

TRATAMIENTO CON BRAQUITERAPIA INTERSTICIAL DE ALTA TASA DE DOSIS EN CÁNCER DE MAMA PRECOZ

JULIO LACRUZ, FRANCISCO LÓPEZ, JOSÉ L VALDERRAMA, JESÚS I ORTÍZ, THIENY M COHÍL LEAL, ALBA TORRES, JOAN FERREIRA

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES, MÉRIDA.

RESUMEN

El cáncer representa un problema de salud pública. El cáncer de mama, es una entidad que aumenta su incidencia en el mundo. Esto ha llevado a nuevos enfoques terapéuticos quirúrgicos, químicos y radiantes. En el siguiente trabajo se hace mención del tratamiento con braquiterapia de alta tasa de dosis realizado en el Hospital Universitario de Mérida, en el servicio integral de oncología. Se evaluaron 148 pacientes con cáncer de mama en todos los estadios desde febrero 2007 hasta 30 mayo 2008. Se seleccionaron pacientes estadio I- IIA NO MO, se analizaron las pacientes que reunieron los criterios de inclusión. En 19 pacientes (12,8 %) se cumplió braquiterapia intersticial hiperfraccionada con intervalo de 6 horas (800 cGy / día) 4 sesiones (400 cGy por fracción). Dosis total 3 200 cGy. Con rango de seguimiento entre 18 meses y 2 meses y un promedio de 10 meses sin evidencia de recaída locoregional.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, precoz, braquiterapia, implante, alta tasa, Ir 192.

SUMMARY

The breast cancer represents a public health problem. The breast cancer is entities which increase his incidence in the world. These problem do to a creation of new surgery, chemical and radiant therapeutically modes. In these work we mention the high dose brachytherapy tease doses realized in the University Merida Hospital in the integral service of oncology. We evaluated 148 patients with breast cancer disease in all the stage since February 2007 to May 30 of 2008. We selected a 148 patients classified stage I-IIA NO MO, and analyzed the patients with have inclusion therapeutically criterions. In 19 (12.8 %) patients were underwent to interstitial brachytherapy hyperfraction with and interval to 6 hours (800 cGy/day) in 4 sessions (400 cGy for fraction). Total doses applied was 3 200 cGy. With a control range between 18 month and 2 month, and average of 10 month without any evidence of loco regional distress.

KEY WORDS: Cancer, breast, early, brachytherapy, implant, high dose, Ir 192.

INTRODUCCIÓN

E

l cáncer de mama, es la neoplasia maligna más común en mujeres en EE.UU y la segunda en Venezuela, después del cáncer de cuello uterino. La técnica quirúrgica tradicional ha sido la mastectomía

radical modificada, pero a partir de la década de los 80 el manejo ha sido más conservador, gracias a los resultados de estudios aleatorizados con un

Recibido: 17/06/2009 Revisado: 03/07/2009

Aceptado para publicación: 04/08/2009

Correspondencia: Dr. Julio Lacruz. Hospital Universitario de Los Andes. Av. 16 de septiembre, Barrio San José Obrero. Mérida. Tel: (0274) 2639304/2638595
E-mail: julio_la_usca@hotmail.com

gran número de pacientes y seguimiento a largo plazo, que reportan supervivencia equivalente para mastectomía y cirugía preservadora, al igual que otros estudios retrospectivos utilizando cirugía preservadora y radioterapia, observando resultados satisfactorios, donde se analizaron factores asociados con un mayor riesgo de recurrencia⁽¹⁻¹⁵⁾.

Existen algunas limitaciones para el tratamiento complementario de cirugía preservadora con radioterapia externa, como son la duración (aproximadamente de 5 a 6 semanas), el desplazamiento diario y el uso cada vez más frecuente de la quimioterapia adyuvante en pacientes con ganglios linfáticos negativos y positivos, lo cual se refleja en demoras sustanciales del inicio de la radioterapia⁽¹⁵⁾.

Este trabajo está apoyado en otros estudios y experiencia de técnicos y científicos en el área⁽¹⁶⁻²²⁾. Se destacó en primer lugar el trabajo de varios autores quienes expresan que progresivamente han estudiado los diferentes beneficios que pueden aportar el cambio de técnica de tratamiento radiante en el cáncer de mama precoz, en aquellas pacientes tratadas con cirugía preservadora, en las cuales han evaluado variables tales como: escala de Karnofsky, residencia lejana al centro oncológico, costos, exposición a la radiación etc., tales condiciones han sido tomadas en cuenta para diseñar técnicas de "*Accelerate Partial Breast Irradiation*" (APBI), que a su vez entre otras ventajas incluye menos exposición a la radiación en los tejidos normales propios de la mama, pared del tórax, pulmón y corazón.

Estudios prospectivos aleatorios comparan el tratamiento quirúrgico exclusivo y el tratamiento quirúrgico más radioterapia sobre la mama, demostrando que la mayoría de las recaídas ocurren en el lecho tumoral, lo cual hace suponer que la radioterapia posoperatoria ejerce su máximo efecto reduciendo la recurrencia a este nivel⁽¹⁶⁻²⁰⁾. Esto ha llevado a realizar estudios en los que se emplea la braquiterapia de baja

tasa de dosis (LDR) como modalidad única de tratamiento sobre el lecho tumoral en pacientes seleccionadas con cáncer de mama, estadios I y II, en quienes se ha logrado porcentajes de control local, supervivencia y resultados cosméticos similares a los alcanzados con la radioterapia externa. Con el advenimiento de la braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR) se encontraron datos radiobiológicos que sugieren que ésta puede ser más eficaz que la radioterapia externa fraccionada, por lo que se incluyó como una modalidad terapéutica válida para este tipo de pacientes^(2,12,20-25). Los sistemas de alta tasa de dosis, además de depositar una dosis alta en un período muy corto de tiempo, gozan de las ventajas del desarrollo tecnológico e informático que le permite conseguir un mejor diseño en la distribución de energía. En primer lugar la aparición de aceleradores lineales de alta precisión que tienen estabilidad absoluta en la emisión de radiación, en segundo lugar la aparición de sistemas de colimación automatizada de los haces (Colimadores multiláminas dinámicos) (DMLC) y por último el desarrollo de sistemas informáticos de planificación más potentes que permiten realizar técnicas de planificación inversa⁽²⁶⁾. Con esto la podemos definir como un método computarizado, basado en un modelo matemático, usado para diseñar campos de radiación no uniformes. Cada campo puede considerarse la suma de múltiples "microcampos" (*beamlets*) cada uno con una intensidad de radiación diferente, lo que permite administrar distintas intensidades de irradiación dentro de un mismo haz. Mediante este tipo de tratamientos podemos definir la dosis de radiación que queremos administrar a un volumen tumoral determinado y las restricciones de radiación a los órganos sanos circundantes. El sistema informático nos indica la intensidad de radiación que debe tener cada uno del micro campo para cumplir las especificaciones dosimétricas dadas. A este proceso se le denomina planificación inversa y es muy laborioso pudiendo durar hasta 50 horas de trabajo.

La irradiación en el tratamiento conservador del cáncer de mama, o de la pared torácica tras una mastectomía, con técnicas adecuadas permite ir disminuyendo la dosificación sobre el pulmón subyacente y sobre el miocardio, en el caso de los tumores de mama izquierda, punto especialmente importante si se han utilizado antraciclinas como fármaco base de la quimioterapia.

DOSIMETRÍA CLÍNICA EN BRAQUI-TERAPIA

Con equipos como el TAC, se pueden hacer los implantes de las fuentes en tiempo real y se delimita con mayor precisión, el volumen tumoral, la dosimetría y la liberación de la irradiación. Estos métodos, se utilizan para la reconstrucción de fuentes y de puntos de interés en braquiterapia de manera sencilla. Se realiza una serie de comprobaciones y ajustes previos en el equipo de TAC.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA RADIOTERAPIA EN MAMA

La radioterapia, puede causar algunos efectos secundarios temporales, los cuales pueden empezar durante el tratamiento, o pueden desarrollarse meses o años después. Como la quimioterapia, los efectos secundarios de la radiación resultan de la lesión a los tejidos normales. Algunos efectos secundarios incluyen (6,12).

Fatiga.

Piel irritada, áspera, roja, o sensible en el seno tratado.

Piel despellejada en el seno tratado.

MÉTODOS

Desde el punto de vista metodológico, esta investigación refiere un estudio basado en la manera como se lleva a cabo el planteamiento

enfocado en el objetivo general a través de una investigación descriptiva, explicativa, de campo y de carácter prospectivo, con observación y cuantificación del tratamiento con braquiterapia intersticial con alta tasa de dosis utilizando Ir 192 (BT - HDR - Ir192) en cáncer de mama temprano estadios I - IIA NO MO.

El protocolo de investigación se sigue tomando en cuenta las siguientes premisas:

1. Selección de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama clasificado en estadio I-IIA NO MO.
2. Evaluación de Karnofsky.
3. Evaluación de estudios de imagen locorregionales (Ecograma mamario estándar y Doppler, mamografía, eventualmente mamografía-resonancia).
4. Evaluación de los estudios de extensión según los protocolos estándar (Laboratorio general, marcadores tumorales, RX de tórax, ecografía abdominal y pélvica, gammagrama óseo).
5. Domicilio.

La investigación se lleva a cabo en el servicio de oncología integral del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, en la ciudad de Mérida previa discusión multidisciplinaria, tomando en cuenta las premisas antes expuestas, análisis cuidadoso del informe anatomopatológico e inmunohistoquímico que contengan las siguientes características:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Estadios I y II del cáncer de mama, Se hará en base a la clasificación TNM de la *American Joint Comité on Cancer* publicada en el año 2002. Estadio I: T1 N0 M0; estadio II A: T0-T1 N1 M0 y T2 N0 M0. El T1 incluye al T1mic. No se utilizarán los términos de carcinoma temprano, carcinoma precoz de la mama, cáncer mínimo de la mama o similares.

2. Tumor histológicamente infiltrante ductal, carcinoma ductal infiltrante, carcinoma cribiforme, mucinoso, medular, papilar, otros (Metastásico).
3. Tumores ≤ 2 cm.
4. Tumores unilaterales.
5. Nódulos linfáticos negativos histológicamente.
6. Bordes quirúrgicos negativos (< 2 cm).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Cáncer de mama estadio O *in situ* incluyendo enfermedad de Paget.
2. Tumores mayores de 2 cm.
3. Pacientes con cáncer de mama oculto y tumor primario no valorado.
4. Tumores histológicamente infiltrantes tipo lobulillar.
5. Componente intraductal extenso con más del 25 % en el tumor infiltrante.
6. Mamas con tumor multicéntrico y multifocal.
7. Nódulos linfáticos axilares positivos.
8. Presentar microcalcificaciones agrupadas y dispersas en mamografía previa.
9. Nódulo cerca del plano muscular.

La población en estudio consistió de la selección de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama desde el 01-02-2007 hasta el 30-05-2008 con un total de 148 pacientes. De estos 19 pacientes (12,8 %) reunían los criterios de inclusión. Previamente se les planteó el protocolo con ventajas y desventajas. Aprobado por el grupo médico y aceptado por las pacientes se procedió con la siguiente técnica:

EQUIPO UTILIZADO

En nuestra institución (Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes contamos

con un equipo de:

Braquiterapia de Iridio 192 de alta tasa.

- HDR (Braquiterapia de alta tasa de dosis) *Gamma Med Plus[®]* con 24 salidas.
- Planificador *Brachy Vision. Versión 6.5[®]*.
- *Brachytherapy. Planning 6.5[®]*.
- *Varian Medical Systems[®]*.

El procedimiento de braquiterapia (Figura 1 a 9), se realiza entre la 4ª y 6ª semana después del posoperatorio. Se solicitó mamografía posterior a la cirugía. Identificándose el lecho tumoral, *clips* y/o material de contraste en el lecho tumoral. El momento de colocar los tubos conductores del fármaco a manos libres, es decir, catéteres o agujas hipodérmicas, se realizan las medidas respectivas y se marca en piel de la mama sobre la cicatriz operatoria los diferentes puntos por donde deben pasar los catéteres. Un caso se realizó a nivel del área de quirófano y 18 casos se realizaron en un segundo tiempo en la unidad de oncología. El área del seno en la cual se coloca el implante, se prepara con medidas de asepsia y antisepsia, y bajo anestesia local con lidocaína al 1 % - 2 % en el punto de entrada y salida de la aguja y en el trayecto intramamario; tras dibujarla sobre la piel se inserta la aguja guía y posteriormente la colocación de los catéteres, iniciando en el centro del plano a un 1 cm, de distancia entre uno y otro sobre el lecho quirúrgico. Se colocan secuencialmente todos los catéteres hasta llenar la cavidad quirúrgica, verificando el adecuado cubrimiento del lecho tumoral. Finalmente se aseguran los catéteres con botones a la piel para mantenerlas inmovilizadas y las puntas protruyentes son cubiertas para evitar lesiones cutáneas. De los 19 casos, 18 se hicieron en un solo plano, un caso se hizo en 2 planos. Se utilizaron agujas hipodérmicas huecas para el paso del catéter, con la colocación de 3 a 5 catéteres. Posteriormente se realiza la simulación convencional y se toman las placas verificadoras del implante con

fuentes inactivas en cada catéter, las cuales se utilizan para definir el volumen blanco y con esto realizar la planeación o dosificación computada tridimensional, prestando especial atención a la entrada y la salida de los catéteres en la piel con el fin de evaluar la dosis recibida a este nivel y definir las coordenadas, GTV (*Gros tumor volumen*), CTV (*Clinical tumor volumen*) y PTV (*Portal tumor volumen*) e iniciar la dosimetría con Rayos X. Plan fracción día: (800 cGy hiperfraccionada, 400 cGy, intervalo 6 horas,

dos diarias para una dosis total de 3 200 cGy en 4 días) con una duración aproximada de 30 minutos. Habitualmente se realiza un lunes de modo que se retiran los catéteres el viernes y la paciente se da de alta. Las complicaciones locales son mínimas, con una protección antibiótica y analgesia suave. La tolerancia es excelente y la paciente se reincorpora a la vida normal al día siguiente.

RESULTADOS

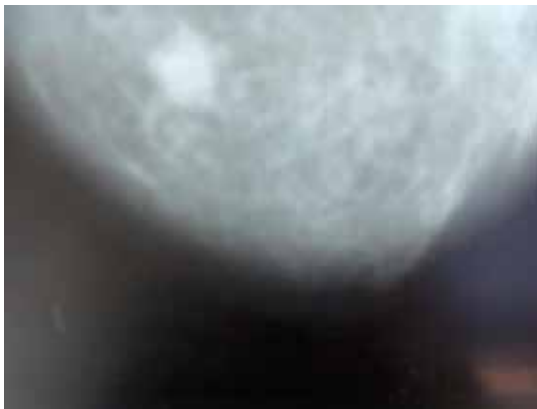


Figura 1. Mamografía CC, observando nódulo. Vista lateral izquierda de mayor densidad de 2 cm x 1,7 cm. Mama izquierda posterior a cirugía.



Figura 2.

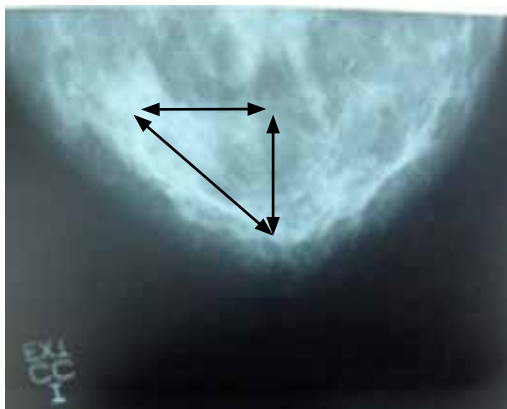


Figura 3. Mamografía posterior a cirugía.



Figura 4. Marcaje de la piel y colocación de anestesia local.



Figura 5. Colocación de catéteres.



Figura 6. Fijación de catéteres.



Figura 7.

Equipo de braquiterapia. Implantes de las fuentes en tiempo real visto por TAC. AP. Cálculo de dosificación.

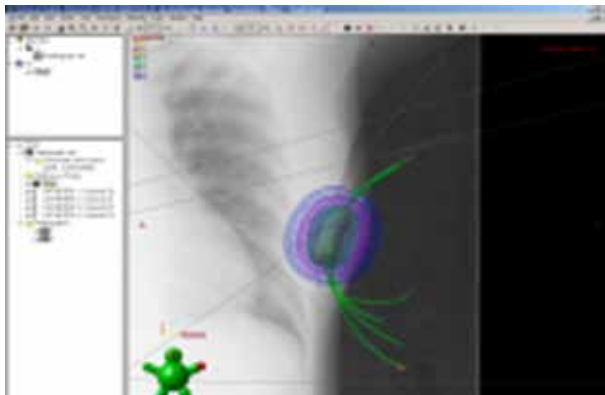


Figura 8.



Figura 9. Cosmético posterior a irradiación con braquiterapia.

De las 19 pacientes incluidas en el estudio, se estadificaron de acuerdo a la clasificación TNM de la siguiente manera: una paciente en estadio IA. Tres pacientes en estadio IB. Cuatro pacientes en estadios IC. Once pacientes en estadios IIA. Al momento del corte del estudio (30-05-2008), todas las pacientes incluidas, se encontraban sin evidencia de enfermedad y con cicatriz operatoria y piel posterior al tratamiento radiante indemne.

Al momento del procedimiento, no se

presentaron complicaciones, en 19 pacientes se pudo realizar la dosimetría sin eventualidad, sólo en la paciente que se le colocaron en 2 planos, debido a la flacidez y al gran volumen mamario, se presentó dificultad por no contar con las plantillas para mejor fijación, lo que motivó la no realización de la dosimetría por interposición en los catéteres que la computadora informaba como error.

En el seguimiento promedio de 3 meses, 8 meses y 16 meses, sólo una paciente presentó necrosis actínica grado III en el punto de contacto, ameritando corrección quirúrgica, dieciocho pacientes presentaron dermatitis grado I-II según volumen mamario. Hasta la actualidad no se han presentado recidivas locales ni regionales.

DISCUSIÓN

El tratamiento conservador del carcinoma de mama es actualmente el estándar en los casos de tumor precoz. Los primeros casos de curación del cáncer de mama se lograron mediante la mastectomía radical que describió Halsted, el cual se convirtió en el primer tratamiento curativo. A partir de este punto la historia de la medicina y de la oncología han evolucionado hacia un tratamiento progresivamente menos agresivo. Madden y Patey demostraron que era posible modificar la técnica de Halsted. A estas nuevas técnicas se les denominaron mastectomía radical modificada (MRM) donde hace 20 a 30 años atrás, fue la forma de curar el cáncer de mama independiente de su tamaño. Por otra parte la radioterapia preoperatoria, en la primera mitad del siglo pasado demostró que un tercio de los especímenes extirpados después de una irradiación no mostraban tumor. Animados por ello, han sido múltiples los estudios terapéuticos comprobándose que los resultados eran mejores y concluyen que la radioterapia, es un procedimiento que compete en igualdad de condiciones con la quimioterapia, la cirugía y la inmunología en el tratamiento de tumores

malgnos⁽²⁰⁻²⁷⁾.

Posterior a los trabajos de Fisher en EE.UU y Veronesi en Europa, quedó claro, que la cirugía conservadora seguida de radioterapia, era una alternativa a la MRM con idénticos resultados. El tratamiento conservador de mama incluye dos tiempos: 1. La cirugía 2. Radioterapia adyuvante dentro de las 4-6 semanas posteriores. La extirpación del tumor ha evolucionado desde una cuadrantectomía hasta una tumorectomía con márgenes suficientes. En esa misma línea ya se ha constado que en casos precoces, es posible obviar el vaciamiento axilar con la técnica del ganglio centinela⁽⁶⁻⁸⁾.

Todos los estudios aportan resultados favorables que permiten considerar la irradiación parcial de la mama como un tratamiento alternativo a la radioterapia en casos de bajo riesgo. Los diferentes estudios (Grupo de Radioterapia y Oncología en EE.UU, (RTOG - Grupo Europeo ESTRO), han obtenido resultados óptimos con diferentes protocolos, con efectos cosméticos excelentes sin recaídas ni toxicidades locales⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

La técnica de radioterapia para pacientes portadoras de cáncer de mama estadio I-IIA NO MO, ha sufrido cambios drásticos en esta última década. Por el auge tecnológico, vs. el imperioso deseo del investigador clínico de buscar la mejor forma de tratamiento a estas pacientes de bajo riesgo, minimizando el daño a tejidos sanos, tratando de demostrar que no hay diferencia en el control local cuando se compara con tratamientos radiantes de campos amplios e irradiación parcial acelerada; utilizando tecnología de última generación, tales como BT-HDR-Ir 192, *Mammosite*, intraoperatoria y radioterapia conformal, técnicas que se han introducido rápidamente por los avances en la física y computación^(2,27).

Sería el papel de la radiología, monitorear y predecir la relación entre disminuir el volumen y minimizar la tasa de complicaciones. Para este tipo de tarea predictiva se requieren modelos

radiobiológicos que están en este momento en desarrollo⁽¹²⁾.

Para estos estudios son necesarios primero la clase de seguimiento y análisis estadístico, simultáneamente con la continuidad de mejorar las técnicas de visualización por CT, RMN, CT-PET, ecografía, MMG. Se espera continuar con los avances con protones que proveerán una

localización y distribución de dosis más óptima.

En nuestros casos se incluyeron, los estudios de imagen posibles, precisión en el PTV con reconstrucción 3D, dosimetría óptima, logrando hasta la actualidad resultados satisfactorios. Obviamente en fase I de seguimiento y reclutamiento de casos que reúnan los criterios.

REFERENCIAS

1. Abner AL, Recht A, Eberlein T, Come S, Shulman L, Hayes D, et al. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 1993;11:44-48.
2. Arthur D, Vicini F. MammoSite RTS: The reporting of initial experiences and how to interpret. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(8):723-724.
3. Astrahan MA, Jozsef G, Streeter OE. Optimization of MammoSite therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(1):220-232.
4. Baglan KL, Martinez AA, Frazier RC, Kini VR, Kestin LL, Chen PY, et al. The use of high-dose rate brachytherapy alone after lumpectomy in patients with early stage breast cancer treated with breast conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:1003-1011.
5. Beato I, Guinot JL, Arribas L, Tortajada I, Carroscosa M, Escolar PP, et al. Sobreimpresión en fracción única con braquiterapia intersticial de alta tasa en el tratamiento conservador del carcinoma de mama. *Clin Trans Oncol*. 2005;07:404-408.
6. Clark RM, McCulloch PB, Levine MN, Lipa M, Wilkinson RH, Mahoney LJ, et al. A randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillaries resection for node negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1992;84:683-689.
7. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, et al. Eight years results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1989;320:822-828.
8. Fisher B, Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and non invasive carcinoma of de breast: NSABP trials. *W J Surg*. 1994;18:63-69.
9. 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;347:1233-1241.
10. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, Mosseri V, Vielh P, Durand JC, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer. A 25 years follow up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;21:719-725.
11. Fowble B, Solin L, Schultz D, Rubenstein J, Goodman RL. Breast recurrence following conservative surgery and radiation: Patterns of failure, prognosis, and pathologic findings from mastectomy specimens with implications for treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;19: 833-842.
12. Glicksman A, Leith J. Radiobiological considerations of brachytherapy. *Oncology*. 1988;2(1):25-32.
13. Haffty BG, Goldberg NB, Fischer D, McKhann C, Beinfield M, Weissberg JB, et al. Conservative surgery and prognostic implications. *Int J Oncol Biol Phys*. 1989;17:727-732.

14. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J, Pietra JC, et al. Local recurrence after breast conservative therapy: Frequency, time course and prognosis. *Cancer*. 1989;63:1912-1917.
15. Lichter A, Lippman M, Danforth D. Mastectomy vs. breast conservative therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: A randomized trial at the National Cancer Institute. *J Clin Oncol*. 1992;10:976-983.
16. Liljegren G, Holmberg L, Adami H. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: Five years results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:717-722.
17. Olivotto IA, Osteen RT, Love S, Cady B, Silver B, Recht A, et al. Late cosmetic results after conservative surgery and radiotherapy: Analysis of causes of cosmetic failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;17(4):747-753.
18. Sarrazin D, Le MG, Arraigada R. Ten years results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol*. 1989;14:177-184.
19. Stotter AT, McNeese MD, Ames FC, Oswald MJ, Ellerbroek NA. Predicting the rate and extent of loco regional failure after breast conservation therapy for early breast cancer. *Cancer*. 1989;64:2217-2225.
20. The Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: A randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 1990;82:277-282.
21. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, de Lena CM. Comparing the radical mastectomy with quadrantectomy, axillaries dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med*. 1981;305:6-11.
22. Veronesi U, Del Vecchio M, Luini A, Raspón A, Zucali R. The quadrantectomy, axillaries dissection, and radiotherapy (QUART) technique in breast cancer. *Int Adv Surg Oncol*. 1983;6:141-165.
23. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M. Radiotherapy after breast preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med*. 1993;328:1587-1591.
24. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Banfi A, Zucali R. Conservative treatment of early breast cancer: Long-term results of 1 232 cases treated with quadrantectomy, axillaries dissection, and radiotherapy. *Ann Surg*. 1990;211:250-259.
25. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: Long-term results of randomized trial. *Ann Oncol*. 2001;12(7):997-1003.
26. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-five 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):1227-1232.
27. Vicini FA, Jaffray DA, Horwitz EM, Edmundson GK, DeBiose DA, Kini VR, et al. Implementation of 3D virtual brachytherapy in the management of breast cancer: A description of a new method of interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40:629-635.