

Artykuły przeglądowe • Review articles

Postępy w radioterapii: napromienianie części gruczołu piersiowego (Partial Breast Irradiation PBI) u chorych na raka piersi po operacji oszczędzającej

Anna Niwińska

W ostatnim czasie wzrosło zainteresowanie napromienianiem części gruczołu piersiowego (PBI) u chorych na wczesnego raka piersi, po operacji oszczędzającej, z niskim ryzykiem wznowy miejscowej. Powodem wdrożenia nowego sposobu leczenia były wyniki badań, sugerujące niskie ryzyko nawrotu miejscowego poza kwadrantem leczonym, po leczeniu oszczędzającym, zwłaszcza u starszych chorych. Drugim, istotnym argumentem, była wygoda pacjentek, wynikająca z krótkiego czasu oczekiwania i krótkiego czasu napromieniania. Jest to istotny argument w sytuacji powszechnych trudności z dostępem do aparatury teleradioterapeutycznej.

Przedmiotem obecnych badań jest ocena tolerancji i skuteczności następujących metod leczenia: napromieniania śródtkankowego wysoką i niską mocą dawki, zmodyfikowanego napromieniania śródtkankowego MammoSite, napromieniania śródoperacyjnego elektronami – ELIOT i napromieniania śródoperacyjnego promieniami RTG-TARGET. Obecnie znane są jedynie wczesne wyniki leczenia.

W pracy dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego PBI z uwzględnieniem: sposobów leczenia, kryteriów doboru chorych, techniki napromieniania, powikłań i wczesnych wyników leczenia.

Recent advances in radiotherapy: Partial Breast Irradiation (PBI) in breast cancer patients after breast conserving surgery

The interest in accelerated partial breast irradiation (PBI) after conservative surgery has increased over the past decade as a result of many factors, including clinical and pathological data questioning the efficacy of whole breast irradiation in highly selected patients, as well as factors related to patient's convenience. High dose rate and low dose rate brachytherapy, brachytherapy MammoSite, Electron Intraoperative Therapy – ELIOT and Targeted Intraoperative Radiotherapy – TARGET are the subject of investigation. The tolerability and efficacy of the treatment are of special interest.

In this review article, methods of accelerated PBI, eligibility criteria, techniques of radiotherapy, early results and side effects are reviewed.

Słowa kluczowe: rak piersi, napromienianie części gruczołu piersiowego, leczenie oszczędzające, ELIOT, TARGET, brachyterapia, HDR, LDR

Key words: breast cancer, accelerated radiotherapy, Breast Conserving Therapy, ELIOT, TARGET, interstitial implantation, HDR, LDR

Wprowadzenie

Leczenie oszczędzające stanowi standard postępowania we wczesnym raku piersi, jednak w ciągu ostatnich kilku lat obserwuje się tendencję do dalszego ograniczania obszaru napromieniania gruczołu piersiowego. Od lat 90. podejmowane są próby skróconej radioterapii radykalnej na część piersi, obejmującej obszar łoży po guzie z manganem tkanek zdrowych (Partial Breast Irradiation

– PBI). Ten rodzaj leczenia, przeprowadzany po operacji oszczędzającej wczesnego raka piersi, budzi liczne kontrowersje, ale obecnie stanowi przedmiot intensywnych badań i wzbudza szczególne zainteresowanie onkologów.

Zwolennicy metody argumentują, że PBI skraca czas napromieniania z 5-6 tygodni do 1-5 dni, co jest wygodne dla chorej, mniej kosztowne i odciąża zakłady teleradioterapii.

Przeciwnicy PBI obawiają się wysokiego odsetka wznów miejscowych w następstwie suboptymalnego napromieniania gruczołu piersiowego, chociaż wyniki badań klinicznych wskazują, że znacząca większość wznów miejscowych po leczeniu oszczędzającym (67-100%) występuje w łoży po guzie, lub w jej pobliżu [1-3], dlatego

PBI może być wystarczającą metodą radioterapii w wybranej grupie chorych. Poza tym nie są znane skutki radiobiologiczne znacząco skróconego, szczególnie śródoperacyjnego napromieniania, gdyż dotychczas stosowane modele radiobiologiczne dawek równoważnych nie uwzględniają tak wysokiej dawki frakcyjnej.

Celem pracy jest przedstawienie piśmiennictwa dotyczącego napromieniania części gruczołu piersiowego (PBI) po operacji oszczędzającej raka sutka, ze szczególnym uwzględnieniem: rodzajów PBI, kryteriów doboru chorych, techniki napromieniania i wstępnych wyników leczenia.

Rodzaje PBI

Wyróżnia się następujące sposoby napromieniania części gruczołu piersiowego (PBI):

- brachyterapia HDR
- brachyterapia LDR
- radioterapia wiązką elektronów
- system do napromieniania śródtkankowego MammoSite
- radioterapia śródoperacyjna wiązką elektronów ELIOT
- radioterapia śródoperacyjna promieniami Roentgena TARGIT

Wskazania do PBI

PBI można zastosować tylko w precyzyjnie dobranej grupie chorych z niskim ryzykiem wznowy miejscowej i loko-regionalnej. Kryteria włączenia do badania różnią się w poszczególnych ośrodkach. Badania rozpoczęte niedawno [4, 5] są bardziej restrykcyjne w stosunku do pierwszych prób leczenia [6, 7], co wyraźnie przekłada się na uzyskane wyniki. Poniżej przedstawiono wskazania i przeciwwskazania do PBI z uwzględnieniem źródła.

Wskazania do PBI

- wielkość guza do 2 cm [4, 5], do 2,5 cm [8, 9], do 3 cm [10-14], do 4 cm [7, 15, 16],
- rak dobrze zróżnicowany [4],
- rak jednoogniskowy [4, 9, 10],
- bez przerzutów do węzłów chłonnych pN0 [5, 17] lub pN1 <4 w/chłonne [4, 11, 13, 15, 16],
- bez rozległego komponentu wewnątrzprzewodowego (EIC) [4, 5, 10-13],
- margines tkanek zdrowych wolny od nacieku raka [4, 5, 10, 12, 13, 15, 16],
- rak w dużych i średnich piersiach, zlokalizowany głębiej, niż 1 cm pod skórą [4, 5, 10, 12].

Przeciwwskazania do PBI

Do leczenia PBI nie kwalifikują się chore z:

- rakiem zrazikowym [4, 5, 10, 12, 13, 17],
- rakiem wewnątrzprzewodowym DCIS [5, 10, 12],
- rakiem o wysokiej złośliwości histologicznej [7],

- rakiem wielogniskowym [5, 10, 12],
- licznymi mikrozwapnieniami w mammografii [10, 12],
- rozległym komponentem wewnątrzprzewodowym (EIC) [4, 5, 7, 10, 18].

W większości opublikowanych badań nie stosowano ograniczeń wiekowych. Tymczasem wyniki niektórych prac [19, 20] wskazują, że ryzyko nawrotów miejscowych u kobiet młodych, przed 40 rokiem życia jest wysokie, a u kobiet starszych, po 60 roku życia – niskie – niezależnie od napromieniania. W pracy Veronesiego i wsp. [19] ryzyko wznowy miejscowej u kobiet po 65 roku życia, po kwadrantektomii, wynosiło 4,4%, a po kwadrantektomii i napromienianiu – 4%. W badaniu Bartelinka i wsp. [20] u kobiet po 60 roku życia, odsetek wznów miejscowych po operacji oszczędzającej i napromienianiu na całą pierś w dawce 50 Gy wynosił 4%, a po dodatkowym podwyższeniu dawki na łożę po guzie - 2%. Powyższe wyniki stanowią istotną informację, która powinna być wykorzystana przy doborze pacjentek do PBI w przyszłych badaniach. Nie należy proponować metody PBI pacjentkom przed 45 rokiem życia.

Brachyterapia LDR i HDR

Pierwsze próby leczenia raka piersi metodą PBI rozpoczęto w latach 90. [6, 14, 21-24]. W badaniu, w którym zastosowano niewłaściwe kryteria doboru chorych (40,7% przypadków rozległego komponentu wewnątrzprzewodowego, 55% przypadków z dodatnimi marginesami chirurgicznymi) wznowa miejscowa wystąpiła w 37% przypadków [6]. Następne badania zostały lepiej zaplanowane pod względem doboru chorych i techniki brachyterapii [4, 10-12, 15, 17, 25, 26]. Wyniki wstępne wskazują na niski odsetek wznów miejscowych przy możliwym do zaakceptowania odsetku powikłań. Rezultaty badań oraz odsetek powikłań i efekt kosmetyczny zamieszczono w Tabeli I i II.

Vicini i wsp. [12] przedstawili szczegółowo technikę napromieniania części gruczołu piersiowego. Teren napromieniany stanowi łoża po guzie z marginesem 1-2 cm. Objętość napromienianą określa się za pomocą klipsów chirurgicznych, badania ultrasonograficznego lub tomografii komputerowej. Implantację przewodnic przeprowadza się po uzyskaniu wyników badania histopatologicznego. Przy napromienianiu LDR [12] podaje się dawkę 50 Gy, mocą dawki 0,52 Gy/godz. przez 4,5 doby, a stosując napromienianie HDR [11] podaje się 8 frakcji po 4 Gy lub 10 frakcji po 3,4 Gy. Dotychczas autorzy leczyli metodą PBI 174 chore [11] i uważają, że zaproponowana technika jest szybka, powtarzalna i stosunkowo mało uciążliwa dla chorej. W badaniu III fazy autorzy porównali wyniki leczenia PBI u 174 chorych z grupą leczoną w sposób konwencjonalny z pól zewnętrznych [11]. Nie stwierdzili statystycznie znamienych różnic w odsetku wznów miejscowych i lokoregionalnych ani w przeżyciu bezobjawowym i całkowitym w obu grupach w ciągu 5 lat obserwacji.

Polgar i wsp. [4] zbadali 91 chorych z rakiem do 2 cm, dobrze zróżnicowanym. W badaniu I-II fazy leczo-

Tab. I. Wyniki napromieniania części gruczołu piersiowego PBI

Autor, źródło	Metoda radioterapii	Dawka całkowita (Gy)	Czas obserwacji średnia (lata)	Odsetek wznów miejscowych	Liczba chorych
Fentiman [6]	LDR	55	6,0	37,0	27
Cionini [22]	LDR	58,4	2,2	4,4	90
Bolton [23]	LDR/HDR	45/32	0,6	0,0	22
Kuske [24]	LDR/HDR	45/32	4,0	0,0	26 / 36
Guix [14]	HDR	30	10,0	7,0	41
Perera [17]	HDR	37,2	1,7	2,6	39
Samuel [26]	LDR	46-55	5,6	0,0	11
King [15]	LDR/HDR	45/32-34	6,3	2,0	50
Vicini [11]	LDR /HDR	50/34	3,0	0,0	174 (120 / 54)
Polgar [4]	HDR	30,3-36,4	3,6	2,2	91
Kuske [13]	LDR/HDR	45/34	2,7	-	99
Keisch [5] MammoSite	HDR	34	2,4	0,0	43
Vaidya [29] TARGIT	Rtg	20	2,5	0,0	26
Orecchia [9] ELIOT	Elektrony	21	2,3*	2,8*	168
Ribeiro [7]	Elektrony	42,5	37,0	13,0	353

* Wiadomość ustna od autora

LDR – Brachyterapia o niskiej mocy dawki

HDR – Brachyterapia o wysokiej mocy dawki

Tab. II. Efekt kosmetyczny i objawy uboczne PBI

Autor, źródło	Liczba chorych	Metoda radioterapii	Efekt kosmetyczny znakomity i dobry (%)	Martwica tłuszczowa (%)	Teleangiektazje (%)
Fentiman [6]	27	LDR	83,0	brak danych	brak danych
Polgar [4]	91	HDR	97,8	2,2	6,7
Vicini [10]	50	LDR	98,0	4	18
King [15]	50	LDR / HDR	75,0	4	12
Perera [17]	39	HDR	95,0	10,3	0
Keisch [5] MammoSite	43	HDR	88,0	0	2
Kuske [24]	36 / 26	LDR / HDR	67 / 78	brak danych	brak danych
Ribeiro [7]	353	elektrony	brak danych	5	33

no 45 chorych, a w badaniu III fazy porównano grupę 63 chorych napromienianych na całą pierś w sposób konwencjonalny z 63 chorymi, u których zastosowano PBI. Po czasie 57 miesięcy zaobserwowano 2 wznowy miejscowe i 3 lokoregionalne. W grupie 45 chorych 5-letni czas wolny od nawrotu i wznowy miejscowej wynosił odpowiednio 85,9% i 96,6%, a w badaniu III fazy – 3-letni czas wolny od nawrotu choroby u chorych poddanych PBI wynosił 94,4% i był porównywalny z grupą napromienianą na całą pierś. Autorzy podkreślają, że do PBI kwalifikują się pacjentki z rakami do 2 cm, gdyż w takich przypadkach objętość napromieniania nie jest duża i ryzyko powikłań w postaci martwicy tłuszczowej i teleangiektazji jest małe.

Zachęcające wyniki badań stały się podstawą do przeprowadzenia przez RTOG wieloośrodkowego badania klinicznego I-II fazy (RTOG 95-17), którego celem była ocena dokładności i powtarzalności napromieniania, toksyczności, efektu kosmetycznego, kontroli miejscowej i przeżycia bezobjawowego PBI [13]. Od 1997 do 2000

roku włączono do badania 99 chorych. Trzydzieści jeden chorych leczono śródtkankowo dawką o niskiej mocy (45 Gy w czasie 4,5 doby), a 68 – o wysokiej mocy dawki (34 Gy w 10 frakcjach przez ponad 5 dni). Objętość napromieniana obejmowała łożę po guzie oznaczoną klipsami, z marginesem: 2 cm z boku, 1 cm w kierunku skóry i 1 cm w kierunku ściany klatki piersiowej. U 99% chorych uzyskano właściwą homogenność dawki w terenie napromienianym. Wyniki badania były podstawą do rozpoczęcia badania klinicznego randomizowanego III fazy, w którym porównywane jest PBI z napromienianiem całego gruczołu piersiowego [27].

System napromieniania „MammoSite”

System napromieniania MammoSite [5, 28] jest zmodyfikowanym rodzajem brachyterapii, z wykorzystaniem źródła HDR. Po usunięciu raka chirurg zakłada kateter z balonikiem do łoży po guzie. Następnie balonik zostaje wy-

pełniony płynem, tak, aby przylegał do ścian łoży. Po wygojeniu rany i uzyskaniu wyniku badania histopatologicznego, wykonuje się przekroje tomograficzne komputerowe przez łożę z balonikiem. Podaje się dawkę 3,4 Gy w odległości 1 cm na zewnątrz od ściany balonika, 2 razy dziennie, w odstępie co najmniej 6-godzinnym. Leczenie trwa 5 dni (łącznie 10 frakcji po 3,4 Gy), po czym wyjmuje się kateter w miejscowym znieczuleniu. Nie należy stosować powyższej metody do leczenia raka w małej piersi, guza położonego blisko żeber, ani mniejszego, niż 5 mm.

Miejscowa radioterapia śródoperacyjna (Targeted Intra Operative Radiotherapy) TARGIT

Ten rodzaj śródoperacyjnej radioterapii przeprowadza się z zastosowaniem urządzenia do napromieniania, generującego wiązkę promieni Roentgena o niskiej energii [29]. Na sali operacyjnej, po usunięciu raka, zakłada się sferyczny aplikator. Napromienianie trwa 20-30 minut, dawka promieniowania wynosi od 5Gy do 20 Gy w odległości 1 cm i 0,2 cm od brzegu łoży po guzie. W badaniu pilotowym leczono 26 chorych w wieku 30-80, lat z rakami o średnicy 0,4-4 cm. Po średnim czasie obserwacji 29 miesięcy nie stwierdzono wznów miejscowych, a efekt kosmetyczny był satysfakcjonujący. Od marca 2000 r. prowadzone jest badanie kliniczne randomizowane, w którym porównuje się TARGIT z konwencjonalną radioterapią pooperacyjną w aspekcie odsetka wznów miejscowych, efektu kosmetycznego i całkowitego przeżycia.

Radioterapia śródoperacyjna wiązką elektronów (Electron Intraoperative Therapy) ELIOT

W Europejskim Instytucie Onkologii w Mediolanie [8, 9] napromienianie śródoperacyjne polega na podaniu jednej frakcji na kwadrant, z którego wycięto raka. Służy do tego mobilny przyspieszacz liniowy Novac7, generujący wiązkę elektronów o czterech rodzajach energii: 3, 5, 7 i 9 MeV. Stosuje się aplikatory o różnej średnicy, od 4 do 10 cm i różnym kącie nachylenia. Testowano różne, jednorazowe dawki napromieniania. Ostatecznie ustalono, że dawka 21 Gy, odpowiadająca radiobiologicznie 55 Gy we frakcjonowaniu po 2Gy/dobę, jest optymalna. Dawkę liczą na izodozę 90%.

W listopadzie 2000 roku rozpoczęto badanie kliniczne randomizowane III fazy. Do badania kwalifikowano chore w wieku ponad 48 lat, z rakiem jednoogniskowym, z guzem nie większym, niż 2,5 cm. Dotychczas włączono do badania 337 chorych w wieku 48-78 lat. 169 było leczonych w sposób konwencjonalny (operacja oszczędzająca i napromienianie w dawce 50 Gy na całą pierś oraz 10 Gy na łożę po guzie), a 168 napromienianych śródoperacyjnie na łożę po guzie metodą ELIOT w trakcie operacji oszczędzającej. Dotychczasowe, wczesne wyniki leczenia są zachęcające, gdyż stwierdzono niższą, od oczekiwanej, liczbę wznów miejscowych i martwic tłuszczowych. Efekt kosmetyczny jest bardzo dobry z uwagi na oszczędzenie skóry. Późne odczyny leczenia nie są znane.

Podsumowanie

Napromienianie części gruczołu piersiowego PBI po operacji oszczędzającej u chorych z niskim ryzykiem nawrotu jest godne zainteresowania. Dotyczy to szczególnie tych ośrodków referencyjnych, które borykają się z niedoborem miejsc na aparatach do teleradioterapii. Odsetek wznów miejscowych jest mały, a tolerancja leczenia dobra. Wyniki leczenia zależą w sposób istotny od właściwego doboru chorych. Skrócenie czasu radioterapii z 5-6 tygodni do 1-5 dni poprawia komfort życia, zmniejsza koszty leczenia i ogranicza problem dostępności do teleradioterapii. PBI nie może być jednak uznany za standard postępowania w raku piersi, ponieważ nie zostały jeszcze ściśle sprecyzowane kryteria doboru chorych, nie są znane późne wyniki leczenia ani późne odczyny popromienne, a metoda nie została dotychczas zweryfikowana w randomizowanych badaniach klinicznych.

Dr n. med. Anna Niwińska

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Piśmiennictwo

- Liljegren G, Holmberg L, Bergh J i wsp. 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.
- Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: Pathological findings from NSABP Protocol B-06. *Semin Surg Oncol* 1992; 8: 161-6.
- Schmidt-Ulrich RK, Wazer DE, DiPetrillo T i wsp. Breast conservation therapy for early stage breast carcinoma with outstanding 10-year locoregional control rates: A case for aggressive therapy to the tumor bearing quadrant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 545-52.
- Polgar C, Sulyok Z, Fodor J i wsp. Sole brachytherapy of the tumor bed after conservative surgery for T1 breast cancer: five-year results of a phase I-II study and initial findings of a randomised phase III trial. *J Surg Oncol* 2002; 80: 121-8.
- Keisch M, Vicini F, Kuske RR i wsp. 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: 289-93.
- Fentiman IS, Poole C, Tong D i wsp. Inadequacy of Iridium implant as sole radiation treatment for operable breast cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 608-11.
- Ribeiro GG, Magee B, Swindell R i wsp. The Christie Hospital breast conservation trial: An update at 8 years from inception. *Clin Oncol* 1993; 5: 278-83.
- Veronesi U, Orecchia R, Luini G i wsp. A preliminary report of intraoperative radiotherapy (IORT) in limited-stage breast cancers that are conservatively treated. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2178-83.
- Orecchia R, Cicca M, Lazzari R, i wsp. Intraoperative radiotherapy with electrons (ELIOT) to the breast. 8th International Conference Primary Therapy of Early Breast Cancer, March 12-15, 2003 St Gallen, Switzerland. *The Breast* 2003; 12: suppl1, Abstract S27.
- Vicini F, Kini VR, Chen P i wsp. Irradiation of the tumor bed alone after lumpectomy in selected patients with early-stage breast cancer treated with breast conserving therapy. *J Surg Oncol* 1999; 70: 33-40.
- Vicini FA, Baglan KL, Kestin LL i wsp. Accelerated treatment of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1993-2001.
- Vicini FA, Chen PY, Fraile M i wsp. Low-dose-rate brachytherapy as a sole radiation modality in the management of patients with early - stage

- breast cancer treated with breast conserving therapy: preliminary results of a pilot trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 301-10.
13. Kuske RR, Madison WI, Martin B i wsp. Quality assurance and reproducibility on RTOG 95-17: A phase II trial of brachytherapy alone for selected breast cancers. *Radiology* 2001; 221: 279, suppl, abstr 238.
 14. Guix B, Henriquez I, Tello JI i wsp. Brachytherapy-only after conservative treatment for primary or recurrent breast carcinomas. Ten-year results from a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: suppl, Abstract 148.
 15. King TA, Bolton JS, Kuske RR i wsp. Long-term results of wide-field brachytherapy as a sole method of radiation therapy after segmental mastectomy for T is, 1, 2 breast cancer. *Am J Surg* 2000; 180: 299-304.
 16. Kuske RR, Bolton JS, McKinnon WMP i wsp. 5-year results of a prospective phase II trial of wide-volume brachytherapy as a sole method of breast irradiation in Tis,T1,T2, N0-1 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 181 suppl 1, abstr 113.
 17. Perera F, Engel J, Holliday R i wsp. Local resection and brachytherapy confined to the lumpectomy site for early breast cancer: a pilot study. *J Surg Oncol* 1997; 65: 263-8.
 18. Magee B, Swindell R, Harris M i wsp. Prognostic factors for breast recurrence after conservative breast surgery and radiotherapy: Results from a randomised trial. *Radiother Oncol* 1996; 39: 223-7.
 19. Veronesi U, Marubini E, Mariani L i wsp. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: Long-term results of a randomised trial. *Ann Oncol* 2001; 12: 997-1003.
 20. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P i wsp. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Eng J Med* 2001; 345: 1378-87.
 21. Perera F, Chisela F, Engel J i wsp. Method of localisation and implantation of the lumpectomy site for high dose rate brachytherapy after conservative surgery for T1 and T2 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 959-65.
 22. Cionini L, Pacini P, Marzano V i wsp. Exclusive brachytherapy after conservation therapy in cancer of the breast (abstract). *Lyon Chir* 1993; 89: 128 Abstract 14.
 23. Bolton J, Kuske R, Sardi A i wsp. Radiation therapy (RT) in early stage breast cancer: Can brachytherapy replace external beam whole breast radiation therapy (Wh B R T) in patients treated with breast conserving therapy- results of a pilot study (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: 87, Abstract 148.
 24. Kuske R, Bolton J, Wilenzick R i wsp. Brachytherapy as a sole method of breast irradiation in Tis, T1, T2, N0,1 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: suppl. 1, s. 245.
 25. Polgar C, Major T, Somogyi A i wsp. Sole brachytherapy of the tumour bed after breast conserving surgery: A new radiotherapeutic strategy for patients at low risk of local relapse. *Neoplasma* 1999; 46: 182-9.
 26. Samuel LM, Dewar JA, Preece PE i wsp. A pilot study of radical radiotherapy using a perioperative implant following wide local excision for carcinoma of the breast. *Breast* 1999; 8: 95-7.
 27. McCormick B, Strom E, Craighead PS i wsp. Radiation Therapy Oncology Group research plan 2002-2006: Breast Cancer Working Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: suppl, s. 56-7.
 28. Edmundson GK, Vicini FA, Chen PY i wsp. Dosimetric characteristics of the mammosite RTS, a new breast brachytherapy applicator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1132-9.
 29. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS i wsp. Targeted intraoperative radiotherapy (Targit) for early breast cancer: Rationale and early clinical experience. Proceedings of the 3rd Breast Cancer Conference Barcelona 19-22 March 2002, *Eur J Cancer* 2002, Abstract 191.

Otrzymano: 14 kwietnia 2003 r.

Przyjęto do druku: 15 maja 2003 r.