



Revista de Senología y Patología Mamaria

www.elsevier.es/senologia



ORIGINAL

Análisis monoinstitucional del impacto en control local de la braquiterapia intersticial de alta tasa en fracción única de 7 Gy



CrossMark

Ángela Triñanes^{a,*}, Alba González^a, Roberto Chillón^b, Pilar Marcos^a,
María Luisa López^a, María Paz Pérez^c, Víctor Muñoz^a, Manuel Salgado^d y Julio Vázquez^d

^a Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Meixoeiro, Vigo, Pontevedra, España

^b Servicio de Urgencias, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI), Vigo, España

^c Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo, Asturias, España

^d Servicio de Radiofísica, Hospital Meixoeiro, Vigo, Pontevedra, España

Recibido el 18 de octubre de 2015; aceptado el 13 de abril de 2016

Disponible en Internet el 6 de mayo de 2016

PALABRAS CLAVE

Braquiterapia;
Ir-192;
Intersticial;
Alta tasa;
Sobreimpresión;
Cáncer de mama

Resumen

Objetivo: Evaluar el impacto de la sobreimpresión con fracción única de braquiterapia de alta tasa en estadios iniciales del cáncer de mama en términos de control local, supervivencia global y toxicidad.

Pacientes y métodos: Tras un tratamiento conservador, 137 pacientes, con una edad media de 57 años, recibieron sobreimpresión con braquiterapia de alta tasa en fracción única de 7 Gy entre enero de 2002 y diciembre de 2012. Recibieron quimioterapia el 70% y hormonoterapia el 67%.

Resultados: Con un seguimiento medio de casi 8 años, la supervivencia global a los 5 y 10 años fue de 89,5 y 87,7%, respectivamente, con una supervivencia libre de recaída local a los 5 años del 99,3%. Los factores favorecedores de recaída local fueron el tamaño tumoral, la presencia de carcinoma in situ, un margen próximo y un grado III. La toxicidad aguda fue poco frecuente y de rápida resolución. La fibrosis moderada fue el efecto secundario tardío predominante.

Conclusiones: La sobreimpresión con braquiterapia intersticial en fracción única de 7 Gy en estadios iniciales del cáncer de mama es una técnica bien tolerada, con toxicidades tardías aceptables, que permite un excelente control local tumoral acortando el tiempo de tratamiento.

© 2016 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: angie_arqo@yahoo.es (Á. Triñanes).

KEYWORDS

Brachytherapy;
Ir-192;
Interstitial;
High-dose rate;
Boost;
Breast cancer

A single-institution analysis of the effect on local control of high-dose rate brachytherapy boost in a single 7 Gy fraction

Abstract

Objective: To evaluate the impact of single fraction boost high-dose rate brachytherapy for breast cancer in early stages in terms of local control, overall survival and toxicity.

Patients and methods: After conservative treatment 137 patients, mean age was 57 years, received high-dose rate brachytherapy boost in only fraction of 7 Gy between January 2002 and December 2012. Chemotherapy was used in 70% of the patients and hormone treatment in 67%.

Results: At a mean follow-up 90 months, at 5 and 10 years the overall survival was 89.5 and 87.7%, respectively, and local recurrence free survival was 99.3% at 5 years. The risk factors for local recurrence were tumor size, carcinoma in situ, involved margins and grade III. Acute toxicity was rare and rapid resolution. Moderate fibrosis was the most common late effect.

Conclusions: High-dose rate brachytherapy boost in only fraction of 7 Gy to the tumour bed in early stage breast cancer is well tolerated with long term acceptable toxicities and improved local tumor control with a short duration of treatment.

© 2016 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Pese a la elevada incidencia del cáncer de mama en nuestra sociedad, la mortalidad en los últimos años ha descendido, acercando la enfermedad más al terreno de la cronicidad, entre otras razones gracias a un diagnóstico más temprano y a la efectividad de los tratamientos complementarios.

En el campo de la Oncología Radioterápica se han producido grandes avances al incorporar técnicas optimizadas y tecnología sofisticada con el fin de conseguir una mayor curación con la menor toxicidad posible.

Con base en estas mejoras técnicas y en el descubrimiento de nuevos conceptos y modelos radiobiológicos, los resultados en cuanto a control local y supervivencia libre de enfermedad obtenidos con cirugía conservadora seguida de radioterapia son comparables a los conseguidos con mastectomía en los estadios iniciales (I, II) del cáncer de mama^{1,2}.

Son muchos los estudios que han demostrado que el control local de la enfermedad es dependiente de la dosis, por lo que la sobreimpresión del lecho tumoral con electrones^{3,4} o braquiterapia⁵ tras administrar 50 Gy de forma homogénea a toda la glándula mamaria disminuye el riesgo de recidiva cuando se añan factores considerados de riesgo para fracaso local⁶⁻⁸.

La braquiterapia intersticial de alta tasa^{9,10} es una técnica sencilla que consigue un excelente control local de la enfermedad reduciendo el tiempo total de tratamiento. Consiste en la colocación de fuentes radioactivas mediante agujas vectoras, directamente en el seno o lecho tumoral, para administrar una dosis alta de radiación a un volumen concreto con un alto gradiente de dosis en los tejidos circundantes.

En este estudio evaluaremos la eficacia de una única fracción de braquiterapia intersticial de alta tasa como sobreimpresión tras tratamiento conservador en estadios precoces del cáncer de mama, en términos de control local, supervivencia global y toxicidad a corto-largo plazo.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama estadio I/II, que tras cirugía conservadora y radioterapia externa recibieron sobreimpresión del lecho quirúrgico con braquiterapia intersticial de alta tasa (Ir-192) entre enero de 2002 y diciembre de 2012.

Pasado un período mínimo de 4 semanas desde la cirugía, todas las pacientes recibieron radioterapia externa, mediante simulación virtual y planificación 3D, sobre toda la glándula mamaria mediante haces externos de fotones de energías de 6 y 15 MV procedentes de un acelerador lineal. La dosis total administrada fue de 50-50,4 Gy en fracciones de 1,8-2 Gy, una sesión al día, 5 días a la semana, cumpliendo todos los criterios de restricción dosimétricos prescritos de acuerdo con los criterios QUANTEC¹¹.

El procedimiento de braquiterapia se realizó entre la primera y la tercera semana tras finalizar el tratamiento con radioterapia externa (el tiempo medio son 15 días). Después de localizar por palpación y/o ecografía el lecho quirúrgico, se procedió a la inserción con anestesia local de las agujas vectoras rígidas (en la mayoría de los casos en número de 7), que serán dispuestas en paralelo, equidistantes y formando un triángulo (utilizando 1-3 planos), con fijación externa mediante template y puente metálico (figs. 1 y 2).

Se administró una única fracción de 7 Gy a la isodosis del 85%, siguiendo el cálculo dosimétrico del Sistema de París.

La duración del procedimiento fue de unas 3-4 h, siendo de escasos minutos el tiempo de irradiación. Tras la finalización del mismo, se retiran los implantes y la paciente permanece en observación un corto período de tiempo, tras el cual es dada de alta con vigilancia ambulatoria.

Los criterios de inclusión para la realización de la braquiterapia de mama fueron: tamaño tumoral menor de 5 cm, histología infiltrante, suficiente volumen mamario (el implante de braquiterapia no debe ocupar más de un tercio

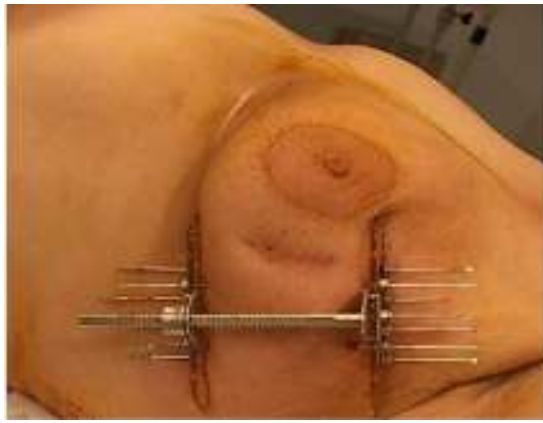


Figura 1 Implante con 7 agujas paralelas en 2 planos, con template y puente.



Figura 2 Fijación de los catéteres a la piel con botones plásticos y conexión al MicroSelectron HDR para empezar la irradiación.

del volumen mamario), separación entre el lecho quirúrgico y el reborde costal de más de 2 cm y separación entre el lecho quirúrgico y la piel de más de 1 cm.

En cuanto a los criterios de exclusión, fueron la histología no infiltrante, la multicentricidad, la escasez de tejido mamario y alteraciones graves de la coagulación y/o la agregación.

Dicha técnica fue realizada con un equipo de braquiterapia HDR con 18 canales, una actividad de 396 GBq e Ir-192 como radionucleido (MicroSelectron; Nucletrón) (fig. 3).

Durante el tratamiento con radioterapia externa, las pacientes fueron examinadas al menos una vez a la semana por el facultativo responsable para evaluar los posibles efectos adversos agudos, y tras completar la braquiterapia, fueron evaluadas de forma periódica/conjunta por todos los servicios implicados. La toxicidad crónica fue clasificada de acuerdo por los criterios publicados por RTOG/EORTC¹².

El periodo de seguimiento considerado en el estudio fue la diferencia en meses desde la realización del implante de braquiterapia hasta la valoración en la última consulta, y el intervalo libre de enfermedad, la diferencia en meses desde la realización del implante hasta la confirmación de la recaída (local y/o a distancia).



Figura 3 Equipo de braquiterapia: MicroSelectron HDR y contenedor de urgencia.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS. La asociación entre 2 variables categóricas para poder evaluar posibles factores pronósticos de recaída local (RL) fue calculada utilizando el test Chi-cuadrado de Pearson. Una $p < 0,05$ fue considerada estadísticamente significativa. El estudio de supervivencia (supervivencia global, supervivencia por causa específica) fue realizado utilizando el método de Kaplan-Meier.

Resultados

Se incluyeron un total de 138 pacientes. Las características de estas se describen en la [tabla 1](#). El seguimiento medio del estudio fue de $90,2 \pm 30,1$ meses (rango 1,2-133,9).

Durante el periodo de estudio fallecieron 16 pacientes, 8 por su enfermedad oncológica de base 8 (50%) y las restantes por causas externas diversas (neoplasia de páncreas, shock séptico, infarto agudo de miocardio, neoplasia de ovario, accidente de tráfico y otras no registradas). La supervivencia global a los 5 y 10 años fue del 89,5 y 87,7%, respectivamente.

En 17 (12,4%) se objetivó recaída de la enfermedad, una paciente a nivel local y 16 a distancia (en 3 de ellas se confirmó al mismo tiempo RL). Ninguna paciente presentó recaída ganglionar. La supervivencia libre de RL y la supervivencia libre de recaída a distancia fueron del 99,3 y 95,6% a los 5 años y del 99,3 y 94,1% a los 10 años, respectivamente.

Se realizó un análisis univariante de los factores de riesgo teóricos para RL y recaída a distancia ([tabla 2](#)).

Se objetivó un mayor fracaso local en tumores T2 (10; 27%) y ante la presencia de carcinoma in situ extenso (18; 28,1%). Solo 6 (0,06%) T1 recurrieron localmente.

Se observó una mayor RL en tumores de alto grado histológico, aunque no se pudo demostrar una relación estadísticamente significativa: 1 (3%) en grado I, 7 (11,9%) en grado II, 8 (19%) en grado III.

Los márgenes quirúrgicos estaban afectados en 36 (26,3%) pacientes (afectación focal, extensa o proximidad inferior a 2 mm), próximos en 70 (51,1%; a más de 2 mm pero a menos de 1 cm) y libres en 31 (22,6%; a más de 1 cm de distancia).

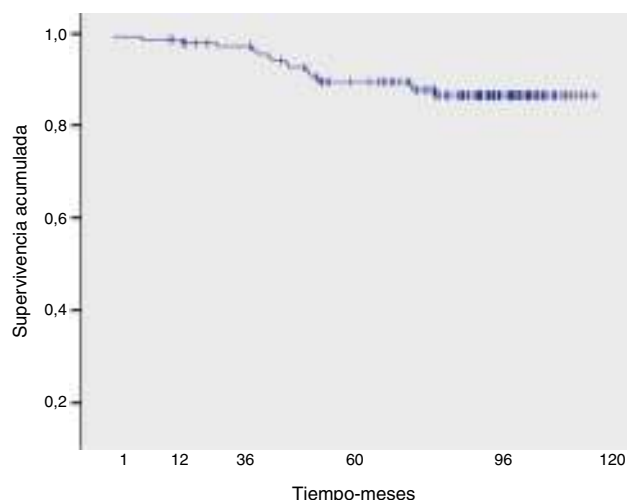
Se objetivó recaída de la enfermedad en 2 (5,5%) pacientes con margen afecto (en una de ellas con RL, en la otra

Tabla 1 Características de las pacientes

Características	n (%)
Pacientes, n	137
Seguimiento medio (rango)	90,2 (1,2-133,9)
Edad (años)	
Media (rango)	57,26 (27-83)
≤ 40	10 (7,3)
40-50	25 (18,2)
≥ 50	102 (74,5)
Estadio patológico (TNM)	
Tamaño tumoral	
pT1	100 (73)
pT2	37 (27)
Estado ganglionar	
pN0	101 (73,7)
pN1	24 (17,6)
pN2	11 (8)
pN3	1 (0,7)
Histología tumoral	
Ductal infiltrante	111 (81)
Lobulillar infiltrante	11 (8)
Otros	15 (11)
Localización de la lesión	
Cuadrante superior externo	73 (53,3)
Cuadrante inferior externo	13 (9,5)
Unión cuadrantes superiores	20 (14,6)
Otras	31 (22,6)
Componente intraductal	
No	52 (38)
Sí (< 25%)	21 (15,3)
Sí (> 25%)	64 (46,7)
Grado	
I	36 (26,3)
II	59 (43)
III	42 (30,7)
Invasión linfovascular	
Sí	34 (24,8)
No	103 (75,2)
Márgenes de resección	
Afectos (hasta 2 mm)	36 (26,3)
Próximos (> 2 mm- < 1 cm)	70 (51,1)
Libres (≥ 1 cm)	31 (22,6)
Quimioterapia	
Sí	96 (70,1)
No	41 (29,9)
Hormonoterapia	
Sí	92 (67,2)
No	45 (32,8)

con RL y a distancia) y en 2 (2,9%) pacientes con margen próximo (ambas con recaída a distancia).

De las pacientes que recibieron quimioterapia, 6 (6,3%) sufrieron recaída de la enfermedad. De las pacientes que no la recibieron, se constató recaída en una de ellas.

**Figura 4** Función de supervivencia. Intervalo de confianza al 95% 117,5-127,8.

De las 4 pacientes que presentaron recaída de la enfermedad a nivel local, en 3 de ellas se constató también recaída a distancia (simultánea o de manera consecutiva).

No se encontró ninguna asociación significativa entre el control local y la edad, los receptores hormonales o la invasión linfovascular.

En cuanto a la toxicidad secundaria al tratamiento, consideramos toxicidad aguda la que aparece durante este y hasta los 6 primeros meses de la finalización, y toxicidad tardía la que puede aparecer a partir de los 6 meses desde que finaliza el tratamiento radioterápico.

En relación con la toxicidad aguda, 121 pacientes presentaron radiodermatitis (grado III en 9 pacientes) que no requirió la suspensión del tratamiento y 3 pacientes presentaron mastitis (resuelta con medicación antibiótica y analgésica por vía oral). No se recogió ningún evento de neumonitis aguda.

En relación con la toxicidad tardía, 45 pacientes presentaron fibrosis mamaria (grado III en 8 pacientes) y 5, telangiectasias. No se objetivó ningún caso de neumonitis crónica, necrosis cutánea, evento cardiológico ni fractura costal. La supervivencia global a los 5 y 10 años fue del 89,5 y 87,7%, respectivamente (fig. 4).

Discusión

En las últimas décadas se ha aceptado el tratamiento conservador como «gold standard» en el manejo del cáncer de mama en estadio inicial, demostrando que la radioterapia adyuvante juega un papel indispensable en el control local de la enfermedad.

Alrededor del 70-80% de las RL tienen lugar en el lecho tumoral o en su proximidad, por lo que muchos estudios avalan que una sobreimpresión del mismo mediante electrones^{3,4} o braquiterapia⁵ disminuye más el riesgo de recaída ipsilateral.

Una serie de braquiterapia de alta tasa presentada por Hammer et al.¹³ en la que se administraba una dosis única de 10 Gy mostró un fracaso local a los 5 años del 3,5%.

Tabla 2 Análisis univariante de los factores pronósticos

Factor riesgo	Recaídas/pacientes (no RL-no metástasis)	RL	Metástasis
<i>Tamaño tumoral</i>		$p < 0,05$	$p < 0,05$
T1	7/100 (1-2)		
T2	10/37 (3-14)		
<i>Carcinoma in situ</i>		$p = 0,0001$	
No	3/52 (0-4)		
Sí (< 25%)	6/21 (2-3)		
Sí (> 25%)	8/64 (2-9)		
<i>Márgenes de resección</i>		$p < 0,05$	$p < 0,05$
≤ 2mm	12/36 (3-11)		
2-10 mm	2/70 (1-3)		
> 10 mm	3/31 (0-2)		
<i>Grado histológico</i>		$p > 0,05$	
G1	1/36 (1-3)		
G2	7/59 (1-7)		
G3	9/42 (2-6)		
<i>Presencia de recaída local (RL)</i>			$p < 0,05$

En nuestro estudio, la RL a 5 y 10 años es comparable a la de otras series^{10,14,15}. Analizamos los factores pronósticos de RL más importantes descritos en la literatura, tales como la edad, la proximidad de los márgenes de resección quirúrgica, la presencia de carcinoma in situ, la invasión linfovascular y el grado histológico.

Hay estudios en los que la edad es un factor de mal pronóstico, como el de Ryoo et al.¹⁶, en el que el 16% de las pacientes menores de 40 años presentaron RL y solo un 5% de las mayores de 40 años. Otros autores, sin embargo, no han encontrado relaciones significativas, como ocurre en nuestro estudio.

Un mayor tamaño tumoral aumenta el riesgo de RL según varios estudios^{3,13,17} incluido el nuestro, aunque en otros^{10,18} no sea significativo.

La proximidad de los márgenes quirúrgicos al lecho tumoral es también para algunos autores el factor pronóstico más importante para RL y/o a distancia, pero es importante conocer la definición de márgenes para cada uno. Para unos autores se considera libre si está a más de 1 cm¹⁹, mientras que para otros debe estar a más de 5 mm¹⁶ y para otros no deben existir células tumorales³. En nuestro estudio consideramos afectados los márgenes situados hasta 2 mm (la afectación focal fue menor del 30%, la mayoría presentaban márgenes a 1-2 mm), próximos de 2-5 mm y libres cuando están a más de 1 cm. Hay estudios que recomiendan administrar sobreimpresión y no una reintervención²⁰, mientras que otros plantean que una segunda cirugía es la mejor opción¹⁷.

Voogd et al.⁷ encontraron un aumento de la RL en márgenes afectados. El Ensayo Budapest²¹ mostró un fallo local a los 5 años de un 8,2% para libres, un 30% para inferiores a 2 mm y un 34,7% para márgenes afectados. Sin embargo, en otros estudios no se encontraban diferencias significativas¹⁰.

El impacto del grado histológico en la RL ha sido estudiado en numerosos estudios^{3,6}, al igual que la invasión linfovascular^{22,23} con y sin significación estadística.

La presencia de carcinoma in situ en nuestra serie es un factor de riesgo de RL, al igual que lo considerado en otras⁵.

En relación con la dosis total de braquiterapia, hay muchos estudios que atribuyen un aumento del control local a una mayor dosis, así como peores resultados estéticos²⁴. Las dosis varían de 7 Gy con alta tasa en fracción única²⁵ a 15 Gy en varias fracciones²⁶.

En nuestro centro, hasta el año 2012, tras irradiar toda la glándula mamaria con 50 Gy, se decidió administrar braquiterapia de alta tasa sobre el lecho tumoral en fracción única de 7 Gy (equivalente a 10 Gy con electrones) para evitar en la medida de lo posible importantes complicaciones tardías. Con los buenos resultados obtenidos en cuanto a control local y toxicidades tardías, podemos considerarla una buena técnica y una buena alternativa a la sobreimpresión con electrones.

En conclusión, de todos los factores analizados en el estudio, alcanzan significación estadística para la aparición de RL el tamaño tumoral, el componente in situ extenso, el estado de los márgenes quirúrgicos y el grado histológico, y para recaída a distancia, el tamaño tumoral y la RL.

Las toxicidades aguda y tardía objetivadas son poco frecuentes y de fácil manejo clínico, lo que facilita el cumplimiento terapéutico y permite cumplir los tiempos previstos de realización del mismo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores quieren mostrar su gratitud a la Unidad de Apoyo a la Investigación del Hospital Meixoeiro (Vigo), en particular a Manuela Fontanillo y Ángel Salgado, así como agradecer especialmente el apoyo otorgado por la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria.

Bibliografía

1. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *N Engl J Med*. 1995;333:1444-55.
2. Morris AD, Morris RD, Wilson JF, White J, Steinberg S, Okunieff P, et al. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: A meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am*. 1997;3:6-12.
3. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiot JM, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: Results of a randomised clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol*. 1997;15:963-8.
4. Livi L, Borghesi S, Saieva C, Fambrini M, Lannalfi A, Greto D, et al. Benefit of radiation boost after whole-breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75:1029-34.
5. Bartelink H, Horiot JC, 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.
6. Antonini N, Jones H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol*. 2007;82:265-71.
7. Voogd AC, Nielsen M, Petersen JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence of breast conserving therapy or mastectomy for stage I or II breast cancer: Pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol*. 2001;19:1688-97.
8. Maingon P, Chapet O, Barillot I, Romestaing P. To boost the tumor bed: The age of reason. *Cancer Radiother*. 2004;8:33-8.
9. López Carrizosa C, Samper Ots, Vallejo Ocaña C, Rodríguez Pérez A, Saez Garrido J de D, Delgado Pérez JM. Early stage breast cancer conserving treatment: High dose rate brachytherapy boost to the tumor bed. *Clin Transl Oncol*. 2005;7:344-50.
10. Hennequin C, Durdax C, Espie M, Balla-Mekias S, Housset N, Marty M, et al. High-dose-rate brachytherapy for early breast cancer: An ambulatory technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45:85-90.
11. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76 3 Suppl:S3-9.
12. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31:1341-6.
13. Hammer J, Seewald DH, Track C, Zoidl JP, Labeck W. Breast cancer: Primary treatment with external beam radiation therapy and high-dose-rate iridium implantation. *Radiology*. 1994;193:573-7.
14. Guinot JL, Santos M, Moreno A, López Camps F, Jiménez-Jiménez E, Soler P, et al. Mejora en el control local en mujeres jóvenes con cáncer de mama precoz añadiendo una sola fracción de braquiterapia de alta tasa de dosis. *Rev Senol Patol Mamar*. 2014;27:4-9.
15. Rodríguez Pérez A, Samper Ots PM, López Carrizosa MC, Pérez-Regadera Gómez JF, Zapatero Ortuño J, Sáez Garrido JD, et al. Early stage breast cancer conservative treatment: High dose rate brachytherapy boost in a single fraction to the tumour bed. *Clin Transl Oncol*. 2012;14:362-8.
16. Ryoo MC, Kagan AR, Wollin M, Tome MA, Tedeschi MA, Rao AR, et al. Prognostic factors for recurrence and cosmesis in 393 patients radiation therapy for early mammary carcinoma. *Radiology*. 1989;17:555-9.
17. Livi L, Paiar F, Saieva C, Scoccianti S, Dicosmo D, Borghesi S, et al. Survival and breast relapse in 3834 patients with T1-T2 breast cancer after conserving surgery and adjuvant treatment. *Radiother Oncol*. 2007;82:287-93.
18. Mansfield CM, Kormanicky LT, Schwartz GF, Rosenberg AL, Krishnan L, Jewell WR, et al. Ten years results in 1070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy. *Cancer*. 1995;75:2328-36.
19. Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer: EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1992;11:15-8.
20. Graham P, Fourquet A. Placing the boost in breast conservation radiotherapy: A review of the role, indication and techniques for breast boost radiotherapy. *Clin Oncol*. 2006;18:210-9.
21. Polgar C, Fodor J, Orosz Z, Major T, Takácsi-Nagy Z, Mangel LC, et al. Electron and high-dose-rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer first results of the randomized Budapest boost trial. *Strahlenther Onkol*. 2002;178:615-23.
22. Moreno F, Guedea F, Lopez Y, Ferrer F, Gutierrez C, Petriz L, et al. External beam irradiation plus (192)Ir implant after breast-preserving surgery in women with early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48:757-65.
23. Ulutin HC, Ash D, Dodwell D. Brachytherapy boost to the tumour bed in high risk patients after limited surgery for breast cancer. *Clin Oncol*. 2003;15:156-9.
24. Resch A, Potter R, van Limbergen E, Biber E, Klein T, Fellner C, et al. Long-term results (10 years) of intensive breast conserving therapy including a high-dose and large-volume interstitial brachytherapy boost (LDR/HDR) for T1/T2 breast cancer. *Radiother Oncol*. 2002;63:47-58.
25. Beato Tortajada I, Guinot Rodríguez JL, Arribas Alpuente L, Aquallo Martos M, Carrascosa Pérez M, Tortajada Azcutia 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.
26. Manning MA, Arthur DW, Schmidt-Ullrich RK, Arnfield MR, Amir C, Zwicker RD. Interstitial high-dose-rate brachytherapy boost: The feasibility and cosmetic outcome of a fractionated outpatient delivery scheme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48:1301-6.