

XẠ TRỊ ĐÍCH TRONG MỔ VỚI HỆ THỐNG INTRABEAM: KỸ THUẬT MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ TẠI VIỆT NAM

Nguyễn Đình Tùng¹, Phạm Như Hiệp¹, Nguyễn Việt Dũng¹, Nguyễn Văn Phúc¹,
Trần Văn Thành¹, Nguyễn Hữu Minh Tuấn¹, Nguyễn Cao Dũng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Trung tâm Ung bướu Bệnh viện Trung ương Huế giới thiệu 25 trường hợp ung thư vú giai đoạn I, II điều trị bằng phẫu thuật bảo tồn tuyến vú 22 trường hợp và 03 trường hợp phẫu thuật cắt vú, tất cả đều được chỉ định xạ trị đích trong mổ với intrabeam

Phương pháp: Sử dụng nguồn năng lượng thấp của tia X với liều dao động từ 10-20 Gy, các applicator được đặt trực tiếp vào giường khối u sau khi cắt. Với phẫu thuật cắt vú thì applicator được đặt ở vị trí quầng núm vú. Kỹ thuật đòi hỏi sự phối hợp của nhiều chuyên khoa bao gồm các kỹ sư vật lý, vận hành viên và các bác sĩ xạ trị, phẫu thuật, giải phẫu bệnh, gây mê hồi sức...

Kết quả: Có 19/25 bệnh nhân sử dụng liều duy nhất, 6/25 bệnh nhân bổ sung xạ trị ngoài, 100% bệnh nhân an toàn, thời gian nằm viện 7 ngày ở 16/25 bệnh nhân, có 1/25 bệnh nhân tái phát và 2/25 bệnh nhân xơ hóa vùng mổ. Kết quả ung thư học cho thấy không có trường hợp nào tái phát tại chỗ hoặc xuất hiện di căn xa. Kết quả thẩm mỹ tốt ở 14/25 trường hợp qua thời gian theo dõi 20 tháng.

Kết luận: Kỹ thuật này đang mở ra một hướng đi mới cho điều trị ung thư vú giai đoạn sớm tại Việt Nam.

Từ khóa: xạ trị đích trong mổ, ung thư vú

ABSTRACT

TARGETED INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY WITH INTRABEAM SYSTEM: THE NOVEL APPROACH FOR BREAST CANCER TREATMENT IN VIETNAM

Nguyen Dinh Tung¹, Pham Nhu Hiep¹, Nguyen Viet Dung¹, Nguyen Van Phuc¹,
Tran Van Thanh¹, Nguyen Huu Minh Tuan¹, Nguyen Cao Dung¹

Objective: Oncology Center of Hue Central Hospital introduced 25 breast cancer cases in stage I, II treated by breast conserving therapy and nipple sparing mastectomy following targeted intraoperative radiotherapy with Intrabeam system

Methods: This technique used a point source of low energy from 16 to 20 Gy for breast conserving surgery and 10-12Gy for nipple sparing mastectomy. The applicator was inserted inside the bed tumor after removing tumor or retroareolar tissue after mastectomy. This novel approach required the combination of several physicians: physic engineer, technician, radiation oncologist, surgeon, pathologist, anesthesiologist.

Results: There is 22/25 cases for breast conserving therapy and 3/25 cases indicated nipple sparing mastectomy, 19/25 patients using single dose, 6/25 patients has boost and whole breast external beam

1. Trung tâm Ung Bướu, Bệnh viện
Trung ương Huế

- Ngày nhận bài (received): 10/8/2014; Ngày phản biện (revised): 15/8/2014;
- Ngày đăng bài (Accepted): 26/8/2014
- Người phản biện: TS. Phạm Nguyên Tường, TS. Trần Thừa Nguyên
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Đình Tùng
- Email: tung.phd@gmail.com; ĐT: 0913426510

radiation therapy. The first results obtained were the safety in procedure and decreasing the hospitalisation for the whole breast radiation. Follow up time of 20 months, there is no local recurrence, no distance metastasis, no necrosis the nipple areolar complex, 14/25 cases gained good cosmetic results, most of them were feeling happy and believed in this procedure.

Conclusion: *This novel technique a new strategy is opening new for early breast cancer treatment in Viet Nam.*

Key words: *targeted intraoperative radiotherapy, breast cancer*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, hệ thống xạ trị trong mô đã có mặt ở gần 50 nước trên thế giới nhưng tại trong khu vực Đông Nam Á, Singapore, Thái Lan và Việt Nam là những nước đang đi đầu trên lĩnh vực này. Những công bố đầu tiên của Viện Ung thư quốc gia Singapore về xạ trị đích trong mô ứng dụng trên bệnh nhân ung thư vú thật đáng khích lệ. Vậy là sau gần 15 năm kể từ khi bệnh nhân đầu tiên được ứng dụng xạ trị đích trong mô tại London, những thành tựu đó đã được nhân rộng khắp thế giới. Kỹ thuật này cũng đã ứng dụng tại nhiều nơi ở Hoa Kỳ đặc biệt là ở đại học San Francisco và các bệnh viện vùng Washington DC.

Ngày nay, phẫu thuật bảo tồn kết hợp với xạ trị toàn bộ vú sau mổ đã trở thành điều trị chuẩn đối với bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm. Xạ trị ngoài đã là một phương pháp tỏ ra an toàn và hiệu quả, nguy cơ về tác dụng phụ thấp. Tuy nhiên do ung thư vú là loại ung thư thường gặp, do vậy xét trên bình diện chung, tỷ lệ các biến chứng và tác dụng phụ vẫn còn đáng kể. Điều quan trọng hơn là với liệu trình xạ trị sau mổ từ 3-7 tuần đã gây bất tiện lớn cho những phụ nữ đang làm việc và kể cả những phụ nữ lớn tuổi do phải đi lại nhiều lần, cản trở sinh hoạt. Xạ trị toàn bộ vú thường qui bao gồm 50 Gy phân liều hằng ngày trong 5 tuần. Xạ trị ngoài bổ sung tại giường khối u 10-16 Gy mang lại một kết quả tốt về kiểm soát bệnh tại chỗ với tỷ lệ tái phát 6% theo dõi trung bình trong vòng 10 năm. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu hiện nay cho thấy kỹ thuật xạ trị một phần vú đang được giới khoa học quan tâm và có nhiều đề xuất đáng lưu ý, đặc biệt là sau khi nghiên cứu TARGIT được công bố kỹ thuật xạ trị đích với thuận lợi là tập trung liều tại giường khối u và bảo vệ mô lành

xung quanh với kỹ thuật “ One-Shot” một lần xạ trị duy nhất trong cùng thời gian với cuộc mổ [3]. Trung tâm Ung bướu Bệnh viện Trung ương Huế đánh giá kết quả bước đầu về xạ trị đích trong mô trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm tại Việt Nam.

II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: 22 bệnh nhân được chọn là ung thư vú giai đoạn sớm, xác định là u đơn độc bằng thăm khám lâm sàng, siêu âm và Mammography. Bệnh nhân có chẩn đoán mô bệnh học là ung thư biểu mô xâm lấn và có chỉ định cắt u rộng rãi bảo tồn vú, những bệnh nhân có chẩn đoán ung thư vú thể thùy đều bị loại. Có 03 bệnh nhân được phẫu thuật cắt vú bảo tồn quầng núm vú và xạ trị trong mô tại vị trí quầng núm vú. Nghiên cứu được tiến hành từ 12/2012-8/2014.

2.2. Phương pháp: Trước tiên, phẫu thuật cắt bỏ rộng rãi khối u được tiến hành theo tiêu chuẩn của phẫu thuật bảo tồn. Sau cắt bỏ khối u, bác sĩ đo giường khối u cần phải xạ trị và chọn kích thước applicator thích hợp. Sử dụng hệ thống xạ trị trong mô Intrabeam cung cấp nguồn năng lượng thấp của tia X (tối đa 50KV) tại điểm đầu của ống có đường kính 3.2mm, đó là vị trí trung tâm của applicator giường khối u hình cầu. Applicator này được đặt tại vị trí cắt bỏ u và được cố định lại bằng các nút khâu nhu mô tuyến vú theo hình túi. Để tránh phát tán tia X xung quanh, chúng tôi đã sử dụng hai tấm chì để che phủ lên trên. Thời gian phát tia phụ thuộc vào kích thước khối u và liều lượng tia nhận được trên bề mặt, thông thường là 14- 20Gy.

Đối với bệnh nhân cắt toàn bộ tuyến vú thì sử dụng liều 10 Gy với applicator 2,5- 3.0cm tại quầng núm vú.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Đặc điểm chung

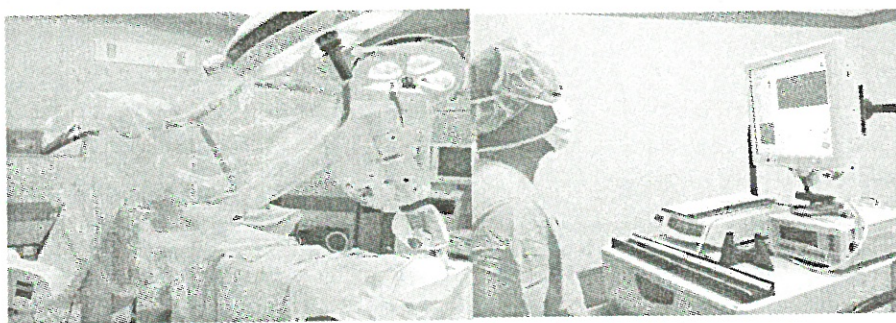
Đặc điểm	n
Tuổi	42-79
Siêu âm	Nghĩ đến u ác tính : 9/25
Mammography	Nghĩ đến u ác tính : 11/25 Vi vôi hóa : 6/25
Kích thước u	< 2cm : 15 2-3cm : 10
Hạch lâm sàng	No : 23/25 N1 : 2/25
Loại mô bệnh học	Thể ống xâm lấn : 23/25 Thể nhầy : 02/25
Grad mô học	Độ 1: 7/12 Độ 2: 18/25
Thụ thể nội tiết	ER (+)/PR(+) : 17/25 ER (+)/PR(-) : 8/25 Her2Neu(+) : 5/15

Bảng 3.2. Đặc điểm xạ trị trong mô bằng Intrabeam

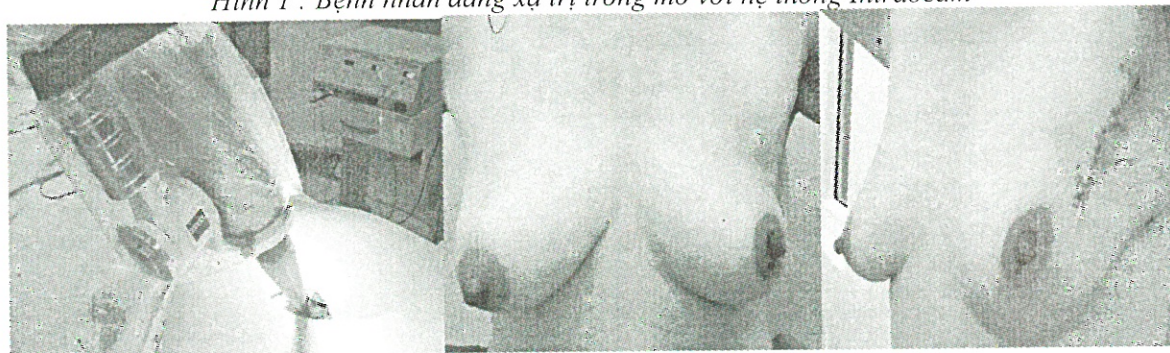
Đặc điểm	n
Phương pháp mô	Bảo tồn : 22/25 Cắt vú : 3/25
Kích thước applicator	2,5cm : 1/25 3,0cm : 2/25 4cm : 5/25 4,5cm : 11/25 5cm : 6/25
Liều lượng	10Gy : 3/25 (liều duy nhất) 14Gy : 2/25 16Gy : 4/25 20Gy : 16/25 (liều duy nhất)
Thời gian	11-42 phút

Bảng 3.3. Theo dõi

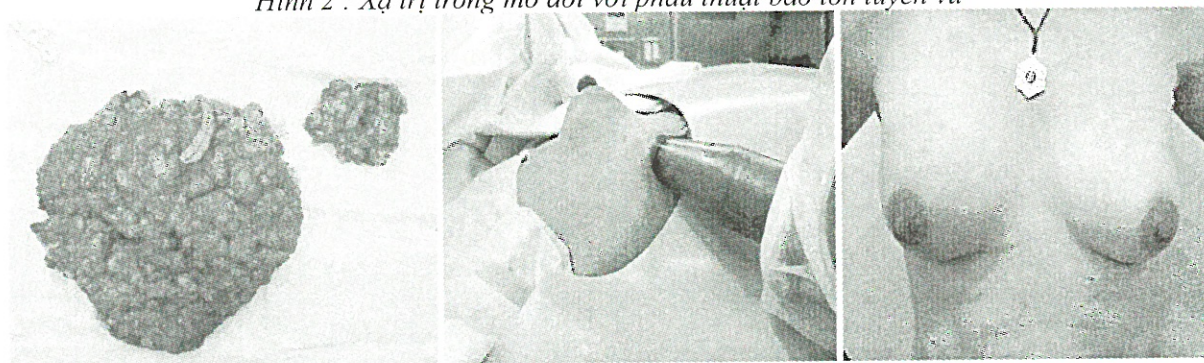
Đặc điểm	n
Thời gian hậu phẫu	7 ngày : 16/25 > 7 ngày : 9/25
Biến chứng	Tụ dịch + bông da : 1/25 Đỏ da, xơ hóa : 3/25
Xạ trị ngoài	6/25
Hóa trị ± Nội tiết	12/25
Kết quả ung bướu	Tái phát : 0/25 Di căn : 0/25
Kết quả thẩm mỹ	Tốt : 14/25



Hình 1 : Bệnh nhân đang xạ trị trong mô với hệ thống Intrabeam



Hình 2 : Xạ trị trong mô đối với phẫu thuật bảo tồn tuyến vú



Hình 3: Xạ trị trong mô đối với phẫu thuật cắt vú bảo tồn quầng núm vú

IV. BÀN LUẬN

4.1. Cơ sở lý luận của xạ trị một phần tuyến vú : Những nghiên cứu mới đây cho thấy 90% bệnh nhân tái phát tại chỗ có vị trí từ 1/4 tuyến vú của u nguyên phát , ngược lại trong một khám phá mới của việc phân tích các tiêu bản phẫu thuật cắt vú trên không gian 3 chiều cho thấy có 63% ung thư vú xuất phát từ các ổ ung thư tiềm tàng với 80% trong số đó có nguồn gốc tại vị trí 1/4 tuyến vú, vì vậy sự lan rộng của các tổn thương từ 1/4 này cũng như sự xuất hiện của các ổ ung thư tiềm tàng ở các vị trí còn lại của vú sẽ còn yên lặng trong nhiều năm, thậm chí hàng chục năm và là nguy cơ thấp trong việc gây ra các khối u trên lâm sàng. Do vậy, xạ trị vào vùng lân cận khối u nguyên phát có thể đạt được hiệu quả

kiểm soát ung thư tại chỗ một cách đáng kể.

Nghiên cứu TARGIT (Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer) tiến hành từ tháng 3/2000 tại 28 trung tâm ở 9 quốc gia trong đó có 1113 bệnh nhân đưa vào nhóm xạ trị đích trong mô (intrabeam) và 1119 bệnh nhân vào nhóm xạ trị ngoài (external beam radiotherapy). Nhóm xạ trị đích trong mô có 854 bệnh nhân (86%) nhận được một liều xạ trị trong mô duy nhất và 142 bệnh nhân (14%) nhận được xạ trị trong mô kết hợp với xạ trị ngoài . Nhóm xạ trị ngoài chọn được 1025 bệnh nhân (92%) nhận được chỉ định điều trị. Kết quả nghiên cứu theo dõi sau 4 năm chỉ có 6 trường hợp tái phát tại chỗ ở nhóm xạ trị đích và 5 trường hợp ở nhóm xạ trị ngoài.

Khả năng tái phát sau 4 năm theo Kaplan Meier ở nhóm xạ trị đích là 1,20% so với nhóm xạ trị ngoài là 0,95%. Tỷ lệ các biến chứng và độc tính ở cả hai nhóm là ngang nhau, 37 (3,3%) trên 1113 bệnh nhân ở nhóm xạ trị đích so với 44 bệnh nhân (3,9%) trên 1119 bệnh nhân ở nhóm xạ trị ngoài. Độc tính xạ trị được tìm thấy thấp hơn ở nhóm xạ trị đích (6 bệnh nhân, 0,5%) so với nhóm xạ trị ngoài (23 bệnh nhân, 2,1%; $p=0,0002$). Kết quả nghiên cứu gợi ý đối với một số bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm được lựa chọn, xạ trị đích trong mô liệu duy nhất có thể xem xét như là một liệu pháp thay thế đối với xạ trị ngoài phân chia liều trên nhiều tuần [3].

Sperk (2014) nghiên cứu trên 1108 trường hợp ung thư vú giai đoạn sớm tại đại học Mannheim nhằm xác định tiêu chuẩn cho bệnh nhân xạ trị nâng liều tại chỗ (TARGIT Boost Quality Registry) kết quả cho thấy có 35% thích hợp với kỹ thuật xạ trị này, đây là những bệnh nhân ở mọi lứa tuổi, mọi thể giải phẫu bệnh và tình trạng thụ thể hormone, kích thước u ở T1-2 nhưng dưới 3,5cm và chưa có di căn hạch nách, chưa di căn xa [7].

Theo đồng thuận của ASTRO (45,1%) và ESTRO (41,4%) khoảng một nửa bệnh nhân điều trị IORT được xem là xạ trị một phần vú (APBI) [5].

Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng đối với bệnh nhân trên 50 tuổi và các thể ung thư vú thuận lợi với thụ thể nội tiết dương tính, chưa di căn hạch nách, khối u nhỏ dưới 3cm thì chỉ định liều xạ trị duy nhất.

Dựa vào các cơ sở lý luận và các nghiên cứu trên, chúng tôi đã lựa chọn bệnh nhân trong hoàn cảnh cụ thể của Việt Nam tuy rằng với cùng giai đoạn I, II nhưng độ tuổi trẻ hơn với các kết quả mô bệnh học thuận lợi. Do tiến hành lần đầu nên việc giải thích cho bệnh nhân là rất tỉ mỉ và tiến hành thủ thuật cũng hết sức thận trọng. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu dựa trên kết quả của nghiên cứu TARGIT đồng thời dựa vào một nghiên cứu trước đó về sự an toàn và dung nạp của một nghiên cứu phase 2 tiến hành vào năm 1998 trong đó xạ trị đích trong mô được chia liều như một thay thế với xạ trị giường khối u sau đó xạ trị toàn bộ vú theo tiêu chuẩn. Những cập nhật gần đây cho thấy kết quả nghiên cứu trên 300 bệnh nhân theo dõi sau 60,5 tháng có tái phát tại chỗ

sau 5 năm tính theo Kaplan Meier là 1,74%.

IORT ứng dụng trong phẫu thuật bảo tồn đã trở nên phổ biến trên thế giới, tuy nhiên hiện nay các nhà khoa học đang nhắm tới việc ứng dụng IORT cho phẫu thuật cắt vú bảo tồn quầng núm vú. Lý do chính là người ta vẫn lo ngại đến tính an toàn về mặt ung thư khi giữ lại quầng núm vú vì đây là vấn đề còn nhiều tranh cãi trên thế giới. Pan L (2014) báo cáo 7 trường hợp đầu tiên được sử dụng kỹ thuật này với liều tại quầng núm vú là 16 Gy, thời gian xạ trị trong mô là 13 phút 14 giây, kết quả an toàn về mặt thủ thuật, bệnh nhân không có các triệu chứng ảnh hưởng của xạ trị đến các cơ quan lân cận như tim, phổi đặc biệt là không gây hoại tử quầng núm vú mặc dù bệnh nhân bị mất cảm giác vùng này trong thời gian ít nhất là 2 tuần đầu [6].

Xạ trị đích trong mô ứng dụng cho bệnh nhân phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ tuyến vú và tái tạo vú tức cũng đã được tiến hành trong nghiên cứu này, chúng tôi đã thận trọng sử dụng sử dụng liều 10-12Gy tại núm vú với applicator 2.5- 3.0cm. Trong nghiên cứu này có 3 bệnh nhân được sử dụng phương pháp này với kết quả ung thư và thẩm mỹ rất tốt, mang lại sự hài lòng của người bệnh.

4.2. Chỉ định và liều xạ: Quan điểm ung thư học là sự lựa chọn những bệnh nhân thích hợp trong cộng đồng sao cho phù hợp với kỹ thuật này. ASTRO đề nghị áp dụng cho những bệnh nhân thích hợp với xạ trị một phần vú đối với những bệnh nhân lớn hơn 60 tuổi, kích thước u nhỏ hơn 2cm, ung thư biểu mô thể ống xâm lấn giai đoạn T1N0M0 có thụ thể nội tiết dương tính. Ngược lại, nghiên cứu TARGIT chấp nhận những phụ nữ ung thư vú giai đoạn sớm từ 45 tuổi trở lên đã trải qua cắt u rộng rãi đối với những ung thư thể ống xâm lấn. Ngoài ra, khi phân tích các đặc điểm của bệnh nhân ở nghiên cứu TARGIT, có 86% bệnh nhân có u nhỏ hơn 2cm, gần 90% có thụ thể nội tiết dương tính và 83% chưa có hạch di căn. Nhìn chung, những bệnh nhân này đều ở trong nhóm thuận lợi [3].

Việc phân tích các mẫu cắt lạnh trong mô đóng vai trò quan trọng trong việc hạn chế của kỹ thuật xạ trị đích vì bất kỳ sự phát hiện nào về sự hiện diện của tế bào ung thư được xem là đi ngược lại

với những gì đạt được từ kỹ thuật xạ trị trong mô. Do vậy sự phối hợp giữa các bác sĩ phẫu thuật, giải phẫu bệnh, xạ trị ung thư, kỹ sư vật lý là vô cùng cần thiết. Những bệnh nhân của chúng tôi đã đảm bảo rìa vết mổ âm tính trước khi tiến hành xạ trị intrabeam.

Liều lượng và thời gian xạ trị khác nhau giữa các trường hợp. Những trường hợp đầu tiên này thường có ý kiến hướng dẫn từ các chuyên gia tại đại học Mammheim (Đức) về việc có xạ trị toàn vú sau xạ trị intrabeam hay không, tuy nhiên việc chọn lựa các applicator thích hợp là do chúng tôi tự quyết định trên bàn mổ, các bệnh nhân này thường được sử dụng applicator có kích thước lớn.

Viện ung thư quốc gia Singapore nghiên cứu trên 32 bệnh nhân và theo dõi trong vòng 15 tháng xuất hiện tái phát tại hạch nách 1 trường hợp, 4 trường hợp có biến chứng viêm đỏ da và xơ hóa sau xạ trị, 01 trường hợp bị bỏng da. Đặc điểm của nhóm nghiên cứu này là chỉ có 6/32 bệnh nhân (21%) phải xạ trị ngoài, nghĩa là phần lớn đều dùng xạ trị liều duy nhất, nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 15/25 bệnh nhân phẫu thuật bảo tồn dùng xạ trị liều duy nhất và 6/25 bệnh nhân có xạ trị ngoài toàn bộ vú với liều bổ sung 45 Gy.

4.3. Ưu điểm và nhược điểm của xạ trị đích trong mô: Trước đây hệ thống xạ trị trong mô không thể cơ động được thì nay hệ thống Intrabeam có thể khắc phục được nhược điểm đó. Hệ thống Intrabeam có thể di chuyển từ phòng mổ này sang phòng mổ khác sau khi kết thúc phát tia. Nguồn bức xạ tia X năng lượng thấp là nguồn ổn định, không phải thay nguồn như những máy xạ trị khác. Về mặt chuyên môn, xạ trị trong mô khi vừa cắt bỏ khối u có thể tiêu diệt những tế bào ung thư rơi vãi trong quá trình phẫu thuật cho dù diện cắt tại rìa khối u là âm tính và hạn chế đến mức thấp nhất sự phát tán của tế bào ung thư đi đến những cơ quan xa. Xạ trị trong mô đã rút ngắn thời gian điều trị cho bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm, trên những bệnh nhân thuận lợi sẽ chỉ phải điều trị một liều duy nhất 20Gy tương ứng với giảm 5-6 tuần điều trị, với những bệnh nhân khác có thể xạ trị toàn bộ vú bổ

sung sau xạ trị trong mô, giảm đi từ 2-4 tuần điều trị. Ở nước ta vào thời điểm này chưa có chi phí chung áp dụng trong điều trị, tuy nhiên theo thống kê ở Hoa Kỳ thì xạ trị trong mô Intrabeam đã tiết kiệm được 6000USD cho mỗi bệnh nhân sống thêm 10 năm, các nhà chuyên môn ước tính với 70.000 phụ nữ Hoa Kỳ có chỉ định điều trị Intrabeam thì mỗi năm có thể tiết kiệm được 1,4 tỷ USD.

Alvarado (2013) cho rằng kết quả nghiên cứu với IORT liều duy nhất đang trở nên phổ biến và giá thành hạ hơn nhiều so với xạ trị toàn bộ vú 6 tuần như trong điều trị chuẩn mặc dù khả năng kiểm soát bệnh tại chỗ là như nhau, theo ông, việc đầu tư một hệ thống xạ trị trong mô có thể tiết kiệm được kinh phí cho bệnh nhân ung thư vú và cho cả xã hội so với đầu tư thiết bị phẫu thuật robot xạ trị áp sát liều cao [1].

Mặc dù vậy, xạ trị trong mô Intrabeam vẫn có một vài hạn chế như huy động nhiều người tham gia điều trị cùng lúc như các kỹ sư vật lý, vận hành viên, bác sĩ xạ trị, bác sĩ phẫu thuật, bác sĩ giải phẫu bệnh, bác sĩ gây mê hồi sức, bác sĩ X quang. Hạn chế của thiết bị là mỗi applicator chỉ sử dụng được 100 lần. Ngoài ra, vết thương điều trị bằng xạ trị trong mô có thể phù nề, đọng dịch trong vài ngày sau mổ.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 25 trường hợp ung thư vú giai đoạn I, II được điều trị bằng phẫu thuật bảo tồn tuyến vú 22/25 trường hợp và phẫu thuật cắt vú 3/25 trường hợp đồng thời ứng dụng xạ trị đích trong mô intrabeam sử dụng nguồn năng lượng thấp của tia X với liều dao động từ 10-20 Gy, thời gian phát tia thấp nhất là 11 phút, cao nhất là 42 phút đã cho kết quả an toàn trong khi tiến hành thủ thuật và rút ngắn thời gian điều trị cho bệnh nhân khi xạ trị toàn bộ vú. Đặc biệt có 16/25 bệnh nhân phẫu thuật bảo tồn và 3/25 bệnh nhân phẫu thuật cắt vú đã được chỉ định một liều xạ trị duy nhất trong mô. Theo dõi 20 tháng không có trường hợp nào xuất hiện tái phát di căn, không hoại tử quầng núm vú. Kỹ thuật đã thành công ở nhiều nước tiên tiến trên thế giới và hiện nay đang mở ra một hướng đi mới cho điều trị ung thư vú giai đoạn sớm tại nước ta.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alvarado (2013), Cost-effectiveness analysis of intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancer, *Ann Surg Oncol* 20(9), pp. 2873- 80.
2. David Azria (2010), Partial breast irradiation: new standard for selected patients, *Lancet*, 376, pp. 71- 72
3. Jayant S Vaidya (2010), Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial, *Lancet*, 376, pp. 91- 102
4. Mohamed R.S Keshtgar (2010), Targeted intraoperative radiotherapy for breast cancer in patients in whom external beam radiation is not impossible, *Radiation Oncology Biol.Phys*, available: online 18 June 2010
5. Kraus Tiefenbacher (2007), Intraoperative radiotherapy (IORT) with low- energy X rays for breast cancer, *J Clin Oncol*, 25, pp. 607.
6. Pan L (2014), A Novel Approach of INTRABEAM Intraoperative Radiotherapy for Nipple-Sparing Mastectomy With Breast Reconstruction, 110(1), pp. 68- 74.
7. Speck E (2014), A cohort analysis to identify eligible patients for intraoperative radiotherapy (IORT) of early breast cancer, *Radiat Oncol.*, 9(1), pp. 154.
8. F.K.Wenz (2010), Intraoperative radiotherapy as a boost during breast conserving surgery using low-kilovoltage X-rays: the first 5 years of experience with a novel approach, *Radiation Oncology Biol. Phys*, 77(5), pp. 1309- 1314.