

## Braquiterapia perioperatoria en cáncer de mama: resultados a largo plazo de un estudio fase I-II

J. L. Guinot, M. L. Chust, M. Carrascosa, M. I. Tortajada, R. Muelas, L. Arribas

*Servicio de Oncología Radioterápica. Fundación Instituto Valenciano de Oncología (IVO). Valencia*

### RESUMEN

**Objetivo:** Realizamos un estudio fase I-II con braquiterapia perioperatoria (BTPO) con Ir-192 de alta tasa de dosis (ATD) en estadios iniciales de cáncer de mama para saber si la técnica es factible y si reduce el fracaso local.

**Pacientes y métodos:** Entre 1997 y 1999, 24 pacientes en estadios I-II entraron en este estudio prospectivo. Durante la cirugía conservadora, tras la extracción del tumor primario, se insertaron agujas rígidas en el lecho tumoral en dos planos. Se administraron dos sesiones de 4,7 Gy de braquiterapia con ATD al día siguiente de la cirugía. A los 39 días de media desde la cirugía iniciaron radioterapia externa sobre la mama, 46 Gy con márgenes libres y 50 Gy + 6 Gy de electrones, con un borde afecto. Diez pacientes recibieron quimioterapia (QT) (8 pacientes eran pN+).

**Resultados:** Con una media de seguimiento de 117 meses, el control local fue 100%, permaneciendo 23 libres de enfermedad. La AP describió en 15 casos bordes libres y en 9 bordes afectos. Se realizó una rerresección en 4 pacientes, quedando 3 con bordes libres; en un caso se realizó mastectomía. No aparecieron complicaciones relacionadas con el implante ni retrasos en la cicatrización. Las complicaciones tardías fueron G1-2. La estética fue buena o excelente en 16 pacientes.

**Conclusiones:** La BTPO produce unas tasas de control local excelentes, con reducción del tiempo total de tratamiento, y es el mejor método de irradiación del lecho quirúrgico. Se requiere una selección de pacientes para evitar el retraso de la QT.

**Palabras clave:** Perioperatoria. Intraoperatoria. Mama. Braquiterapia.

### ABSTRACT

**Objective:** We started a phase I-II study with perioperative 192-Ir high dose rate (HDR) brachytherapy in early breast carcinoma to know if this technique was feasible, and if it could decrease the local failure.

**Patients and methods:** Between 1997 and 1999, 24 patients with clinical stage I-II entered in this prospective study. Just during the conservative surgery, after removing the primary tumour, several rigid needles in two planes were inserted on the tumour bed. The next day after surgery two fractions 4.7 Gy of HDR brachytherapy were administered. External beam radiotherapy (EBRT) on the whole breast started at a mean of 39 days. If one margin was involved, 50 Gy to the whole breast plus 6 Gy with electrons were given. Only 46 Gy if margins were free. Ten patients received chemotherapy (CT) at the end of EBRT (8 patients were pN+).

**Results:** With a follow-up of 117 months, the local control is 100% and 23 out of 24 patients remain tumor free. Surgical findings showed free margins in 15 cases and involved margins in 9 cases. Four out of 9 received a second resection, 3 achieved free margins and one a mastectomy. There was no delay in the scar nor complications related to the implant. Late complications were G1-2. Cosmetic results were good or excellent in 16 cases.

**Conclusions:** BTPO contributes to achieve excellent long-term local control in breast carcinoma, decreases the total time of treatment and is the best method to radiate the bed tumour. A selection of patients is required to avoid a delay of the systemic therapy.

**Key words:** Perioperative. Intraoperative. Breast. Brachytherapy.

### INTRODUCCIÓN

El tratamiento conservador del cáncer de mama consiste en la extirpación quirúrgica del tumor lo más limitada posible para conseguir un buen margen, seguida de radioterapia postoperatoria sobre la mama (1). En algunos

Recibido: 12-05-09.  
Aceptado: 23-06-09.

Correspondencia: José Luis Guinot Rodríguez. C/ Profesor Beltrán Báguena, 8. 46009 Valencia. e-mail: jguinot@fivo.org

casos se añade una irradiación del lecho de tumorectomía con radioterapia externa o con braquiterapia para reducir la incidencia de las recaídas locales. Se han descrito múltiples técnicas, de las que la más empleada son los electrones en campo directo. La segunda más empleada es la braquiterapia intersticial mediante agujas rígidas o tubos plásticos (2). Otras técnicas más recientes utilizan un globo hinchable para braquiterapia (3), o bien electrones (4) o rayos X de baja energía (5) administrados de forma intraoperatoria. Todas las técnicas elevan la dosis en el lecho de tumorectomía, con una reducción del riesgo de recaída que es dosis-dependiente. El estudio de la EORTC, con más de 5.000 casos que comparaba 50 Gy en la mama frente a 50 Gy más una sobreimpresión de 16 Gy con diversas técnicas, demostró que existe siempre una reducción de las recaídas a largo plazo cuando se incrementa la dosis local (6). La mayor dificultad de todas ellas es la exacta localización del lecho quirúrgico cuando han transcurrido varios meses desde la cirugía, lo que puede motivar errores geográficos al tratar el área de riesgo y reducir su eficacia. En los casos que se utilizan técnicas intraoperatorias, como el globo o rayos X de 50 kV, existe un gradiente con decrecimiento muy rápido de la dosis a pocos milímetros, con lo que no se asegura un margen suficiente de irradiación. La irradiación intraoperatoria con electrones mejora la distribución de dosis, pero en todos estos casos falta la información de la anatomía patológica definitiva, lo que puede resultar en dosis inadecuadas al riesgo real de recidiva en cada caso.

Con intención de aprovechar el beneficio de la técnica peroperatoria, con la distribución de dosis más homogénea que ofrece la braquiterapia intersticial con agujas rígidas, se planteó un estudio prospectivo para determinar si es factible la braquiterapia peroperatoria (BTPO) con Ir-192 de alta tasa de dosis (ATD) en los estadios iniciales de cáncer de mama, valorar las complicaciones y evaluar su eficacia para disminuir la recaída local. Se presentan aquí los resultados a largo plazo, tras 10 años de seguimiento.

## MÉTODOS

Entre diciembre de 1997 y noviembre de 1999 se incluyeron 24 pacientes tratadas en la Fundación Instituto Valenciano de Oncología (IVO), con estadios I-II de cáncer de mama. Los criterios de inclusión comprenden todas las pacientes con tumores T1-2, a las que se fuera a hacer una cirugía conservadora, sin quimioterapia o tratamiento sistémico previo. Se excluyeron los casos en los que los tumores se situaban en la prolongación axilar de la mama, en el pliegue submamario, cercanos a línea media esternal o muy superficiales, puesto que la escasez de tejido dificultaba la realización de un implante en dos planos. Se consideró que un solo plano no aseguraba una buena dosimetría, al abarcar un espesor de tejido muy reducido, por lo que no se aceptó esa situación para el estu-

dio. La media de edad de las pacientes fue de 57 años con un rango entre 33 y 72 años. Ocho pacientes eran menores de 50 años (33,3%), de ellas, 2 eran menores de 40 años. Todos los casos eran T1 o T2 menores de 3 cm, sin ganglios palpables clínicamente. La histología fue de carcinoma ductal infiltrante en 17 casos, lobulillar infiltrante en 6 y coloide en 1. Los receptores estrogénicos fueron positivos en 17 pacientes (70,8%), los receptores progestágenos positivos en 12 (50%), y desconocidos en 2. No hubo ningún caso con ambos receptores negativos (Tabla I). Sólo consta estudio de cErb-B2 en un caso y fue negativo. Todas las pacientes firmaron el consentimiento informado.

**Tabla I. Características de las 24 pacientes**

Características	Grupos	n	%
Edad	< 40 años	2	8,3
	40-49 años	6	25
	50-59 años	4	16,6
	60-69 años	9	37,5
	70 o más años	3	12,5
Tipo histológico	C ductal infiltrante	17	70,8
	C lobulillar infiltrante	6	25
	C coloide	1	4,2
Clasificación T	pTmic	1	4,2
	pT1	17	70,8
	pT2	6	25
Clasificación N	pN0	16	66,6
	pN1	5	20,8
	pN2	3	12,5
Receptores hormonales	RE + PR +	7	29,2
	RE + RP -	7	29,2
	RE + RP ?	3	12,5
	RE - RP +	5	20,8
	Desconocidos	2	8,3

Respecto al tratamiento, todas las pacientes fueron sometidas a cirugía conservadora. En 3 casos el implante se realizó en un segundo acto quirúrgico de rerresección. Tras la exéresis tumoral y el vaciamiento axilar, en el mismo acto quirúrgico, se insertaron agujas vectoras, la primera en el centro del lecho tumoral a cielo abierto. Tras colocar una o dos agujas, que definían la zona central del lecho quirúrgico, se cerró la cavidad para no dificultar la aproximación de bordes. Una vez cerrada la piel, a partir de las agujas insertadas se colocaron las demás, utilizando como guía dos planillas de metacrilato perforadas con separación entre agujeros de 1,6 cm entre sí, formando triángulos equiláteros en dos planos, una a cada lado. El número más frecuente fue de 7 agujas en dos planos de 3 y 4 agujas (rango entre 5 y 8). Las agujas se fijaron a la planilla mediante tornillos para impedir su desplazamiento y mantenerlas equidistantes (Fig. 1). Para el cálculo de la zona a irradiar se midió la distancia desde la punta de las agujas hasta la piel, quitando al menos 1 cm

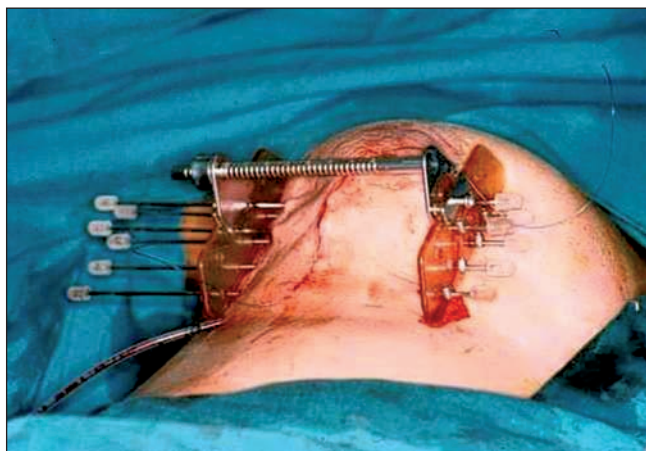


Fig. 1. Implante peroperatorio.

para evitar irradiar el punto de entrada y salida de las agujas. Se dejó el redón y se vendó de forma habitual incluyendo la aplicación de agujas. Con la medida de la longitud necesaria a irradiar para cubrir todo el lecho extirpado, y el número de agujas, se pasó a radiofísica una hoja de planificación para realizar el cálculo de dosis. No fue necesaria una simulación mediante placas o TAC debido a que el implante mantenía una forma geométrica estable gracias a la fijación externa mediante planillas. La dosimetría se hizo de forma teórica, calculando la dosis base en la media de los puntos intermedios entre agujas y pautando a la curva de isodosis del 90%. Se pautaron dos fracciones de 4,7 Gy separadas 24 horas (total: 9,4 Gy), que equivalen a una dosis de 14 Gy ( $\alpha/\beta$ : 2,5) o 13 Gy ( $\alpha/\beta$ : 10) con baja tasa de dosis. Al día siguiente de la cirugía se trasladó a la paciente a la unidad de braquiterapia y se conectaron los catéteres a las agujas para administrar la braquiterapia con iridio 192 de alta tasa de dosis (microSelectron®) (Fig. 2). La sesión dura unos 10 minutos. Al segundo día se administró la siguiente sesión

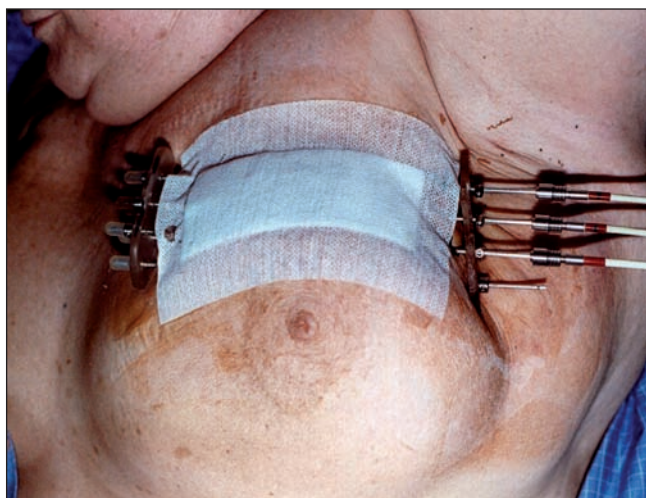


Fig. 2. Tratamiento con braquiterapia.

y se retiró el implante manteniendo el redón, siguiendo las curas habituales de una cirugía conservadora.

Una vez tratada la paciente con cirugía y braquiterapia perioperatoria, se obtuvo el resultado de la anatomía patológica (AP), y según los hallazgos se programó el tratamiento adyuvante. Al mes del implante se programó la radioterapia externa (RTE) con fotones de 6 MV del acelerador lineal sobre la mama con campos tangenciales y cuñas, a 2 Gy 5 sesiones por semana hasta totalizar una dosis de 46 Gy si los márgenes eran libres. En caso de que hubiera un borde afecto, se subió la dosis con fotones sobre la glándula mamaria hasta 50 Gy y se añadió una sobrepresión de 6 Gy mediante electrones en campo directo sobre el lecho quirúrgico (total: 56 Gy). El tratamiento sistémico se administró a criterio del oncólogo médico después de haber concluido la RTE.

## RESULTADOS

Tras la tumorectomía la AP describió en 15 casos bordes libres y en 9 bordes afectados. De estos últimos, se realizó una rerresección en 4 pacientes, quedando 3 con bordes libres y en un caso se decidió realizar una mastectomía simple al persistir varios márgenes afectados por carcinoma *in situ* tras la segunda resección. En total quedaron 18 pacientes con bordes libres y 5 con un borde afecto. La clasificación postquirúrgica fue de 17 casos pT1, 6 pT2 y 1 pTmic, 16 casos pN0, 5 pN1 y 3 pN2; en total 8 pacientes tenían ganglios afectados (33,3%). A los 39 días de media desde la cirugía (entre los 17-66 días de la aplicación) iniciaron radioterapia externa (RTE) sobre la mama con una dosis media de 46,83 Gy (rango de 40-56 Gy) según los bordes quirúrgicos (una paciente tuvo un infarto cerebral a los 40 Gy y se concluyó su tratamiento). Cuatro pacientes con 3 o más ganglios afectados recibieron radioterapia en área supraclavicular en campo directo hasta 46 Gy con fotones de 6 MV. Diez pacientes (41,6%) recibieron quimioterapia (QT), 4 con CMF y 6 con esquemas con adriamicina, por lo en que estas últimas se retrasó hasta concluir RTE. Ocho de ellas eran pN+ y otras 2 eran premenopáusicas con tumores mayores de 1 cm. Veinte pacientes (83,3%) recibieron tratamiento hormonal.

Con una media de seguimiento de 117 meses (86-132 meses) el control local fue del 100%, y una permanencia libre de enfermedad por parte de 23 de las 24 pacientes de nuestra serie. Una paciente con un carcinoma ductal infiltrante pT1b pN1, sufrió una recaída en fosa supraclavicular a los 9 meses, metástasis pulmonares y hepáticas a los 3 años y falleció 15 meses más tarde. En este caso la QT con adriamicina se inició a las 13 semanas de la cirugía. La supervivencia actuarial libre de enfermedad a 5 y 10 años es de 96%.

No aparecieron complicaciones relacionadas directamente con el implante ni retrasos ni problemas en la cicatrización. No hubo complicaciones severas. Las compli-

caciones tardías fueron grado 1-2: fibrosis en 11 pacientes, edema en 10, dolor en 9, linfedema en 5; estas complicaciones estuvieron más relacionadas con la cirugía y RTE que con la BTPO. La estética fue buena o excelente en 16 pacientes y regular en 7 (Fig. 3).



Fig. 3. Resultado estético a largo plazo.

## DISCUSIÓN

La irradiación del lecho quirúrgico tras una cirugía conservadora es esencial para reducir el número de recaídas locales (7,8). En los últimos años se está planteando la posibilidad de irradiar exclusivamente el lecho, sin irradiar el resto de la mama, en casos de muy bajo riesgo seleccionados (9). Hay dos estudios randomizados en marcha para demostrar su eficacia, comparando la braquiterapia intersticial con agujas, el globo hinchable y la radioterapia externa conformada para una irradiación parcial de la mama. Existen muchos medios para administrar una dosis elevada en el lecho, cada uno con sus ventajas e inconvenientes. Todos los sistemas de radioterapia externa irradian un volumen mayor y no pueden evitar irradiar la piel, que no es parte del volumen blanco. La técnica de braquiterapia con agujas o tubos plásticos es la que lleva utilizándose desde hace más años, como sobreimpresión después de radioterapia externa. Permite irradiar el lecho, pero al poder colocar los catéteres que se quiera, se puede irradiar un margen de seguridad, y es bien sabido que la probabilidad de recidiva es proporcional a la distancia del tumor (10). Los resultados en casos de riesgo normal (11) o alto riesgo (12) son muy satisfactorios, probablemente por la dosis elevada que permite administrar la braquiterapia.

En radioterapia externa, el pasar de una planificación tradicional basada en simulación convencional a planificación mediante TAC, ha obligado a aumentar los volúmenes de irradiación por la imprecisión del lecho (13). Las técnicas más modernas de radioterapia de intensidad modulada (IMRT) permiten ajustar la dosis con más pre-

cisión, aunque en algunos casos incrementan la dosis en pared costal o pulmón, pero tienen el mismo dilema de la localización del lecho (14).

Todos los sistemas de irradiación que se realizan en un segundo tiempo tienen el inconveniente de no poder localizar con exactitud el área que requiere ser irradiada. Parece lógico aprovechar el mismo acto quirúrgico de extirpación del tumor para realizar la irradiación (intraoperatoria) o el implante (perioperatorio). Los sistemas de irradiación intraoperatoria administran la radiación a cielo abierto, en el mismo acto quirúrgico, bien trasladando a la paciente a una unidad de radioterapia, bien utilizando sistemas móviles de radioterapia externa con electrones o rayos X de bajo kilovoltaje. Tienen el inconveniente de irradiar el tejido en sesión única a dosis alta, ya que se administra de una sola vez, y sin saber el resultado de la anatomía patológica y el estado de los márgenes, factores esenciales en la probabilidad de recaída. Los sistemas de irradiación perioperatoria suponen la colocación intraoperatoria de los aplicadores, pero la irradiación se efectúa en un segundo tiempo con el lecho cerrado. Eso permite fraccionar la dosis, con lo que se reduce el riesgo de complicaciones del tipo de la necrosis grasa debido a una dosis elevada.

El sistema del globo hinchable ha ganado muchos adeptos por la sencillez de colocación durante la extirpación del tumor, pero sus resultados son todavía a corto plazo y la dosimetría no siempre es adecuada, con riesgo de irradiar la piel a dosis elevada, lo que obliga a retirar un porcentaje de implantes sin tratar (15). Además, la dosis cae rápidamente y no abarca un volumen amplio como margen de seguridad.

La braquiterapia intersticial con catéteres, agujas o tubos plásticos se puede realizar también de forma perioperatoria. Tiene la ventaja de que asegura que se irradie el lecho y evita errores de localización (16,17). No existen demasiadas publicaciones sobre este tema, aunque es una técnica publicada hace más de 20 años (18). El grupo de la Universidad de Kansas ha publicado repetidamente sus resultados (19-22), actualizados en 1994 por Mansfield sobre 655 pacientes estadios I-II tratadas con braquiterapia de baja tasa, administrando 20 Gy al lecho tumoral de forma perioperatoria, seguido de RTE sobre la mama a las 2 semanas. El control local a 10 años para estadio I fue de 93% y para estadio II de 87% (23). Deo y cols. presentan su experiencia con 51 pacientes con implante perioperatorio seguido de RTE 45 Gy, sin fallos regionales con un seguimiento a 42 meses (24). Otros trabajos de irradiación parcial de la mama incluyen pacientes a las que se ha efectuado braquiterapia de forma perioperatoria, pero no se analizan separadamente (25-29). Tan sólo se confirma que es una técnica muy útil para evitar los errores de localización.

En la Fundación Instituto Valenciano de Oncología decidimos iniciar un estudio de sobreimpresión del lecho quirúrgico realizando un implante preoperatorio con agujas rígidas que se mantiene durante 48 horas, de modo que la paciente sigue luego su recuperación habitual tras

una cirugía conservadora. Se decidió una dosis igual para todas las pacientes, de 9,4 Gy con iridio 192 de alta tasa de dosis en 2 fracciones de 4,7 Gy, separadas 24 horas entre sí. El resultado definitivo de la AP que se tenía a los 7-10 días permitía decidir la dosis de RTE que requería el resto de la mama, de modo que si existía un borde afecto, se administraban 10 Gy más al lecho que si el borde era libre. El resultado a 10 años es excelente, pues no ha habido ninguna recaída, cuando sería esperable tener entre 2 y 3 recaídas en ese plazo según los resultados habituales de tratamiento conservador de mama. Es verdad que la supervivencia libre de enfermedad es superior a la esperada, lo que puede indicar un mejor pronóstico de este pequeño grupo de pacientes, posiblemente por las características tumorales (Tabla I), sin que pueda descartarse que el alcanzar un control local a largo plazo tenga relación con una mejor supervivencia global (30).

No ha habido retraso en la cicatrización ni complicaciones postquirúrgicas, pero sólo un 67% presentó resultados estéticos buenos/excelentes. Quizás tenga influencia en el resultado estético el uso de agujas rígidas, que pueden dificultar la aproximación de los bordes durante el acto quirúrgico. También hay que tener en cuenta que 5 pacientes se trataron con un borde afecto, lo que obligó a subir la dosis local, sin que ello haya empeorado el riesgo de recaída local.

Por otro lado, se presentó un conflicto con el inicio de QT en algunos casos con adenopatías positivas. Al comenzar el tratamiento adyuvante con la irradiación, el tratamiento sistémico se demoró para evitar la suma de efectos secundarios, especialmente a nivel cutáneo. En un caso el tiempo entre la cirugía y la QT fue excesivo y pudo influir en la evolución negativa de la enfermedad. Por este conflicto no se prosiguió con este esquema de tratamiento a pesar de los buenos resultados iniciales. Esta revisión a 10 años, aunque con una muestra pequeña, confirma que la técnica de braquiterapia peroperatoria aporta un beneficio que merece la pena ser explorado. Modificaciones en la técnica, como la instauración de la detección del ganglio centinela y la determinación de los márgenes tumorales en el quirófano, podrían ser de gran ayuda para seleccionar a las pacientes que se pueden beneficiar de esta técnica. Una selección previa de casos de bajo riesgo en los que probablemente la QT no sea requerida, evitaría el conflicto de la demora de este tratamiento sistémico.

Como conclusión diremos que la BTPO es un método idóneo de irradiación del lecho quirúrgico, produce unas tasas de control local excelentes, reduce el tiempo total de tratamiento y proporciona aceptables resultados cosméticos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up 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(16): 1233-41.
- Guedea F, Arribas L. Conferencia de consenso sobre la braquiterapia en cáncer de mama en estadios iniciales. *Rev Oncol* 2003; 5(7): 413-8.
- Shah NM, Wazer DE. The MammoSite balloon brachytherapy catheter for accelerated partial breast irradiation. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15(2): 100-7.
- Intra M, Luini A, Gatti G, Ciocca M, Gentilini OD, Viana AA, et al. Surgical technique of intraoperative radiation therapy with electrons (ELIOT) in breast cancer: a lesson learned by over 1000 procedures. *Surgery* 2006; 140(3): 467-71.
- Vaidya JS, Tobias JS, Baum M, Wenz F, Kraus-Tiefenbacher U, D'souza D, et al. TARGeted Intraoperative radiotherapy (TARGIT): an innovative approach to partial-breast irradiation. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15(2): 84-91.
- Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3259-65.
- Liljegrán G. Is postoperative radiotherapy after breast conserving surgery always mandatory? A review of randomised controlled trials. *Scand J Surg* 2002; 91(3): 251-4.
- Liljegrán G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabar L, Nordgren H, et al. 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 2000; 18(4): 942-3.
- Guinot JL, 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.
- Holland R, Connolly JL, Gelman R, Mravunac M, Hendriks JH, Verbeek AL, et al. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol* 1990; 8(1): 113-8.
- Beato I, Guinot JL, Arribas L, Aguayo M, Tortajada M, Carrascosa M, et al. Sobreimpresión en fracción única con braquiterapia intersticial de alta tasa en el tratamiento conservador del carcinoma de mama. *Clin Transl Oncol* 2005; 7: 404-8.
- Guinot JL, Roldan S, Maroñas M, Tortajada I, Carrascosa M, Chust ML, et al. Breast-conservative surgery with close or positive margins: can the breast be preserved with high-dose-rate brachytherapy boost? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(5): 1381-7.
- Uwini SA, Antonini N, Poortmans PM, Boersma L, Hurkmans C, Leer JW, et al. The influence of the use of CT-planning on the irradiated boost volume in breast conserving treatment. *Radiother Oncol* 2009 [Epub ahead of print].
- Reeder R, Carter DL, Howell K, Henkenberns P, Tallhamer M, Johnson T, et al. Predictors for clinical outcomes after accelerated partial breast intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(1): 92-7.
- Van Limbergen E, Weltens C. New trends in radiotherapy for breast cancer. *Curr Opin Oncol* 2006; 18(6): 555-62.
- Krishnan EC, Krishnan L, Cytaki EP, Woolf CD, Henry MM, Lin F, et al. Radiobiological advantages of an immediate interstitial boost dose in conservative treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18(2): 419-24.
- Seldmayer F, Rahim HB, Kogelnik HD, Menzel C, Merz F, Deutschmann H, et al. Quality assurance in breast cancer brachytherapy: geographic miss in the interstitial boost treatment of the tumor bed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34(5): 1133-9.
- McCormick B, Wesson MF, Cox L, Osborne MP, Petrek JA, Kinne DW. Iridium-192 implants for primary breast cancer: experience with placement at the time of wide local excision. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15(3): 745-8.
- Jewell WR, Krishnan L, Reddy EK, Thomas JH, Mansfield CM. Intraoperative implantation radiation therapy plus lumpectomy for carcinoma of the breast. *Arch Surg* 1987; 122(6): 687-90.
- Krishnan L, Jewell WR, Mansfield CM, Reddy EK, Thomas JH, Krishnan EC. Perioperative interstitial irradiation in the conservative management of early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13(11): 1661-5.
- Krishnan L, Mansfield CM, Jewell WR, Reddy EK, Thomas JH, Krishnan EC. Breast conservation treatment with perioperative interstitial irradiation. *Am J Clin Oncol* 1987; 10(5): 383-6.

22. Mansfield CM. Intraoperative Ir-192 implantation for early breast cancer. Techniques and results. *Cancer* 1990; 66(1): 1-5.
23. Mansfield CM, Komarnicky LT, Schwartz GF, Rosenberg AL, Krishnan L, Jewell WR, et al. Perioperative implantation of iridium-192 as the boost technique for stage I and II breast cancer: results of a 10-year study of 655 patients. *Radiology* 1994; 192(1): 33-6.
24. Deo SS, Mohanti BK, Shukla NK, Chawla S, Raina V, Julka PK, et al. Attitudes and treatment outcome of breast conservation therapy for stage I & II breast cancer using perioperative iridium-192 implant boost to the tumour bed. *Australas Radiol* 2001; 45(1): 35-8.
25. Perera F, Engel J, Holliday R, Scott L, Girotti M, Girvan D, et al. Local resection and brachytherapy confined to the lumpectomy site for early breast cancer: a pilot study. *J Surg Oncol* 1997; 65(4): 263-7.
26. Aristei C, Palumbo I, Cucciarelli F, Cavalli A, Tarducci R, Raymond C, et al. Partial breast irradiation with interstitial high-dose-rate brachytherapy in early breast cancer: results of a phase II prospective study. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(2): 144-50.
27. Lawenda BD, Taghian AG, Kachnic LA, Hamdi H, Smith BL, Gadd MA, et al. Dose-volume analysis of radiotherapy for T1N0 invasive breast cancer treated by local excision and partial breast irradiation by low-dose-rate interstitial implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(3): 671-80.
28. Wazer DE, Berle L, Graham R, Chung M, Rothschild J, Graves T, et al. Preliminary results of a phase I/II study of HDR brachytherapy alone for T1/T2 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(4): 889-97.
29. Vicini FA, Dhen PY, Fraile M, Gustafson GS, Edmundson GK, Jaffray DA, et al. Low-dose-rate brachytherapy as the 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(2): 301-10.
30. De Bock GH, Putter H, Bonnema J, van der Hage JA, Bartelink H, van de Velde CJ. The impact of loco-regional recurrences on metastatic progression in early-stage breast cancer: a multistate model. *Breast Cancer Res Treat* 2009 [Epub ahead of print].

