

## SECCIÓN DOCENTE

# Nuevos esquemas de irradiación en la neoplasia de mama

M. Algara<sup>1,2</sup>, X. Sanz<sup>1</sup>, N. Rodríguez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut d'Oncologia Radioteràpica. Hospitales de la Esperanza y del Mar. <sup>2</sup>Universitat Pompeu Fabra. Barcelona

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento del cáncer de mama está experimentando cambios muy significativos en la actualidad. Además de una gran sensibilización por la enfermedad, se están desarrollando grandes avances debido a los programas de detección precoz pero también a cambios en las técnicas quirúrgicas y en la diversificación de los tratamientos sistémicos.

La determinación de factores pronósticos individualizados y una mejor selección de las pacientes están conduciendo a una mejora de los resultados que se traducen en un aumento del control local, un aumento de la supervivencia y en general una mayor calidad de vida de las pacientes. Todo ello conlleva la elección cada vez más frecuente de tratamientos adaptados a las particularidades de cada paciente.

La radioterapia tiene mucho que ver en estos cambios continuos y seguirá haciéndolo en un futuro próximo impactando cada vez más en la estrategia global del tratamiento (1). Así se ha mejorado la técnica y hemos pasado de tratar a las pacientes con unidades de cobalto a tratarlas con aceleradores lineales (2); el complemento en el lecho tumoral que antes se realizaba con braquiterapia de baja tasa y obligaba al ingreso en una habitación radioprotegida ha sido sustituido por irradiaciones con braquiterapia de alta tasa o con irradiación externa con electrones, que ambas se realizan de forma ambulatoria. La paciente típica de la década de los noventa era una paciente mastectomizada a la que le teníamos que irradiar la pared torácica y las áreas (3); la paciente actual es una paciente, muchas veces derivada de un programa de cribado, afecta un tumor pequeño y que es candidata a una irradiación de mama tras una tumorec-

tomía. A pesar de este cambio en el perfil de la paciente y la incorporación de nuevos tratamientos sistémicos, el esquema de tratamiento habitual para la irradiación de la mama o pared torácica y áreas, sigue siendo el clásico de 45-50 Gy en fracciones diarias de 1,8-2 Gy, cinco veces por semana. Con este esquema se han obtenido unos resultados excelentes (4), tanto de curación como de cosmética (5), pero implica el desplazamiento de la paciente al centro de radioterapia durante 5-7 semanas y, en muchas ocasiones, retrasar el inicio de la irradiación más de 6 meses después de la cirugía para evitar la concomitancia con los tratamientos sistémicos cada vez más agresivos.

El reto actual de los oncólogos radioterápicos está en la definición de nuevos esquemas de irradiación más cómodos y más fáciles de integrar con la terapia sistémica, pero manteniendo los buenos resultados de cosmética y de curación. A estas pautas terapéuticas con un menor número de fracciones y, por tanto, más cortas se les denomina *esquemas hipofraccionados*.

## ESQUEMAS HIPOFRACCIONADOS

La irradiación hipofraccionada tiene su base en la administración de dosis equivalentes de forma que permite obtener una respuesta tumoral y toxicidad similares. Ello se consigue aumentando la dosis por fracción y disminuyendo el número de fracciones y la dosis total. Las fracciones pueden administrarse diariamente, dos veces al día o una vez por semana.

### Hipofraccionamiento semanal

Fueron los primeros esquemas hipofraccionados que se utilizaron, en los que se perseguía maximizar el confort de las pacientes de edad avanzada (6) para poder

ofrecer la radioterapia a pacientes en las que por su edad o estado general se obviaba el tratamiento adecuado. Estos esquemas consisten en la administración de una fracción semanal que oscila entre 5-6,5 Gy durante 5-7 semanas. Las primeras experiencias fueron publicadas por Rostom en 1987 (7). Este autor en un ensayo fase II donde se emplearon por vez primera fracciones elevadas, de 6,5 Gy pero administradas de forma semanal, demostró la factibilidad de dicho esquema y unos buenos resultados en cuanto a control local y aceptables en cuanto a cosmética; hay que tener en cuenta que eran pacientes mayores. Estudios similares han demostrado unas tasas de control local comparables con una toxicidad crónica ligeramente superior pero aceptable en la mayoría de las series (8,9). Más recientemente Ortholan y cols. (10) han publicado una serie de 150 pacientes que incluyen tanto pacientes sometidas a tratamiento conservador como mastectomía aplicando el mismo fraccionamiento semanal; tras un seguimiento medio de 65 meses dicho esquema de tratamiento se ha mostrado eficaz con un excelente control local a largo plazo y una toxicidad aceptable. En nuestro centro hemos tratado 262 pacientes de los cuales 174 fueron sometidas a tratamiento conservador (66,4%), 66 mastectomías (25,2%) y en 22 casos sólo biopsia (8,4%). La irradiación siguió el esquema semanal de 6,25 Gy/s en 6 a 8 sesiones. La tolerancia al tratamiento se valoró como muy satisfactoria si bien como era esperable la toxicidad a largo plazo fue mayor. Sin embargo dicha toxicidad se ha mostrado aceptable en términos de que raramente afecta la calidad de vida de las pacientes al mostrarse asintomáticas en la mayoría de los casos y tratarse únicamente de una alteración estética. Los resultados en supervivencia global y control local se muestran similares al tratamiento convencional y coinciden con las series ya publicadas. Como era esperable la supervivencia de estas pacientes está más condicionada por la mortalidad debida a otras patologías acompañantes que por evolución del propio cáncer de mama, lo que se traduce en una supervivencia específica de 96,5% a 5 años (11,12).

Estos esquemas de hipofraccionamiento semanal son una buena alternativa para aquellas pacientes de mayor edad en las que por enfermedades asociadas, alteración del estado general no toleran bien periodos largos de irradiación diaria o en aquellas en que exista una gran distancia entre su residencia y el centro de radioterapia.

### Hipofraccionamiento diario

Dado que el hipofraccionamiento semanal conseguía unos buenos resultados de curación, pero no tan buenos de cosmética, también se han probado otros fraccionamientos con una menor dosis por fracción pero administrados diariamente. Las diferentes series publicadas han utilizado diferentes fraccionamientos que van desde los 2,5 Gy en 16 fracciones hasta 3,3 en 13 fracciones. Shelley y cols. (13)

han demostrado en un estudio fase II con 294 pacientes que con el tratamiento en 16 fracciones de 2,5 Gy en 22 días se obtiene una supervivencia libre de recidiva de 96,5%, sin diferencias en cuanto a toxicidad local aguda o crónica. Un fraccionamiento similar empleado en las pacientes mayores ha demostrado resultados similares en cuanto a control local y tolerancia (14). Más recientemente se ha publicado un ensayo fase III que compara el fraccionamiento normal de 2 Gy con el hipofraccionamiento de 2,5 Gy y ha confirmado dichos resultados incluida la satisfacción de las pacientes a nivel estético (15). En otro ensayo aleatorizado, de Yarnold y cols. (16), aparte de comparar dos esquemas de hipofraccionamiento de 3 Gy y 3,3 Gy respecto al fraccionamiento normal, han pretendido establecer en función de sus resultados la dosis por fracción equivalente desde el punto de vista radiobiológico que permita obtener los mismos resultados en cuanto a toxicidad crónica; así, estos autores establecen que la dosis equivalente recomendada debería ser 41,6 Gy en 13 fracciones de 3,2 Gy. Recientemente, el START Trialists Group inglés ha publicado los resultados de dos estudios aleatorizados simultáneos que comparan el fraccionamiento estándar con esquemas hipofraccionados diarios. El estudio START A (17) con 2.236 pacientes de 17 centros comparan el tratamiento habitual de 50 Gy a 2 Gy por sesión con dos esquemas hipofraccionados de 41,6 ó 39 Gy en 13 fracciones. El estudio START B (18), multicéntrico con 2.215 pacientes, muy similar, usa como brazo experimental 15 fracciones de 2,67 Gy en 3 semanas. Ambos estudios concluyen que tras un seguimiento de al menos 6 años el control locoregional es superponible al tratamiento estándar con una toxicidad igual de favorable.

Estos esquemas de hipofraccionamiento diario consiguen administrar una dosis eficaz con una toxicidad similar al esquema clásico en la mitad de tiempo. A pesar de estos prometedores resultados, son precisos estudios con un mayor seguimiento para aceptar que estos esquemas sean el nuevo estándar en todas las pacientes.

### HIPOFRACCIONAMIENTOS ACELERADOS E IRRADIACIÓN PARCIAL

En un intento de reducir todavía más el número de fracciones y aprovechando el hecho constatado de que las recidivas locales en estadios iniciales de cáncer de mama se producen casi exclusivamente en el cuadrante donde se hallaba situado el tumor (19), desde hace unos años se plantea un cambio de estrategia, consistente en la irradiación parcial acelerada de mama (20,21). Así se pasa de tratar todo el volumen mamario a irradiar únicamente el cuadrante afecto o el lecho tumoral. Se consigue administrar una dosis suficiente al cuadrante afecto de la mama en una única sesión intraoperatoria (22) o en varias sesiones administradas en una semana con diversas técnicas. Los resultados de diversos grupos con las diferentes técnicas se resumen en la tabla I y tal como puede observarse no existen grandes diferencias y son comparables al tratamiento estándar.

**Tabla I. Experiencia de diversos grupos con diferentes técnicas en irradiación parcial de mama**

Institución	n	Seguimiento meses	Fallo local	Técnica	Dosis
William Beumont Hospital, Detroit (25)	1.440	30,1	1,6%	Mammosite®	34 Gy (10 fracciones)
European Institute of Oncology, Milan (22)	355	27,3	0	Intraoperatoria	21 Gy (1 fracción)
National Institute of Oncology, Budapest (19)	258	66	4,7 3,4	Externa estándar Braquiterapia HDR	50 Gy 36,4 (7 fracciones)
William Beumont Hospital, Detroit (32)	199	103	1,6%	Braquiterapia LDR	50 Gy
Virginia Commonwealth University, Richmond (33)	33 66	75 74	3% 3%	Braquiterapia LDR Braquiterapia HDR	45 Gy 34 Gy
Rocky Mountain Cancer Center, Littleton (34)	55	10	0	Externa	38,5 en 10 fracciones

La reducción del volumen a tratar pretende mejorar la cosmética de los esquemas hipofraccionados que tratan toda la mama. Para realizar esta irradiación parcial es necesario localizar correctamente el lecho tumoral, bien sea mediante pruebas de imagen tipo ecografía o RM, con marcas metálicas que deja el cirujano durante el acto quirúrgico, llevando la unidad de tratamiento al quirófano y realizar el tratamiento de forma intraoperatoria o dejando un catéter en el momento de la intervención para que después sirva de guía para la irradiación. Asimismo, las técnicas de irradiación deberán ser más sofisticadas, ya que se pretende irradiar un volumen menor y el resto de mama pasa a ser un órgano en el que se debe intentar que reciba la mínima dosis posible.

Esta técnica, actualmente sólo puede ser contemplada en forma de ensayo y se dirige a aquellas pacientes de más de 60 años, con carcinoma ductal invasivo (no lobulillar), unifocal, de tamaño inferior a 3 cm, grado histológico I o II, márgenes negativos y ausencia de carcinoma intraductal extenso (> 25%). Asimismo se excluyen aquellas pacientes con ganglios axilares positivos, ya que estas, al precisar irradiación de las áreas ganglionares, el beneficio de acortar el tratamiento en la mama no ofrecería ninguna ventaja. Como hemos comentado, existen varias modalidades de radioterapia para conseguir este objetivo.

### Braquiterapia

La braquiterapia constituye una técnica de irradiación de sobrada eficacia en el tratamiento del cáncer de mama. Tradicionalmente se ha utilizado para la sobredosificación del lecho tumoral después de la radioterapia externa global de la mama en las pacientes sometidas a tratamiento conservador. De forma simplificada constituye una modalidad de irradiación en la que la fuente de radioterapia se coloca en contacto con la cavidad de tumorectomía. Dicho tratamiento se puede realizar mediante agujas vectoras o tubos plásticos donde se introducen las fuentes de irradiación que permanecen en el interior de la

paciente el tiempo necesario para administrar la dosis necesaria. Históricamente se realizaba con isótopos de baja tasa, es decir, se precisaban 2-3 días para administrar la dosis necesaria y durante este tiempo la paciente permanecía ingresada en una habitación radioprottegida con un estricto programa de visitas. En los últimos años se han desarrollado unidades de alta tasa, que permiten la irradiación en un periodo corto de tiempo y de forma fraccionada, es decir, la paciente acude al servicio varios días para recibir un tratamiento de minutos (de forma análoga a la irradiación externa). Este avance tecnológico nos permite plantear la irradiación exclusiva con técnicas de braquiterapia sobre lecho tumoral obviando la irradiación externa global de toda la mama. Habitualmente se realiza la técnica de tubos plásticos y se administran dos fracciones diarias de 3-3,8 Gy durante 5 días en una semana. En pacientes seleccionadas se obtienen unas tasas altas de control local, mínimos efectos secundarios y un buen resultado estético (20,23,24).

La última incorporación a las técnicas de braquiterapia lo constituye la inserción de un nuevo tipo de aplicador en forma de balón inflable (Mammosite®) que se adapta bastante bien a la cavidad generada con la tumorectomía, permitiendo administrar una irradiación localizada sobre el lecho tumoral, con un mínimo trauma quirúrgico, un buen resultado estético y, como no, una mayor comodidad para la paciente (25,26). La inserción del Mammosite® puede realizarse en el mismo momento quirúrgico de la tumorectomía o bien de forma diferida en un segundo tiempo mediante una mínima incisión guiada por ecografía. El esquema de irradiación utilizado con este novedoso sistema es el mismo que con la técnica de tubos plásticos.

### Irradiación intraoperatoria

Otra modalidad de irradiación exclusiva sobre el lecho tumoral lo constituye la irradiación intraoperatoria. Esta forma de tratamiento consiste en la irradiación inmediata de la cavidad de tumorectomía estando abierto el campo

quirúrgico. La irradiación se realiza con una energía de electrones procedente de un acelerador lineal. Habitualmente se ha realizado dicha irradiación trasladando a la paciente desde el quirófano hasta la unidad de tratamiento, si bien en la actualidad existen aceleradores portátiles adaptados que permiten la práctica de la irradiación en el mismo quirófano (22,27).

Las grandes ventajas de este sistema son la delimitación exacta del lecho tumoral como zona a irradiar y el hecho de que cuando la paciente sale del quirófano ya han finalizado todos los tratamientos locales. Sin embargo, el gran inconveniente está en la dedicación de una unidad de tratamiento prácticamente en exclusiva para estos tratamientos y la necesidad de una excelente coordinación entre un grupo multidisciplinar de cirujanos, anestesistas, médicos nucleares, oncólogos radioterápicos y radiofísicos.

## IRRADIACIÓN EXTERNA

La irradiación parcial acelerada de la mama también puede realizarse con un acelerador lineal, como los que tienen en casi todos los servicios de radioterapia de nuestro país. Se plantea la irradiación exclusiva sobre el cuadrante afecto con técnicas conformadas en 3D o incluso de modulación de intensidad (IMRT). Al disminuir el volumen a tratar se debe aumentar el control de calidad de la irradiación para asegurar que en cada fracción de tratamiento está incluido el lecho tumoral, ello se consigue con la tecnología actual de los acelerador lineales ya que disponen de sistemas de visión portal o incluso sistemas volumétricos, es decir, las unidades de tratamiento son capaces de realizar radiografías y TC de una excelente calidad, antes de cada fracción. El esquema de irradiación es el mismo que el utilizado en braquiterapia: dos fracciones diarias de 3,4-3,85 Gy durante 5 días seguidos.

Los resultados obtenidos demuestran que la radioterapia externa permite una irradiación muy bien ajustada al volumen de tratamiento con un control local similar al resto de técnicas, una toxicidad mínima y una tolerancia excelente (28). La gran ventaja de la irradiación parcial acelerada de mama con irradiación externa es que no son necesarias grandes inversiones para poderla poner en marcha.

Nuestro grupo (datos no publicados) tiene en marcha un estudio aleatorizado para comparar esta nueva modalidad de tratamiento frente al tratamiento estándar, actualmente hemos incluido 46 pacientes y tras un seguimiento medio de 18 meses no hemos detectado ninguna recidiva local. En cuanto a la toxicidad aguda, tal como era de esperar, la irradiación parcial acelerada produce una dermatitis de menor grado pero más precoz.

Con cualquiera de las técnicas descritas se consigue disminuir el tiempo de irradiación y por tanto aumentar la comodidad para la paciente tal y como puede verse gráficamente en la figura 1. Esta disminución del tiempo de

irradiación permite poder tratar a la paciente la semana después de la cirugía antes de la quimioterapia y, finalmente, disminuir la carga de trabajo de las unidades de radioterapia con una reducción de los costes sanitarios (29). Al poder realizar la irradiación la semana después de la cirugía, permitiría poder empezar la quimioterapia en menos de 21 días y no tener que retrasar la radioterapia 6 meses (30,31).

A pesar de estas ventajas de la irradiación parcial de la mama, no está totalmente definido su papel ya que no disponemos de suficientes datos para establecer este tratamiento de forma asistencial (23) y debemos esperar a los resultados de los estudios aleatorizados que están en curso.

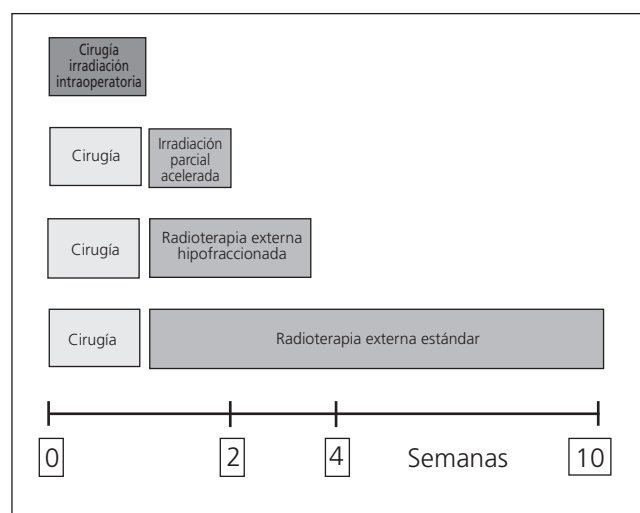


Fig. 1. Representación gráfica de los diferentes esquemas de irradiación.

## CONCLUSIONES

La radioterapia con el esquema clásico de fracciones de 1,8-2 Gy/día, cinco veces por semana hasta una dosis total de 50-70 Gy, es decir, 5-7 semanas de tratamiento, obtiene unos excelentes resultados en cuanto a curación y cosmética. La incorporación de las nuevas tecnologías como la braquiterapia de alta tasa, la irradiación intraoperatoria, los sistemas de control del volumen irradiado o la modulación de intensidad, nos permitirá la administración de dosis por fracción mayores sin perjuicio de los resultados y consiguiendo un mayor confort para las pacientes una mayor facilidad de integración de la radioterapia dentro del esquema multidisciplinar de tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Algara M, Sanz X, Foro P, Reig A, Lozano J, Membrive I, et al. Variación de las indicaciones de irradiación externa en el cáncer de mama. Análisis de 4.545 casos (1990-2005). Rev Senología Patol Mam 2007; 20(3): 120-4.

2. Algara M, Sanz X, Foro P, Lacruz M, Reig A, Lozano J, et al. Use of radiation treatment units in breast cancer. Changes in last 15 years. *Clin Transl Oncol* 2008; 10: 47-51.
3. Auñón C, Algara M, Sanz X, Rodríguez N, Morilla I, Foro P, et al. Local relapse after radiotherapy in locally advanced breast cancer patients. *Revista de Oncología* 2001; 3(5): 255-9.
4. Algara M, Sanz X, Foro P, Lacruz M, Reig A, Quera J, et al. Risk factors of local relapse in breast cancer: the importance of age. *Clin Transl Oncol* 2007; 9: 110-6.
5. Algara M, Valls A, Foro P, Reig A, Lacruz M. Control local y resultado estético en el tratamiento conservador del cáncer de mama. Análisis de 397 casos consecutivos. *Rev Clin Esp* 1999; 199(1): 18-24.
6. Algara M, Foro P, Reig A, Lacruz M, Auñón C, Valls A. Edad avanzada y neoplasia de mama. Utilidad del hipofraccionamiento. Resultados preliminares. *Oncología* 1999; 22(4): 35-40.
7. Rostom AY, Pradhan DG, White WF. Once weekly irradiation in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 551-5.
8. Baillet F, Housset M, Maylin C, Boisserie G, Bettahar R, Delanian R, et al. The use of a specific hypofractionated radiation therapy regimen versus classical fractionation in the treatment of breast cancer: a randomized study of 230 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19(5): 1131-3.
9. Bates TD. The 10-year results of a prospective trial of post-operative radiotherapy delivered in 3 fractions per week versus 2 fractions per week in breast carcinoma. *Br J Radiol* 1988; 61(727): 625-30.
10. Ortholan C, Hannoun-Lévi JM, Ferrero JM, Largillier R, Courdi A. Long-term results of adjuvant hypofractionated radiotherapy for breast cancer in elderly patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(1): 154-62.
11. Rodríguez N, Algara M, Sanz X, Foro P. In regard to Dr. Ortholan et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(2): 616.
12. Sanz X, Algara M, Foro P, Reig A, Lozano J, Membrive I, et al. Radio-terapia hipofraccionada semanal en pacientes de edad avanzada con cáncer de mama. *Rev Senología Patol Mam* 2008; 21(4): 145-50.
13. Shelley W, Brundage M, Hayter C, Paszat L, Zhou S, Mackillop W. A shorter fractionation schedule for postlumpectomy breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(5): 1219-28.
14. Deutsch M. Radiotherapy after lumpectomy for breast cancer in very old women. *Am J Clin Oncol* 2002; 25(1): 48-9.
15. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(15): 1143-50.
16. Yarnold J, Ashton A, Bliss J, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long term results of a randomised trial. *Radiother Oncol* 2005; 75: 9-17.
17. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008; 9(4): 331-41.
18. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008; 371(9618): 1098-107.
19. Pólgar C, Fodor J, Major T, Németh G, Lövey K, Orosz Z, et al. Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma: 5-year results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(3): 694-702.
20. Guinot L, Arribas L, Guedea F, Polo A, Gutiérrez C, Pera J. Irradiación parcial de la mama con braquiterapia: un nuevo enfoque terapéutico. *Rev Senología Patol Mam* 2006; 19(3): 82-7.
21. Limbergen EV, Weltens C. New trends in radiotherapy for breast cancer. *Curr Opin Oncol* 2006; 18(6): 555-62.
22. Intra M, Leonardi C, Luini A, Veronesi P, Gennari R, Gatti G, et al. U. Full dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast surgery: broadening the indications. *Arch Surg* 2005; 140(10): 936-9.
23. De las Heras M. Irradiación parcial de la mama. ¿Estamos preparados para cambiar nuestra práctica clínica? *Rev Senología Patol Mam* 2006; 19(3): 78-81.
24. Pólgar C, Fodor J, Major T, Takacs-Nagy Z, Kasler M, Hammer J, et al. Radiotherapy confined to the tumor bed following breast conserving surgery. *Strahlenther Onkol* 2002; 11: 597-606.
25. Vicini F, Beitsch PD, Quiet CA, Keleher AJ, García D, Snider HC Jr, et al. Three-year analysis of treatment efficacy, cosmesis and toxicity by the American Society of Breast Surgeons mammosite Breast Brachytherapy Registry Trial in patients treated with accelerated partial breast irradiation (APBI). *Cancer* 2008; 112(4): 758-66.
26. Chen S, Dickler A, Kirk M, Shah A, Jokich P, Salmos G. Patterns of failure after mammosite brachytherapy partial breast irradiation: a detailed analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(1): 25-31.
27. Ollila DW, Klauber-Demore N, Tesche LJ, Kuzmiak CM, Pavic D, Goyal LK, et al. Feasibility of breast preserving therapy with single fraction in situ radiotherapy delivered intraoperatively. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(2): 660-9.
28. Vicini F, Winter K, Straube W, Wong J, Pass H, Rabinovitch R, et al. A phase I/II trial to evaluate three-dimensional conformal radiation therapy confined to the region of the lumpectomy cavity for stage I/II breast carcinoma: Initial report of feasibility and reproducibility of Radiation Oncology Group (RTOG) Study 0319. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 65(5): 1531-7.
29. MacDonald SM, Teghian AG. Partial breast irradiation: towards a replacement for whole-breast irradiation? *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7(2): 123-34.
30. Hershman DL, Wang X, McBride R, Jacobson JS, Grann VR, Neugeut AI. Delay in initiating adjuvant radiotherapy following breast conservation surgery and its impact on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(5): 1353-60.
31. Vujovic O, Cherian A, Yu E, Dar R, Stitt L, Perera F. The effect of timing of radiotherapy alter breast-conserving surgery in patients with positive or close resection margins, young age, and node-negative disease, with long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(3): 687-90.
32. Vicini FA, Antonucci JV, Wallace M, Gilbert S, Goldstein NS, Kestin L, 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): 341-6.
33. Arthur DW, Winter K, Kuske RR, Bolton J, Rabinovitch R, White J, et al. A phase II trial of brachytherapy alone after lumpectomy for select breast cancer: tumor control and survival outcomes of RTOG 95-17. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Mar 4. [Epub ahead of print]
34. Leonard C, Carter D, Kercher J, Howell K, Henkenberns P, Tallhamer M, et al. Prospective trial of accelerated partial breast intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(5): 1291-8.