení katetrů pro brachyradioterapii „z volné ruky“, tzv. free hand technika, umožňuje přímou vizualizaci lůžka tumoru a tím přesné určení cílového objemu a přesné umístění aplikátorů. Vyžaduje však určité brachyterapeutické zkušenosti, trénink a zručnost při rozmístění katetrů, protože žádný plánovací systém již pak nemůže upravit geometricky špatně provedenou punkturní. Další výhodou peroperační aplikace je pouze jeden invazivní zákrok.

Při výběru vhodných pacientek pro aplikaci samostatné brachyradioterapie lůžka tumoru je nutné vybírat pacientky s nízkou pravděpodobností vzniku lokální recidivy (velikost nádoru do 3 cm, verifikovaný invazivní duktální karcinom, negativní okraje, negativní uzliny nebo maximálně tři uzliny pozitivní). Je nutné si uvědomit, že míváme záměrně zbytek prsu, kde se statisticky vyskytuje kolem 20 % lokálních recidiv.^{8,22}

Probíhající randomizovaná studie NSABP/RTOG fáze III srovnává koncepci částečného ozáření prsu různými technikami (intersticiální HDR brachyradioterapie, použití balónkového katetru při brachyradioterapii - MammoSite, 3D konformní zevní radioterapie) se standardní zevní radioterapií celého prsu. Pacientky jsou stratifikovány dle věku, stádia, hor-

monálních receptorů aj. Tato i další probíhající randomizované studie by měly vymezit jasné indikace a zároveň i limitace této metody adjuvantní léčby zařazením.²⁴

Závěr

Výsledky studie Masarykova onkologického ústavu, stejně jako dosud publikovaná data jiných studií, jsou povzbudivé pro možnost využití samostatné poresekční intersticiální brachyradioterapie u vybraných pacientek s karcinomem prsu klinického stádia I, II. Mezi výhody této léčebné modality patří především podstatné zkrácení doby radioterapie, tím také zkrácení doby hospitalizace a snížení ekonomických nákladů na léčbu. Neméně důležitou výhodou je zmenšení toxicity radioterapie, což je dosahováno snížením velikosti objemu a dávky záření okolních zdravých tkání jako jsou plíce, srdce, kůže a hrudní stěna. Tak lze předpokládat i zlepšení kosmetického efektu léčby. Tuto léčebnou metodu nelze zatím považovat za standardní způsob léčby karcinomu mammy; je nutné vyčkat výsledků randomizovaných studií.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ č. NC/7108-3

Literatura

- Clark R.M., Whelan T., Levine M., Robeerts R., Willan A., Mc Culloch P., Wilkinson R.H., Mahoney L.J.: Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: An update. *J Natl Cancer Inst* 88:165-174, 1996
- Fischer B., Anderson S., Redmond C.K., Wolmark N., Wickerham D.L., Cronin W.M.: 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* 333:1456-1461, 1995
- Forrest P.A., Stewart H.J., Everington D., Prescott R.J., Mc Ardle C.S., Harnette A.N., Smith D.C., George W.D.: On behalf of Scottish Cancer Trials Breast Group. Randomized controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of Scottish trial. *Lancet* 348:700-713, 1996
- Jacobson J.A., Danforth D.N., Cowan K.H., d'Angello T., Steinberg S.M., Pierce L., Lippman M.E., Lichter A.S., Glastein E., Okunieff P.: Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 332:907-911, 1995
- Sarrazin D., L. M.G., Arriagada R., Benhamou S., Benhamou E., Lasser P., Fontaine F., Spielman M., Rochard F., Le Chevalier T., Lacour J.: Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol* 14:177-184, 1989
- Heimann R., Powers C., Halpern H.: Breast preservation in stage I and II carcinoma of the breast. *Cancer*; 78:1722-1730, 1996
- Fischer E., Anderson S., Redmond C., Fischer B.: Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: pathological finding from NSABP Protocol B-06. *Semin Surg Oncol* 1992; 8: 161-6
- Buchholz T.A., Belkacémi Y.: Accelerated partial breast irradiation (APBI): ready for prime time? *Radiother Oncol* Vol. 71 (suppl. 2) 2004
- Polgar C., Major T., Niehoff P., Kovacs G.: Mammosite: technical factors and outcome – European experience. (Abstract) *Radiother Oncol* Vol 71 (suppl. 2) 2004
- Vaidya J.S., Tobias J.S., Baum M. et al.: Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *The Lancet Oncology* Vol 5, 165-173, 2004
- Baglan K.L., Martinez A.A., Frazier R.C. et al.: The use of high-dose-rate brachytherapy alone after lumpectomy in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys* Vol. 50, No. 4 1003-1011, 2001
- Das R.K., Patel R., Shah H., Odau H., Kuske R.R.: 3D CT-based high-dose-rate breast brachytherapy implants: Treatment planning and quality assurance. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys* Vol. 59, No. 4, 1224-1228, 2004
- Kuske R.R., Winter K., Arthur D. et al.: A phase I/II trial of brachytherapy alone following lumpectomy for select breast cancer: toxicity analysis of Radiation Therapy Oncology Group 95-17. [Abstract] *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54(2 suppl 1): A-151, 87, 2002.
- Kuske R.R., Winter K., Arthur D.W., et al.: A phase II trial of brachytherapy alone following lumpectomy for stage I or II breast cancer: initial outcomes of RTOG 9517. [Abstract] *J Clin Oncol* 22 (Suppl 14): A-565, 18s, 2004.
- Polgar C., Major T., Somogyi A., Fodor J., Toth J., Sulyok Z., Forrai G., Nemeth G.: Sole brachytherapy of the tumor bed after breast conserving surgery: a new radiotherapeutic strategy for patients at low risk of local relaps. *Neoplasma*, 46(3), 182-9, 1999.
- Vicini F., Kini V.R., Chen P., et al.: Irradiation of the tumor bed alone after lumpectomy in selected patients with early-stage breast cancer treated with breast conserving therapy. *J Surg Oncol* 70(1), 33-40, 1999
- Kuske R.R., Bolton J., Wilenzick R., McKinnon W., Pullen B., Scroggins T., Zakris E., Fineberg B.: Brachytherapy as the sole method of breast irradiation in T1S, T1, T2, N0-1 breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 30(1): 245: 1994.
- Soumarová R., Horová H., Růžicková J., Lišková I., Petráková K., Budíková M., Horová I., Šlampa P.: Faktory ovlivňující vznik lokální recidivy a vzdálené diseminace u pacientek s prs zachovávajícím chirurgickým výkonem a pooperační radioterapií. *Onkologie v gynekologii a mammologii*, 2001, s. 88-91
- Touboul E., Buffat L., Belkacémi Y., et al.: Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43(1)1999
- Blamey R.: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial: Comparing wide local excision alone with wide local excision plus radiotherapy in small well differentiated breast cancers. *European Journal of Cancer*, Vol. 36, suppl. 5, 2000
- Liljegren G., Lindgren A., Bergh J., Nordgren H., Tabar L., Holmberg L.: Definition of a subgroup not requiring radiotherapy. *Ann Oncol* 8: 235 – 241, 1997
- Nag S., Kuske R.R., Vicini F.A., Arthur D.W., Zwicker R.D.: Brachytherapy in the treatment of breast cancer. Recommendations from the American Brachytherapy Society. *Oncology* Vol. 15, No. 2, 195-207, 2001
- Póti Z., Nemeskéri C., Fekésházy A., Sáfrány G. et al.: Partial breast irradiation with interstitial 60Co 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* Vol. 58, No. 4, 1022-1033, 2004
- Vicini F., Baglan K., Kestin L., et al.: The Emerging role of brachytherapy in the management of patients with breast cancer. *Semin Rad Oncol*, Vol. 12, No. 1, 31-39, 2002