乳癌放射治療的演進

文、圖/鍾娜娜 王博民 許維中 張金堅*

澄清綜合醫院中港分院 放射腫瘤科 一般外科*

前言

一、輻射生物學

德國物理學家侖琴 (Roentgen)在1895年發現放射線 後,輻射線開始被應用於影像診斷學上,在1896年高 能量放射線開始被用來治療癌症。放射治療對癌細胞的 作用機轉,是利用高能量輻射線來破壞癌細胞生長的週 期,以阻止其繼續生長及分裂。當然在破壞癌細胞的同 時,正常細胞亦會接受程度不同的輻射線傷害,然而, 正常的細胞可藉由自體修復功能來恢復正常的生長週 期。放射治療的治療計劃 (treatment planning)擬定中, 除需考量病人腫瘤位置、性質、期別、病人身體狀況等 因素外,還必須考量正常組織的耐受度,來訂定治療的 總劑量、治療分次 (fractionation)及分次劑量,其源自 於輻射生物學中的4R:

- 1. 修復 (Repair): 正常的細胞受到輻射線傷害後,若 有低致死傷害 (sublethal damage)時,能作自行修 復。
- 2. 再增生 (Repopulation): 正常的細胞在分次治療的間隔時間可再生長。
- 3. 再分佈 (Reassortment):於分次治療的間隔時間,腫瘤的細胞週期會再次分佈,進入對輻射較為敏感的細胞週期 (G2、M期),再分佈可增加腫瘤對放射治療的敏感度。
- 4. 再氧化 (Reoxygenation): 腫瘤組織內層一般處於壞死狀態,當外層組織受到放射治療破壞,內層腫瘤組織會進行再氧化。若能使腫瘤組織處於相對有氧狀態,即提高增氧比 (oxygen enhanced ratio, OER,缺氧狀態相對有氧狀態的比率),可有利放射治療的效果。

分次治療的優點為不僅可增加治療效果,亦可減少對正常組織的傷害,因為考慮到此4R,臨床上放射治療一般較常採用分次治療。

二、分次治療 (fractionation)

基於腫瘤細胞分化速度及組織生長的多變性,除了常見的傳統分次(conventional fractionation 一天1次,每週5次,每次劑量180-200 cGy)外,臨床上另有各種不同的放射治療分次,可概分為:

1. 加速分次治療 (accelerated fractionation): 一天1次,提高每分次劑量。

- 高分次治療 (hyperfractionation): 一天多次,降低每分次劑量。
- 3. 低分次治療 (hypofractionation):一週少於5天,提高每分次劑量。
- 4. 連續高分次加速治療(continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy, CHART): 一天3次, 一週大於5天,降低每分次劑量。

例如對分化速度快的腫瘤,每天分次較多(如高分次治療),腫瘤控制效果較佳,但另一方面對急性反應組織 (acute responding tissue)如黏膜、腸道等正常組織的作用也越強,亦即會增加急性副作用;而在每分次劑量較高的治療 (如低分次治療),可增強對腫瘤的殺傷力,但亦同時增加對晚期反應組織 (late responding tissue) 如脊髓等正常組織的破壞,即晚期副作用亦會越大。因此權衡治療的效果及正常組織的傷害,臨床上在治療分次的選擇,多以傳統分次為主。

放射治療技術與定位的進展

近幾十年來,放射治療的治療技術在硬體、軟體上有了巨大的革新,傳統的鈷-60治療機,多以伽瑪射線施行簡單的二維平面照野。治療設計上受限於射源特性、治療角度、軟體運算能力及速度、鉛擋塊(cerrobend)塑造順形度等問題,劑量分佈不甚理想,在腫瘤照射的同時,對正常組織的傷害大,副作用亦大幅增加。目前各種新型放射治療技術出現,不僅治療精細度要進步,減少副作用也是放射治療技術與定位進展的重點。以下分別就治療技術與定位技術的發展進行說明:

一、治療技術部分:

1. 三度空間順形放射治療 (3D conformal radiotherapy, 3D CRT)

於80年代後電腦斷層影像的應用普及,利用重組電腦斷層影像為三度空間立體影像來做治療計劃,發展出以直線加速器的光子射束施行的三度空間順形放射治療,即是以設定射束劑量的比重,加入多重照野輔以鉛合金擋塊來塑出治療區域的形狀,再組合為三度空間的治療模式,可讓劑量較能集中在腫瘤上,亦稍降低正常器官的劑量。現代的放射治療機,在射束出口可配以多葉準直儀multileaf collimator (MLC),MLC有如細小葉片般

(目前最小的厚度為0.25公分)會依電腦治療計畫系統的設定勾勒出治療要求的形狀,已取代以往笨重、不環保、精細度亦不夠的鉛擋塊。

2. 強度調控放射治療 (intensity modulated radiotherapy, IMRT)

利用電腦的人工智慧來作逆向治療計劃 (inverse planning)的運算,並調控每個照射角度光子束的強度,發展出強度調控放射治療的技術,其原理就有如把照野內的光子束細分為100多束能量不等的光子束,依層列堆疊的模式來安排能量的分佈,因此在同一照野下可有不同的放射線強度(劑量分佈),對腫瘤的順形度佳。有別於以往在同一照野只能有單一均匀的射束,造成腫瘤及正常器官不易同時兼顧,而IMRT的光子束調變能力,可治療形狀複雜又不規則的腫瘤,且因其順形度高,不單增加腫瘤的控制,亦大大減少正常組織的傷害,對病人治療後生活品質亦有助益。近十年來IMRT的應用已普及化,常見的MLC field技術包括::靜態式 (static):分段 (step and shoot)照射,動態式 (dynamic):滑動 (sliding windows)照射、圓弧式 (arc)照射等。

3. 體積調控弧形放射治療 (volumetric modulated arc therapy, VMAT)

因IMRT屬分節多次照射的方式,每次治療的時間相對增加,因此繼IMRT後,針對分層傳遞劑量的耗時作改進,用電腦斷層螺旋形態繞著病人進行的概念,同時配以快速多葉準直儀控制射束,發展出螺旋治療(tomotherapy),可減少治療時間及增加治療劑量分布的順形度,但缺點為有較廣泛的低劑量區域及在執行非共面治療上的困難。其後,治療層面邁入體積調控弧形放射治療,VMAT是以整個體積(全標的體積)一次照射的方式來傳遞劑量,消極每次的治療時間比以往的治療方式快速數倍,縮短每次治療時間的優點為:減少病人於治療過程中因每次治療時間的優點為:減少病人於治療過程中因自主的身體移動而造成位置的誤差,亦可減少因長時間躺臥治療床而造成病人的不適,另因治療機有較低的輸出功率 (monitor unit),可相對減少非必要的散射劑量(圖1),機型如銳速刀 (rapidArc)等。

4. 立體定位放射手術 (stereotactic radiosurgery, SRS)

立體定位放射手術,是指藉由立體定位影像 導航技術,在單次或較少分次(1至5次內)治療中,

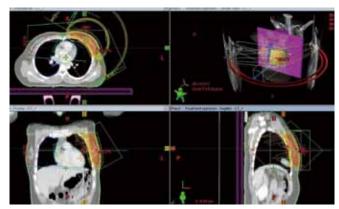


圖1 乳房保留手術病人之體積調控弧形放射治療。

給予腫瘤大劑量的一種高精準度治療技術。對顱內 腫瘤的放射手術一般稱之SRS,如伽瑪刀 (gamma knife)是用於腦部腫瘤的治療,而對體腔腫瘤的 放射手術,多稱為stereotactic body radiotherapy (SBRT),亦可稱為立體定位根除性放射治療 (stereotactic ablative radiotherapy, SABR), 意即藉 此方式效果如同手術切除般能把腫瘤完整消滅掉, 因其有微細多葉準直儀來加強精準度,高劑量輸出 (high dose rate)可減少治療時間,為最新一代的放 射治療武器。因單次高劑量的治療,需考量到正常 組織的耐受度,較適用於小腫瘤、病人身體狀況不 適合手術或是作為手術後腫瘤原發處的追加治療。 立體定位體腔放射治療在技術上類同於SRS,但若 治療分次增加外,立體定位的方式可由微創(體內 植入金屬定位點)進入無創治療方式,以影像導引 的技術來提高精準度。因治療次數少,療程短, 優點為:可減少病人往返的次數及時間,且單次 高劑量,輻射生物效應強,腫瘤反應相對較高。 但因分次劑量大,對晚期副作用亦比傳統分次治 療較多,在國內可以施行SBRT的機種有:諾力刀 (novalis)、螺旋刀、電腦刀 (cyberknife)、真光刀 (TrueBeam)等。

5. 近接治療 (brachytherapy)

近接治療,是將具有放射線活性的射源(如鐳、銫-137、鈷-60、銥-192、碘、磷等)植入體腔內(intracavitary)或組織內(interstitial),藉由射源蛻變時產生的能量射束來治療腫瘤的一種技術。近接(brachy)一詞,源自希臘字,意思是短或近距離

(short distance),亦即治療的射源是置於或靠近腫瘤處;其優點是高劑量可集中分佈在腫瘤內,且因其短射程,周圍的正常組織會接受到較少的輻射劑量,治療副作用可相對減少。

手術中放射治療(intraoperative radiotherapy, IORT):是在手術切除乳房腫瘤後,直接於手術室中對腫瘤區域(tumor bed)給予單次大劑量小範圍的放射治療,IORT在術中直接以低能量、高劑量照射的目的是清除腫瘤邊緣的顯微腫瘤(microscopic tumor foci)以降低術後復發率,並減少對周邊正常組織的傷害,而且給予單次大劑量有更強的輻射生物效應;當然IORT的過程中會有增加手術麻醉時間、腫瘤區域劑量不均或皮膚及肋骨劑量過高等風險。

目前國內用於乳癌的近接放射治療有暫時性的組織內治療,屬高劑量率後荷近接治療 (high dose rate remote afterloading brachytherapy, HDR-RAL),於原病灶處之特定深度釋出大量的能量,可降低正常組織劑量使副作用之發生率降低。乳癌近接治療的方式,有導管式 (catheter based)如balloon catheter (mammosite device)或非導管式如電子射束,2002年FDA approval MammoSite,可使用在乳癌的近接治療,其後有不同的低能量的射源機型可供使用,如德國蔡司 (ZEISS)的Intrabeam (50KV X-ray)、Xoft (Axxent 50KV X-ray)、Mobetron (6-12MeV 電子射束)。

二、定位技術部分:

1. 影像導航放射治療 (image guided radiotherapy, IGRT)

病人在每日治療時病人擺位姿勢的些微誤差, 是臨床常需考量到的問題,近幾年來,國內的放射 治療設備為了增加治療的精準度,於直線加速器中 加入具有取像功能的影像導引裝置:錐狀電腦斷層 掃描(cone-beam CT, CBCT)及雙角度影像導航 (onboard imager, OBI),來進行影像導航放射治療,影 像導航系統定位技術包含:取像、定位、驗證及治 療。此方式有別於以往傳統只單靠皮膚表面的記號 作對位,在治療前先利用影像技術來修正病人擺位 的誤差,除可以即時顯示病人日常治療時體廓及內 在器官位置,亦可直接同步顯示腫瘤位置並監測腫 瘤大小的變化。若治療位置與原來治療計畫比對未 達一致時,可作調正以降低誤差,使治療精確度得 以提昇。

2. 呼吸監控系統 (respiratory gating)

目前的IGRT已發展到即時影像 (real time image),即並非只在治療前校正病人位置,在照射 當中亦可同時監測腫瘤位置,尤其適合腫瘤位置 會因正常呼吸律動而改變者,如乳癌、肺癌及肝 癌等;利用呼吸監控系統來監控病人呼吸律動的節 奏,當呼吸到達相同位置時,放射線才會釋出,以 減少因呼吸位移造成位置誤差,使腫瘤劑量的不足 或正常組織被波及。呼吸監控系統分為兩種:一 為active breathing control (ABC),利用呼吸即時位 置管理系統 (real-time position management system, RPM), 若病人在治療過程中有不自覺的深呼吸, 呼 吸的頻率雖不變但振幅卻改變,即呼吸軌跡改變,追 蹤系統可同時將訊號透過監控螢幕讓病人看到自己 的呼吸頻率及振幅,藉以調整呼吸之幅度,使呼吸 頻率、幅度保持較佳的一致性。但由於需要病人自 行的呼吸控制,練習呼吸的節奏以配合治療射束的 釋放,困難度較高;另一為在病人身上放置一個呼 吸追蹤器 (breathing monitoring device) 來自動監控 呼吸的頻率及週期對腫瘤位置的影響,可在治療設 計時一併納入考量,只選擇呼吸週期中某一段固定 區域作為有效的治療區間,因此病人可以自由的呼 吸,也不必預先去練習呼吸的節奏,大大提高治療 的準確度及舒適度。

乳癌與放射治療

放射治療在乳癌治療上所扮演的角色,從早年的一些大型隨機臨床研究得知,如2002年Fisher et al報告的一個20年長期追蹤研究結果⁽³⁾,分析共1851名乳癌病人,分別以全乳切除、單純乳房腫瘤切除、乳房腫瘤切除後再輔以放射治療,結果發現在同側乳房腫瘤復發的機率,於乳房腫瘤切除後再輔以放射治療組比單純乳房腫瘤切除組低(14.3% vs 39.2%, p<0.001)。雖然在無轉移存活率 (distant-disease-free survival)及整體存活率 (overall survival),三組結果並無不同,但對乳房腫瘤切除加放射治療輔助治療,可降低復發率,並且可維持病人身體的美觀。

Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG)以統合分析(meta-analysis)17篇隨機試驗

文獻⁽⁴⁾·共有10801名乳癌病人,結果顯示乳房保留手術後再加上乳房放射治療,可以降低病人的復發率及死亡率,尤其在某些具有特定預後因子者;其中8337名病人是有病理組織證實淋巴侵犯之有或無[nodenegative (pN0) or node-positive (pN+) disease],可減少15年-乳癌致死風險 (15-year risk of breast cancer death),從25.3% (只接受手術治療)減少至21.4% (有合併放射治療者),而在10年-復發風險 (10-year recurrence risk),則從35% (只接受手術治療)減至19.3% (有合併放射治療者),absolute risk reduction 15.7% (95% CI: 13.7–17.7, p<0.001);沒有放射治療的病人約有三分之一會在腫瘤原發處再復發。報告指出保留乳房手術後合併放射治療可減少一半的疾病復發率,並使乳癌致死率減少約六分之一。

由於保留乳房手術後合併放射治療對腫瘤的控制與全乳房切除術一樣,且可以保留乳房之完整及美觀,以輔助性 (adjuvant)乳房放射治療可以使復發率下降70%。因此乳房保留手術後再加上乳房放射治療,早已公認為早期乳癌治療的選擇⁽⁵⁻⁹⁾。

對於二期以上的乳癌病人,除需以手術及化學治療外,如果病理報告顯示有淋巴結轉移、腫瘤大於5公分、有皮膚或肌肉侵犯的情況,術後仍須追加放射治療以減少局部復發,提高治癒率⁽¹⁰⁾。過去研究指出單以化學治療⁽¹¹⁾,局部腫瘤復發為20%,若加上術後放射治療則可降至低於10%,對局部復發以放射治療有較好的效果。

三個隨機臨床研究 (randomized clinical trial)指出 (12-14),在乳癌合併腋下淋巴切除後,病理如有同側腋下淋巴侵犯者,輔以手術後胸壁及局部淋巴放射治療,對無疾病存活率及全體存活率都有幫助,因此強烈建議在淋巴侵犯4顆或以上者需加入胸壁及局部淋巴放射治療。若腫瘤原先位置或大小不適合切除,可以前驅化學治療 (neoadjuvant chemotherapy)先使腫瘤縮小,再進行手術切除腫瘤,一方面可以有腫瘤期別下降 (downstage)的效果,另一方面甚或避免全乳房切除改為乳房保留手術,使病人可以保留乳房之完整,避免美觀上的破壞。

乳房保留手術輔以乳房放射治療

早期乳癌採用乳房保留手術加上術後乳房放射

治療,是為了降低腫瘤在局部的乳房再復發,根據國外長臨床研究的長期追蹤證實,此治療方式效果與全乳房切除術比較,在第一期乳癌可達到90%局部控制率,五年存活率達85-95%;而在第二期乳癌的也達85%的局部控制率,而五年存活率則有75-85%,不僅治療結果與全乳房切除術一樣,治療的副作用也很少,且亦可以保留乳房之完整及美觀。

1. 全乳房照射 (whole breast irradiation, WBI)

術後乳房放射治療,傳統多指全乳房放射治療,也就是治療的範圍是患側的全部乳房,包括所有的乳腺組織及aerolar complex,劑量為45-50 Gy,每分次 1.8-2 Gy,一週5次,共25次;對有危險因子者(risk factor) 如年齡小於50歲,病理為high grade、close margin、有lymphovascular invasion,WBI後需再追加 (boost)劑量10-16 Gy,一週5次。

2. 部份乳房照射 (partial breast irradiation, PBI)

近年來對全乳放射治療範圍或標的體積 (target volume)的規劃有些爭議:有些初步研究 (preliminary studies)指出,早期乳癌術後以標準的全乳房照射與接受部份乳房照射比較,兩者局部控制率接近,因此意味著放射治療的範圍,可針對腫瘤原發部位 (也就是切除腫瘤後的tumor bed)再加上適當的安全邊緣 (margin),亦能達到同樣理想的局部控制效果,而因不必照射整個乳房,可使副作用如乳房纖維化的範圍減小、鄰近的正常器官如心臟、肺臟的傷害亦可降低。另一方面因治療次數少,也可減少病人往返治療的時間。

在最新的2013年NCCN乳癌治療指引之放射治療準則 (Principle of Radiation Therapy in the National Comprehensive Cancer Network guidelines for Breast Cancer),提到一些有關加速分次部份乳房照射 (accelerated partial breast irradiation,APBI)的初步研究,在一些慎選 (selected)的早期乳癌病人,以APBI能得到與全乳房照射相同的局部控制率 (local control rate),且治療的次數也能減少。依2009年 American Society for Radiation Oncology (ASTRO) 建議⁽¹⁵⁾,APBI的適應症為:病人年齡60歲或以上、單一病灶、T1N0 (腫瘤小於等於2公分)、estrogen receptor (ER)陽性、BRCA 1/2基因無突變、病理組織分類必須為infiltrating ductal carcinoma或是favorable

ductal subtype、並沒有合併EIC (extensive intraductal component)、LCIS (lobular carcinoma in situ)、手術邊緣陰性 (negative);另亦有不同的指引,如European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO)、美國近接放射治療學會 (American Brachytherapy Society, ABS) 及美國乳房外科學會 (American Society for Breast Surgeons, ASBS)等,都有訂定APBI的適應症。APBI的方式可以是以近接治療,1天2次,在腫瘤病灶處給予劑量34Gy,共10分次;或是以體外放射治療 (external beam photon therapy)1天2次,給予劑量38.5Gy,共10分次。

APBI的大型第三期隨機臨床研究如NSABPB-39,RTOG-0413仍在進行中,目前已有數篇已完成初步的結果 $^{(16)}$ 。在Polgar Trial中,共收納258病人,中位追蹤時間為6.8年,WBI與PBI分別為130與128人,WBI與PBI之局部復發率分別為4.7%與3.4% (p=0.50),未有統計上差異;而WBI與PBI達到優良至良好美觀的結果,分別為62.9%與77.6%。在TARGIT-A trial共2232名乳癌早期病人 $^{(17)}$,腫瘤小於等於2cm,大部份為侵襲性乳腺癌,以IORT (intrabeam)和傳統放射治療來比較,中位追蹤時間為4年,結果發現IORT組與傳統放射治療組的復發率1.2% vs 0.95%,無統計上差異;而在併發症中,grade 3 or 4皮膚副作用則是IORT組較少 (0.5% vs 2.1%, p =0.002),但在IORT則有較多需aspiration的seroma出現 (2.1% vs 0.8%, p =0.012)。

對早期乳癌的放射治療,PBI對局部控制與WBI有相近的結果,並未發現會增加局部復發的機率,美觀上的保留也較佳;但在副作用中,會增加腫瘤切除部位的seroma發生機率但不增加治療的皮膚反應,因此必須經慎選病人,在一些情況下,如ASTRO共識建議的適應症:年齡大於60歲、單一病灶、T1N0、ER陽性、無BRCA 1/2基因突變、病理組織分類、手術邊緣陰性等,加速分次部份乳房照射可以作為乳房照射技術的另一項選擇。但大前提還是必須慎重選擇病人下才能考慮。

APBI 或IORT的治療目前顯示並不比全乳照射差,但需慎重選擇病人,對長期的腫瘤局部控制,全體存活率,美觀上的維持,副作用的產生等,仍待長期追蹤報告及更多大型的臨床研究才來證實。

乳房保留手術後並腫瘤復發之放射治療

若病人原先已接受過乳癌手術及放射治療後又局部復發,對某些慎選的病人,還是有機會可以用乳房保留的救援性手術及局部放射治療來治療。Guix等人分析了36名第一、二期乳癌病人接受乳房保留手術後(18),有的乳房腫瘤復發(小於3公分),病人接受局部腫瘤切除後,並輔以高劑量率近接放射治療植入,一天兩次共12分次,5天內給予劑量30 Gy,追蹤1-13年,10年的局部控制為89.4%,無轉移存活率64.4%,整體存活率為96.7%,而外表美觀(cosmetic results)滿意度為90.4%,治療後無grade 3 or 4 的皮膚副作用,研究結果顯示對復發的小腫瘤,以高劑量率近接放射治療是一種安全有效的治療方式,病人耐受度度佳。

Kauer-Dorner等人的研究分析了39名乳癌病人有同側乳房腫瘤復發⁽¹⁹⁾,但排除多發性侵入性生長型態 (multicentric invasive growth pattern),手術邊緣不清 (unclear surgical margins),遠端轉移 (distant metastasis)及乳房狀況不適合作插種式近接放射治療者,以近接放射治療作部份乳房照射者共24名,追蹤57±30個月,5年局部控制率為93%、整體存活率87%、無轉移存活率77%,追蹤30±18個月,4名病人有大於grade 3副作用,美觀結果優良為76%,整體生活品質與健康無病者無不同,此結果顯示腫瘤復發者可以近接放射治療作部份乳房照射,使其有保留乳房的機會,對腫瘤的控制率則與乳房切除的結果相當。

結 語

近年來拜高科技的發展,乳癌的放射治療技術都是朝向個人化的量身訂作設計,使腫瘤順形度更佳,可有效減少副作用,但對每一名癌症病人最適當的治療計劃,如機種的選擇,光子刀、電腦刀、螺旋刀、真光刀等,及結合何種治療技術,如3D CRTIMRT、IGRT、Respiratory Gating、SRS、SABR/SBRT等,則依病人因素、腫瘤性質、位置、期別而異,並考量正常組織的耐受劑量而調整劑量,才能決定最恰當的治療形式。

651

參考文獻

- 1. Kroman N, Holtveg H, Wohlfahrt J, et al.: Effect of breast-conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma. Cancer 2004;100:688-693.
- 2. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al.: Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. N Engl J Med 1995; 332: 907-911.
- 3. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al.: Twenty-year followup 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: 1233-1241.
- 4. Darby S, McGale P, Correa C, et al.: Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year s recurrence and 15-year breast cancer death: metaanalysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Lancet 2011; 378:1707-
- 5. EBCTCG: Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. N Engl J Med 1995; 333: 1444-1455.
- 6. Morrow M, Harris JR, Schnitt SJ: Local control following breast-conserving surgery for invasive cancer: results of clinical trials. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 1669-1673.
- 7. Kokubo M, Mitsumori M, Ishikura S, et al.: Results of breast-conserving therapy for early stage breast cancer: Kyoto University experiences. Am J Clin Oncol 2000; 23:499-505.
- 8. Neff PT, Bear HD, Pierce CV, et al.: Long term results of breast conservation therapy for breast cancer. Ann Surg 1996; 223: 709-716.
- 9. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al.: Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 2002; 347: 1227-1232.
- 10. Sykes HF, Sim DA, Cong CJ, et al.: Local-regional recurrence in breast cancer after mastectomy and adriamycin-based adjuvant chemotherapy: Evaluation of the role of post-operative radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16: 641-677.
- 11. Griem KL, Henderson IC, Gelman R, et al.: The 5-year

- results of a randomized trial of adjuvant radiation therapy after chemotherapy in breast cancer patients treated with mastectomy. J Clin Oncol 1987; 5: 1546-1555.
- 12. OverGuaard M, Hansen PS, OverGuaard J, et al.: Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant Tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial. Lancet 1999; 353:1641-1648.
- 13. OverGuaard M, Hansen PS, OverGuaard J, et al.: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast-cancer who receive adjuvant chemotherapy: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82b trial. N Engl J Med 1997; 337:949-955.
- 14. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli, et al.: Locoregional radiation therapy in patients with high - risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. J Natl Cancer Inst 2005; 97:116-126.
- 15. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al.: Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology(ASTRO). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 74:987-1001.
- 16. Polgar C, Fodor J, Major T, et al.: Breast-conserving treatment with partial breast or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma - 5 years results of a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69:694-702.
- 17. Vaidya LS, Joseph DJ, Tobias JS, et al.: Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomized, non-inferiority phase 3 trial. Lancet 2010:376:91-102.
- 18. Guix B, Lejarcegui JA, Tello JL, et al.: Exeresis and brachytherapy as salvage treatment for local recurrence after conservative treatment for breast cancer: results of a ten-year pilot study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;78:804-810.
- 19. Kauer-Dorner D, Potter R, Resch A, et al.: Partial breast irradiation for locally recurrent breast cancer within a second breast conserving treatment: alternative to mastectomy? Results from a prospective trial. Radiother Oncol 2012;102:96-101.