

Uso da radioterapia intra-operatória (IORT) como protocolo de investigação no tratamento do câncer de mama inicial: resultados parciais do Hospital Israelita Albert Einstein

An investigational protocol of intraoperative radiotherapy in the treatment of early-stage breast cancer: partial results from the Hospital Israelita Albert Einstein

Silvio Eduardo Bromberg¹, Maria Augusta Bernardini², Antonio Luis Frasson³, Jairo Wagner⁴, Filadelfico Venco⁵, Rodrigo Hanriot⁶, Artur Katz⁷, Sergio Simon⁸

RESUMO

Objetivo: Descrever e avaliar a experiência inicial do uso da radioterapia intra-operatória no tratamento do câncer de mama inicial no Hospital Israelita Albert Einstein. **Métodos:** Foram estudadas 22 pacientes com carcinoma de mama invasivo, idade ≥ 45 anos, tumor $\leq 2,5$ cm e axila clinicamente negativa à avaliação intra-operatória, submetidas à cirurgia conservadora com exérese do linfonodo sentinela e radioterapia intra-operatória. As pacientes foram avaliadas quanto às características clínicas, anatomopatológicas e técnicas da radioterapia intra-operatória. **Resultados:** A média de idade das pacientes foi de 60,4 anos, sendo 90,9% pós-menopausadas. O diâmetro tumoral médio foi 1,5 cm, sendo 81% dos tumores do tipo ductal invasivo. Em 89% os receptores estrogênicos e/ou progestagênicos foram positivos e o Her-2/Neu foi negativo. O estadiamento clínico das pacientes era I em 86,4%. O linfonodo sentinela estava livre de neoplasia em 81,8%. A dose de radiação foi de 21 Gy em todas as pacientes, com tempo médio de irradiação de 9,65 minutos, tempo médio de cirurgia de 234 minutos e profundidade média de tecido irradiado de 1,72 cm. **Conclusão:** Nossos dados iniciais são semelhantes aos da literatura, demonstrando que a radioterapia intra-operatória é uma técnica factível em nosso meio, segura e com potencial equivalente à radioterapia externa convencional, com benefícios radiobiológicos, técnicos, clínicos, psicológicos e econômicos.

Descritores: Neoplasias mamárias/cirurgia; Neoplasias mamárias/radioterapia

ABSTRACT

Objective: To describe and assess the experience of the Hospital Albert Einstein on the treatment of early-stage breast cancer with

intraoperative radiotherapy. **Methods:** Twenty-two patients with invasive breast cancer, older than 45 years, with tumors ≤ 2.5 cm and with clinically normal axillary lymph nodes at intraoperative evaluation, who underwent quadrantectomy with sentinel lymph node biopsy and intraoperative radiotherapy. Clinical characteristics, histological findings and intraoperative radiotherapy technique were assessed. **Results:** The mean age of patients was 60.4 years and 90.9% of them were post-menopausal. Mean tumor diameter was 1.5 cm, with 81% being of the invasive ductal type; 89% were hormonal receptor positive and Her-2/Neu negative. Clinical stage I was found in 86.4%. Sentinel lymph node was negative in 81.8%. The radiation dose was 21 Gy in all patients, with a mean radiation time of 9.65 minutes, mean surgery time of 234 minutes and mean depth of breast tissue irradiated of 1.72 cm. **Conclusion:** Our preliminary results are similar to those of the literature, demonstrating that intraoperative radiotherapy is a feasible technique in our setting, safe and equivalent to conventional external beam radiotherapy, with potential radiobiological, technical, clinical, psychosocial and economic advantages.

Keywords: Breast malignancies/surgery; Breast malignancies/radiotherapy

INTRODUÇÃO

O tratamento do câncer de mama inicial vem se tornando, com o passar dos anos, cada vez mais conservador, incluindo as cirurgias mamárias conservadoras (quadrantectomia, setorectomia e tumorectomia) e o estadiamento axilar por meio da biópsia do linfonodo sentinela (LS), proporcionando benefícios no aspecto

Trabalho realizado no Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

¹ Mastologista, Doutor em Cirurgia, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

² Médica, Departamento de Oncologia, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

³ Médico, Departamento de Oncologia, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Médico, Departamento de Medicina Nuclear, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Coordenador do Departamento de Patologia Cirúrgica, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

⁶ Médico, Departamento de Radioterapia, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

⁷ Médico, Departamento Oncologia, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

⁸ Médico, Departamento de Oncologia, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Silvio Eduardo Bromberg – Rua Monte Alegre, 212, ap. 42 – Perdizes – CEP 05014-000 – São Paulo (SP), Brasil – Tel.: 11 3865-0056 – e-mail: sbromberg@giro.com.br

Não existem conflitos de interesses dos autores que possam ter alterado os resultados obtidos no estudo.

Data de submissão: 7/8/2006 – Data de aceite: 19/3/2007

cosmético e na melhora da qualidade de vida das pacientes pela redução do risco de edema importante do membro superior ipsilateral, associado à linfadenectomia axilar tradicional.

Os resultados em termos de curabilidade também se mostraram semelhantes aos obtidos com o tratamento cirúrgico radical, entretanto, havendo necessidade da associação do tratamento irradiante externo por quatro a seis semanas à cirurgia conservadora mamária para atingir tais resultados⁽¹⁻⁴⁾.

No seguimento das pacientes submetidas à cirurgia conservadora e radioterapia, observou-se que 65% a 100% das recidivas tumorais locais ocorrem em regiões adjacentes ao sítio de ressecção segmentar prévia, e apenas uma minoria dos casos apresenta recidiva em outros quadrantes mamários. Desse modo, acredita-se que uma irradiação mamária parcial possa ter resultados equivalentes à irradiação externa total nos casos de cirurgia conservadora da mama, com os benefícios de ser uma dose única, com menor custo e menores efeitos colaterais^(1,4-5). Foram realizadas várias experiências e estudos com modalidades de irradiação parcial de mama, como braquiterapia de baixa ou alta taxa de dose, irradiação externa localizada em regime de hipo ou hiperfracionamento, todas com intenção de minimizar o tempo total do tratamento irradiante, ao mesmo tempo em que se propunha manter os índices históricos de recidiva local associados a uma irradiação externa convencional. Estes modelos de tratamento parcial estão em avaliação em um *trial* fase III em colaboração conjunta do *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) e o *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG), protocolo codificado como NSABP B-39/RTOG 0413⁽⁶⁻⁷⁾.

A radioterapia intra-operatória (IORT) com elétrons em dose única foi estudada para sua dose radiobioequivalente ao tratamento irradiante externo convencional, conforme modelos teóricos de complicações agudas e tardias para cada tecido (nominalmente efeito ou relação alfa/beta – α/β), e apresenta-se hoje como uma opção terapêutica em investigação, com estudos de fase I e II já comprovando sua segurança no uso para tratamento de câncer de mama, porém ainda com poucos dados na literatura comparando os resultados da radioterapia externa com a IORT⁽⁸⁻⁹⁾.

Atualmente Orecchia e Veronesi estão conduzindo em Milão estudo fase III comparando IORT em dose única com radioterapia externa convencional, conforme dados parciais já publicados⁽⁹⁾.

O objetivo primário do presente estudo é descrever e avaliar a experiência inicial da implantação e aplicação da IORT no tratamento do câncer de mama inicial no Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), e secundário avaliar os resultados iniciais de curto prazo.

MÉTODOS

Foram selecionadas 22 pacientes com diagnóstico de câncer de mama invasivo unicêntrico, apresentando tumores com diâmetro clinicamente menor ou igual a 2,5 centímetros, estadiamento clínico axilar negativo e idade superior ou igual a 45 anos, peri ou pós-menopausadas.

Todas as pacientes foram submetidas a exame clínico, exames de rotina pré-operatórios, exames de estadiamento clínico sistêmico quando pertinente e exames de imagem das mamas que compreendiam: palpação, mamografia e ultra-sonografia habitualmente e ressonância magnética das mamas e PET-TC quando julgados apropriados.

Foram excluídas do estudo pacientes com tumores multicêntricos avaliados pelos métodos de diagnóstico mencionados anteriormente, bem como os confirmados no intra-operatório, tumores que no intra-operatório apresentavam-se maiores que 2,5 cm de diâmetro, pacientes com componente intraductal extenso (por definição acima de 20% do volume tumoral), neoplasias metastáticas de outros sítios, doenças do colágeno em atividade (lúpus eritematoso, escleroderma, dermatomiosite), presença de comorbidades com expectativa de vida inferior a dois anos e pacientes que apresentavam axila comprometida macroscopicamente à cirurgia em mais do que um linfonodo sentinela.

Foi realizado o tratamento cirúrgico conservador convencional, com ressecção tumoral apresentando margens finais livres e exérese do linfonodo sentinela (LS), com avaliação anatomopatológica intra-operatória das margens e do LS. Havia a necessidade de ressecção de todas as microcalcificações eventualmente identificadas na mamografia de diagnóstico, com confirmação durante o procedimento cirúrgico e antes da irradiação em dose única.

Após a realização da cirurgia, foi colocado um disco de chumbo sobre a musculatura peitoral e abaixo da área de parênquima ressecado e então foi suturado o tecido glandular circunjacente a essa área sobre o disco (figura 1). A paciente era então encaminhada à sala de radioterapia, posicionado o colimador com medida e ângulo adequados a cada caso, sendo o diâmetro mínimo de 45 mm (considerando o raio teórico de risco para recidiva de 2 cm do leito tumoral), e realizada a radioterapia com acelerador linear de elétrons, administrando-se dose única de 21 Gy, prescrita entre 90% e 100% da curva de isodose, calculada pela profundidade e com tabela dosimétrica apropriada para o acelerador linear utilizado (figuras 2 e 3). Após a irradiação, o disco era retirado e feita a rafia habitual do tecido glandular mamário e pele.



Figura 1. Inserção de disco de chumbo sob o tecido glandular



Figura 2. Após a retirada do tumor e linfonodo sentinela, introduzimos o colimador na área operada



Figura 3. Acoplamento do acelerador linear no colimador

As pacientes foram então analisadas quanto à idade, ao *status* menopausal e ao estadiamento clínico inicial. O material retirado na cirurgia foi submetido à análise anátomopatológica e imunoistoquímica, com avaliação do tipo histológico do tumor, tamanho tumoral, localização, graduação nuclear e histológica, margens, padrão dos

receptores hormonais e Her2-Neu, número de linfonodos sentinelas e acometimento do linfonodo sentinela. Em relação ao tratamento irradiante, observou-se em cada caso o tempo médio de irradiação, o tempo médio de cirurgia, a profundidade de tecido irradiado, a dose de radiação e o diâmetro do cone utilizado para irradiação.

As pacientes foram seguidas clínica e imaginologicamente conforme rotina após tratamento de câncer de mama, e a realização de tratamento adjuvante com quimioterapia e/ou hormonoterapia foi individualizada em cada caso.

Tabela 1. Características das pacientes submetidas à IORT

Idade média	60,4 anos
Status Menopausal	Pós-menopausa – 90,9% (n = 20) Perimenopausa – 9,1% (n = 2)
Diâmetro médio tumoral	1,5 cm (0,8 a 3,5 cm)
Número médio de linfonodos sentinelas	1,6

RESULTADOS

Foram realizados 22 procedimentos cirúrgicos com radioterapia intra-operatória em 22 pacientes. A média de idade das pacientes foi de 60,4 anos. Em relação ao *status* menopausal, 90,9% das pacientes (n = 20) encontravam-se na pós-menopausa, e apenas 9,1% (n = 2) estavam na perimenopausa (tabela 1)

O diâmetro tumoral médio foi de 1,5 cm, variando de 0,8 a 3,5 cm (importante relatar que a paciente que teve o diâmetro tumoral de 3,5 cm foi devido à extensão do diâmetro tumoral invasivo de 2,5 cm somado ao diagnóstico de carcinoma lobular *in situ*, diagnóstico este evidenciado somente no laudo final pela técnica anátomopatológica convencional). Evidenciaram-se 81% dos tumores do tipo ductal invasivo, 9,5% do tipo lobular invasivo e 9,5% de carcinomas de outros tipos histológicos (um caso de carcinoma tubular e outro de carcinoma mucinoso). A localização tumoral foi de 36,4% em quadrante súpero-lateral, 31,5% em quadrante ínfero-lateral e 31,5% em junção de quadrantes; sendo 68,2% dos tumores em mama esquerda e 31,8% em mama direita.

Das 22 pacientes estudadas, obtivemos os resultados da avaliação imunoistoquímica do material tumoral em 18 casos, dos quais 16 (89%) apresentaram receptores estrogênicos e ou de progesterona positivos e apenas dois casos (11%) não expressavam os receptores hormonais. A maioria dos tumores (89%) não apresentava hiperexpressão de Her-2/Neu.

Nos casos de carcinoma ductal invasivo (n = 18), 50% apresentavam grau histológico III, 28% com grau histológico II e 22% com grau histológico I.

O estadiamento clínico das pacientes era I em 86,4% (n = 19) e IIa em 13,6% (n = 3).

O LS foi identificado na totalidade dos casos, sendo ressecada uma média de 1,6 linfonodo/paciente. Em 18 pacientes (81,8%) o LS estava livre de neoplasia e apenas em quatro pacientes (18,2%) o LS apresentava-se positivo para metástase, sendo então realizada a linfadenectomia axilar completa. Os casos de LS positivo ocorreram como macrometástase isolada em duas pacientes, sendo uma paciente com tumor T1c e outra com tumor T2, e como micrometástase em outras duas pacientes, uma com tumor T1b e outra T1c. Nesses quatro casos em que a linfadenectomia axilar completa foi realizada, o LS foi o único linfonodo acometido, estando os demais linfonodos ressecados livres de neoplasia. A opção de prosseguir no protocolo de irradiação em dose única na situação de linfonodos sentinelas positivos deveu-se inicialmente à dúvida prognóstica de que a detecção de micrometástases apresenta-se na literatura com reflexos para a indicação de tratamento adjuvante de quimioterapia e complementação de esvaziamento axilar, e nos com macrometástases, a evidência de ausência de linfonodos axilares adicionais comprometidos. No protocolo original de Veronesi et al. a irradiação axilar prosseguiu mesmo na vigência de até três linfonodos comprometidos⁽⁹⁾.

Em relação às características técnicas da IORT, a dose de radiação foi de 21 Gy em todas as pacientes, com tempo médio de irradiação de 9,65 minutos, tempo médio de cirurgia de 234 minutos, profundidade média de tecido irradiado de 1,72 cm (0,9 a 2,4 cm) e o cone utilizado foi de 4,5 cm de diâmetro em 50% dos casos, 5,1 cm em 13,6% e 5,7cm em 36,4% dos casos (tabela 2).

Entre todos os casos estudados, não foram observadas complicação a curto prazo em relação à cirurgia ou à IORT.

Tabela 2. Características técnicas da IORT

Tempo médio de irradiação	9,65 min (7,56 a 11,85 min)
Tempo médio de cirurgia	234 min (120 a 330 min)
Dose de radiação	21Gy
	4,5 cm: 50% dos casos
Cone	5,1 cm: 13,6% dos casos
(diâmetro utilizado)	5,7 cm: 36,4% dos casos

DISCUSSÃO

Apoiada nos resultados dos estudos NSABP – B06 e Milan I, II e III, a cirurgia conservadora tornou-se a modalidade terapêutica de escolha no tratamento do câncer inicial. Esses estudos demonstraram resultados promissores quando a cirurgia conservadora era seguida de radioterapia externa. Os resultados quanto à curabilidade eram similares ao tratamento cirúrgico radical^(2-3,10-11).

No entanto, estudos como o NSABP B21, o Milan III e outros vieram enfatizar a necessidade da radioterapia complementar associada ao tratamento cirúrgico conservador, pois as taxas de recidiva local foram significativamente maiores entre as pacientes que não se submeteram ao tratamento irradiante⁽¹¹⁻¹²⁾. A importância da radioterapia na diminuição da recidiva local se deve à eliminação dos focos residuais de neoplasia adjacentes ao foco principal, conforme comprovação dos estudos de Rosen et al. e de Holland et al.⁽¹³⁻¹⁴⁾.

Outros estudos observaram que 80% ou mais das recidivas locais após cirurgia conservadora e radioterapia ocorrem no sítio tumoral original, tornando-se assim a irradiação segmentar uma alternativa no tratamento dessas pacientes^(10,15-17).

A probabilidade de controle do tumor para uma dose de radiação absorvida decresce com o aumento do número de células tumorais, dessa maneira a radiação parcial intra-operatória apresenta a vantagem de ser realizada imediatamente após a citorredução, requerendo menor dose de radiação com maior eficiência biológica. Uma única dose de 21 Gy na IORT apresenta resultados teóricos similares em termos de controle local, ajustada à radiobioequivalência pela dose, que a dose convencional fracionada de 56 Gy⁽⁹⁾. Além disso, o tecido tratado durante a cirurgia apresenta-se ricamente vascularizado e oxigenado, o que o tornaria mais sensível aos efeitos citotóxicos da radioterapia, quando em comparação ao tecido cicatricial irradiado na radioterapia externa pós-operatória e eventualmente após meses de quimioterapia.

Com a IORT, podem ser minimizados alguns dos potenciais efeitos colaterais associados à radioterapia convencional, decorrentes da irradiação de pele, subcutâneo, pulmão e coração. Outra importante vantagem da IORT seria evitar que o tratamento local (radioterapia) fosse adiado para realização da terapêutica sistêmica ou vice-versa. As taxas de complicações da IORT são baixas, com efeitos colaterais reportados até o momento como necrose gordurosa, fibrose de leve a importante, estes dois eventualmente necessitando de abordagem cirúrgica, e dor local transitória. Nos casos relatados a incidência foi inferior a 3% e temporária, sendo tais manifestações reversíveis espontaneamente em até 36 meses na pior situação. Há ainda potencial redução na observação de segunda neoplasia radioinduzida, por menor volume tecidual irradiado, bem como por permitir nova abordagem conservadora em uma eventual recidiva^(9,18).

Os efeitos colaterais em radioterapia externa de mama são conhecidos e variam de perda de cerca de 6% da função pulmonar ipsilateral, hiperpigmentação residual em pele, edema persistente necessitando de

fisioterapia continuada e hipersensibilidade mamária, além de eventuais interrupções de tratamento em mamas volumosas e pacientes obesas. A toxicidade cardíaca em irradiação externa de mama esquerda tem sido controversa e, a princípio, somente correlacionada a técnicas obsoletas de irradiação mamária. Em nosso estudo até o momento não se identificaram efeitos colaterais apreciáveis com a IORT e nenhuma paciente necessitou reintervenção cirúrgica. A realização da IORT foi factível no grupo proposto, sem dificuldades intra-operatórias, apenas requerendo maior tempo cirúrgico devido à necessidade de mobilização da paciente para a sala do acelerador linear e posicionamento correto do colimador para o tratamento. O tratamento irradiante em si foi de curta duração, pouco interferindo no tempo cirúrgico total.

As pacientes submetidas ao tratamento foram semelhantes às pacientes estudadas na literatura, ou seja, pacientes com tumores iniciais, representadas pelo estadiamento clínico I em 86,4% em nosso estudo, média de diâmetro tumoral de 1,5 cm e LS negativo (exceto nos quatro casos comentados inicialmente, igualmente semelhantes aos da literatura). Além disso, caracterizaram-se por serem pacientes de baixo risco de recidiva, com idade superior a 45 anos, pós-menopausadas em sua maioria, com tumores menores que 3 cm, histologia em sua maioria ductal, margens livres, LS livre em sua grande maioria e receptores hormonais positivos.

Apesar do benefício teórico e prático, os estudos disponíveis ainda não demonstram claramente quais seriam as pacientes que mais se beneficiariam com a IORT e nem existem dados de seguimento longos o suficiente, comparados à radioterapia convencional, demonstrando mesmos resultados em termos de sobrevida global e sobrevida livre de doença. Outros benefícios dignos de relato compreendem o custo inferior do procedimento em relação à radioterapia externa convencional (cerca de três quartos do valor de uma radioterapia convencional), disponibilidade de irradiação de pacientes idosas, moradoras distantes dos centros de referência para radioterapia, sem familiares disponíveis para transporte diário ao longo de cerca de 1,5 mês de tratamento e abolindo eventuais taxas de abandono deste pelo somatório dos fatores anteriormente mencionados, contra-indicações técnicas por impossibilidade de decúbito dorsal prolongado em estado vigil (claustrofobia, artrose dolorosa ou deformante, etc.). A instalação de um programa de radioterapia intra-operatória tem custos moderados em comparação com os custos de implantação de uma radioterapia convencional e exige, sobremaneira, mais empenho em organização multidisciplinar para o resultado esperado (integração

entre radiologia, mastologia, radioterapia, patologia, anestesia, enfermagem e engenharia clínica) para minimizar potenciais falhas em qualquer destes passos.

A IORT apresenta, portanto, algumas vantagens em relação à radioterapia externa convencional em pacientes com câncer de mama inicial. Tais vantagens são radiobiológicas (dose única equivalente, imediatamente após a citorredução, em tecido ricamente vascularizado), técnicas (melhor localização do sítio de ressecção, dose homogeneamente distribuída, em dose única), clínicas (evita retardo do início do tratamento sistêmico para realização do tratamento irradiante local e vice-versa, permite tratamento similar em pacientes com constituição física desfavorável – mamas volumosas, posicionamento vigil prolongado não tolerado), psicológicas (evita sessões de radioterapia semanais e confronto com outros pacientes em situação clínica terminal ou com impacto moral) e econômicas (tratamento encurtado, com menor custo que o tratamento convencional, possibilitando volta mais rápida ao trabalho e atividades de vida diária, além de não haver dependência de acompanhante para traslado por cerca de 1,5 mês do tratamento e minimizar o abandono deste).

Entretanto, o perfil das pacientes que mais se beneficiariam com a IORT ainda não está bem definido e não existem dados de seguimento a longo prazo demonstrando os mesmos resultados em termos de sobrevida global e sobrevida livre de doença quando comparada à radioterapia convencional. Assim sendo, a IORT apresenta-se como uma técnica disponível estritamente como protocolo investigacional, radiobiologicamente efetiva e equiparável à radioterapia externa convencional em modelos teóricos, de fácil realização, com potenciais benefícios sociais e econômicos em relação à radioterapia externa nos casos de câncer de mama iniciais.

A implantação de uma radioterapia intra-operatória não apresenta custos exorbitantes, pode ser utilizada para outras neoplasias (sarcomas de retroperitônio, tumores pancreáticos, gástricos, retais, etc.)⁽¹⁹⁾, porém exige equipe multidisciplinar perfeitamente integrada ao processo para evitar falhas em uma doença que tem o potencial de ser controlada com as técnicas convencionais, em se tratando de neoplasias iniciais de mama.

CONCLUSÃO

Os dados iniciais do presente trabalho são semelhantes aos da literatura, demonstrando que a IORT é uma técnica factível em nosso meio, segura e com potencial equivalente à radioterapia externa convencional, com benefícios radiobiológicos, técnicos, clínicos, psicológicos e econômicos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à colaboração e ao trabalho conjunto dos Setores de Radiologia, Medicina Nuclear, Anatomia-Patológica e Oncologia do Hospital Israelita Albert Einstein.

REFERÊNCIAS

1. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1989;320(13):822-8.
2. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med*. 1981;305(1):6-11.
3. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Banfi A, Zucali R, Del Vecchio M, et al. Conservative treatment of early breast cancer: long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy. *Ann Surg*. 1990;211(3):250-9.
4. Liljegren G, Holmberg L, Adami H, Westman G, Graffman S, Bergh J. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: five-year results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86(9):717-22.
5. Crile G Jr, Esselstyn Jr CB. Factors influencing local recurrence of cancer after partial mastectomy. *Cleve Clin J Med*. 1990;57(2):143-6.
6. Kuske RR, Bolton JS, Wilenzick RM. Brachytherapy as the sole method of breast irradiation in T1s, T1, T2, N0-1 breast cancer [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;30(Suppl1):245.
7. Ribeiro GG, Dunn G, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. Conservation of the breast using two different radiotherapy techniques: interim report of a clinical trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1990;2(1):27-34.
8. Luini A, Orecchia R, Gatti G, Intra M, Ciocca M, Galimberti V, et al. The pilot trial on intraoperative radiotherapy with electrons (ELIOT): update on the results. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;93(1):55-9.
9. Orecchia R, Veronesi U. Intraoperative electrons. *Semin Radiat Oncol*. 2005;15(2):76-83.
10. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fischer B. Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: pathologic findings from NSABP protocol B-06. *Semin Surg Oncol*. 1992;8(3):161-6.
11. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1227-32.
12. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER, et al. Tamoxifen, radiation therapy or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancer of one centimeter or less. *J Clin Oncol*. 2002;20(20):4141-9.
13. Rosen PP, Fracchia AA, Urban JA, Schottenfeld D, Robbins GF. Residual mammary carcinoma following simulated partial mastectomy. *Cancer*. 1975;35(3):739-47.
14. Holland R, Connolly JL, Gelman R, Mravunac M, Hendriks JH, Verbeek AL, et al. The presence of an extensive intraductal component (EIC) following a limited excision predicts for prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol*. 1990;8(1):113-8.
15. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmas H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1378-87.
16. Clark RM, McCulloch PB, Levine MN, Lipa M, Wilkinson RH, Mahoney LJ, et al. Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1992;84(9):683-9.
17. Kurtz JM, Almaric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J, Pietra JC, et al. Local recurrence after breast conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer*. 1989;63(10):1912-7.
18. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Gatti G, Intra M, Zurrada S, et al. A preliminary report of intraoperative radiotherapy (IORT) in limited-stage breast cancers that are conservatively treated. *Eur J Cancer*. 2001;37(17):2178-83.
19. Okunieff P, Sundaraman S, Chen Y. Biology of large dose per fraction in radiation therapy. In: Gunderson LL, Willet CG, Harrison LB, Calvo FA, editors. *Intraoperative irradiation: techniques and results*. Totowa, NJ: Humana; 1999. p. 25-46.