



MEME KORUYUCU CERRAHİ SONRASI YÜKSEK LOKAL YİNELEME RİSKİ BULUNAN MEME KANSERLERİNDE HDR BRAKİTERAPİ BOOSTU: 27 OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

HDR BRACHYTHERAPY BOOST AFTER BREAST CONSERVING SURGERY IN PATIENTS WITH A HIGH RISK OF LOCAL RECURRENCE: EVALUATION OF 27 CASES

Zeynep ÖZSARAN Yavuz ANACAK Serra Arun KAMER Umar NİANG Deniz YALMAN
Mustafa ESASSOLAK Arif ARAS Ayfer HAYDAROĞLU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

Anahtar Sözcükler: meme kanseri, radyoterapi, brakiterapi

Key Words: breast cancer, radiotherapy, brachytherapy

ÖZET

Meme koruyucu cerrahi ile tedavi edilen meme kanserli olgularda tümör boyutunun büyük olması veya cerrahi sınırdaki tümör varlığının lokal yinleme riskini arttırdığı ve bu olgularda riskin tümör yatağına daha yüksek radyoterapi dozları verilerek azaltılabileceği düşüncesi ile Kasım 1993-Aralık 1996 tarihleri arasında meme koruyucu cerrahi uygulanmış meme kanserli 27 olguda 50 Gy eksternal radyoterapiyi takiben tümör yatağına 15-20 Gy interstisiel HDR brakiterapi boostu uygulanmıştır. T1 ve T2 olguların cerrahi sınırın çok yakın (< 1 cm) veya tutulmuş, T3 olguların ise tümör boyutu büyüklüğü nedeni ile tedavi edildiği bu çalışmaya alınan 10 olguda T1, 13 olguda T2 ve 4 olguda T3 tümör saptanmıştır. Başlangıç T evresi T3 olan 13 olgu ve T2 olan 2 olgu 3-4 kür neoadjuvan kemoterapi ile tümör küçüldükten sonra opere edilmiştir. T3 tümörlü 2 olguda ise kemoterapi sonrası cerrahi uygulanmamıştır. Cerrahi sınır 13 olguda tutulmuş veya yakın olarak saptanmıştır. Eksternal radyoterapiden 1 hafta sonra brakiterapi planlanan olgulara çift planda, 7-13 iğne ile implantasyon yapılmış ve microSelectron-HDR cihazı ile 3 günde 4-6 fraksiyonda toplam 15-20 Gy verilmiştir. İmplantasyon ve tedavi sırasında önemli bir komplikasyon saptanmamış, brakiterapinin meme kozmetiğine olumsuz bir katkısı belirlenmemiştir. Radyoterapinin başlangıcından itibaren medyan takip süresinin 34 ay (aralık 3-93) olduğu çalışmada 4 olguda lokal yinleme, 4 olguda uzak metastaz saptanmış, 5 olgu hastalık yinlemesi nedeni ile kaybedilmiştir. Beş yıllık genel sağkalım %81, hastalısız sağkalım %69.7 ve lokal nüksüz sağkalım %87 olarak bulunmuştur.

SUMMARY

Local recurrence rate after breast conserving surgery increases with large tumor size or positive surgical margins. In such cases higher radiotherapy doses to the tumor bed is mandatory. Between November 1993 and December 1996, 27 patients received 15-20 Gy- interstitial HDR brachytherapy boost to the tumor bed following 50 Gy external radiotherapy after breast conserving surgery. Brachytherapy boost was applied because of close (<1 cm) or positive margins in T1 and T2 tumors and because of tumor size in T3 tumors. Ten patients had T1, 13 patients had T2 and 4 patients had T3 tumor. Initial T stage was T3 in 13 patients and T2 in 2 patients. These patients were given 3 or 4 cycles of preoperative chemotherapy and were operated after downstaging of the tumor. In 13 patients surgical margins

Yazışma adresi: Zeynep Özaran, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bornova, İzmir
Makalenin kabul tarihi: 05. 09. 2002 ; kabul tarihi: 26. 02. 2003

were close or positive. Interstitial brachytherapy was applied one week after the completion of external radiotherapy. Seven to 13 needles in a double plane were implanted. A total dose of 15-20 Gy in 4-6 fractions were applied in 3 days via microSelectron HDR remote afterloader. No complication was observed during or after implantation. Brachytherapy had no negative impact on breast cosmesis. Median follow-up duration was 34 months starting from the initiation of external radiotherapy. Four patients developed local recurrence and 4 developed distant metastasis. Five patients died due to recurrent or metastatic disease. Five-year overall, disease-free and local recurrences-free survival rates were 81%, 69.7% and 87% respectively.

GİRİŞ

Erken evre meme kanserinde meme koruyucu tedavi ile elde edilen lokal ve bölgesel kontrol mastektomiye eşdeğerdendir (1-6). Meme koruyucu cerrahi uygulanan olgularda lokal eksizyon materyalinin sınırlarında mikroskopik tümör bulunmaması istenir. Eksizyon sınırında mikroskopik makroskopik tümör olması halinde reeksizyon önerilmektedir. Ancak, cerrahi sınırların mikroskopik olarak incelenmesi sırasında tümör hücresi saptandığında tüm meme radyoterapisi sonrasında (ortalama 50 Gy), tümör yatağına ek-ışın dozu (boost) verilmesi önerilmektedir. Boost dozu genellikle 15-20 Gy arasındadır. Boost konusunda tartışmalı kabul edilen husus tümör eksizyonu yapılmış olgularda ek dozun interstisiyel veya eksternal olarak mı verilmesinin lokal kontrol ve kozmetik açıdan daha uygun olduğudur. Yapılan prospektif ve retrospektif çalışmalarda bildirilen elektron, foton ve interstisiyel brakiterapi ile ek dozun verilmesinin lokal kontrol ve kozmetik açıdan fark yaratmadığı şeklindedir (7,9,10,11).

Bu çalışmada kliniğimizde meme koruyucu cerrahi sonrası eksternal radyoterapiyi takiben interstisiyel boost uygulanmış 27 olgu lokal kontrol ve kozmetik açıdan değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kasım 1993 – Aralık 1996 tarihleri arasında meme koruyucu cerrahi sonrası tümör büyüklüğü ya da cerrahi sınırdaki tümör varlığı nedeniyle yüksek lokal yineleme olasılığı düşünülerek tüm memeye 50 Gy eksternal radyoterapi ve tümör yatağına 20 Gy eşdeğeri fraksiyone interstisiyel HDR-brakiterapi boostu uygulanan 27 olgu değerlendirilmiştir. Evrelendirme AJCC'ye (American Joint Committee on Cancer) göre yapılmış, tüm olgulara tümör en az 1-2 cm sınırla geçilecek şekilde eksizyon ve 25 olguya aksiller disseksiyon uygulanmıştır.

T1 ve T2 olgular cerrahi sınırın çok yakın (< 1 cm) veya tutulmuş olması, T3 olgular ise tümör büyüklüğü nedeniyle çalışmaya alınmıştır. Cerrahi sınırdaki mikroskopik tümör devamlılığı olan olgular gönderildikleri merkeze yeniden refere edilmiş ancak reoperasyon düşünülmüştür. Başlangıç evresi T3 olan olgulardan 13'ü ve T2 olgulardan 2'si 3-4 kür neoadjuvan kemoterapi ile tümör küçültüldükten sonra opere edilerek radyoterapi için Kli-

niğimize gönderilmiştir. T3 tümürlü 2 olgu ise neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi reddetmiştir. Tüm olgular cerrahi sonrası toplam 50 Gy / 2 Gy günlük fraksiyonlarla tüm memeye yönelik eksternal radyoterapi almıştır. Brakiterapi eksternal radyoterapinin tamamlan-masından 1 hafta sonra uygulanmış, uygulama lokal anestezi altında, çift planda 7-13 iğne ile yapılmış, microSelectron-HDR cihazı ile 3 günde 4-6 fraksiyonda toplam 15-20 Gy verilmiştir. İmplant özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. İmplant özellikleri

İzotop	Ir-192
Ir-192 kaynak aralığı	0.5 cm
Kaynak aktivitesi	0.5 mCi
Plan sayısı	2
Fraksiyon sayısı	4-6
Tedavi dozu	15-20 Gy

Radyoterapi sonrası izlem süresi medyan 36 ay (aralık:3-93) olan olgular lokal yineleme, komplikasyon ve kozmetik yönünden değerlendirilmeye alınmıştır. Kozmetik sonuçlar memenin büyüklüğü, ciltteki fibrozis, renk değişiklikleri, memenin görünümünün radyoterapi görmemiş meme ile karşılaştırılması ile belirlenmiş, kozmetik değerlendirmede Steeven'in fotoğrafik derecelendirilmesi dikkate alınmıştır (12) (Tablo 2).

Tablo 2. Steeven'in fotoğrafik derecelendirilmesi

1. Mükemmel : Tedavi edilmeyen memeden ayırtedilemez
2. İyi : Tedavi edilmeyen memeden hafifçe ayırtedilebilir
3. Orta : Tedavi edilmeyen memeden açıkça ayırtedilebilir
4. Kötü : Ciddi şekil bozukluğu

İstatistiksel analizde sağkalım, lokal kontrol süre ve oranları Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplanmıştır.

BULGULAR

Meme koruyucu cerrahi uygulanmış ve adjuvan radyoterapi sonrası tümör yatağı boost dozu interstisiyel brakiterapi ile verilen 27 olgunun değerlendirildiği çalışmada median yaş 46 (aralık: 28-68) 'dir. Patolojik T evresine göre dağılım; 10 olguda (%37) T1 tümör, 13 olguda (%48.2) T2 tümör ve 4 olguda (%14.8) T3 tümör olarak bulunmuştur. Aksiller disseksiyon yapılan 25 olgunun 9'u

(%33.3) N1 olarak değerlendirilmiştir. Olguların 20'si (%74.1) invaziv duktal karsinom, 3'ü (%11.1) invaziv lobuler karsinom, 2'si(%7.4) medüller karsinom ve 2'si (7.4) invaziv lobüler ve invaziv duktal karsinom histolojisinde bulunmuştur. Tümör yerleşim yeri 17 olguda (%63.0) üst dış kadran olup tüm olgularda meme koruyucu cerrahi uygulanmıştır. Cerrahi sınır pozitifliği 4 olguda (%14.8) saptanmış, 9 olguda ise (%33.3) tümörün cerrahi sınıra 1 cm'den daha az yakınlıkta olduğu görülmüştür. Olgu özellikleri tablo III'de tanımlanmıştır. Kemoterapi sonrası cerrahi girişimi reddeden 2 olgu cerrahi sınır pozitif olarak kabul edilmiş, her iki olguya da radyoterapi ve kemoterapi uygulanmıştır.

Tablo 3. Olgu Özellikleri

	Sayı	%
Yaş		
< 46	14	51.8
> 46	13	48.2
T evresi		
T1	10	37.0
T2	13	48.2
T3	4	14.8
Nodal durum		
Pozitif	9	33.3
Negatif	18	66.7
Histoloji		
İnv.duktal karsinom	20	74.1
İnv.louler karsinom	3	11.1
İnv. lobüler+ İnv. duktal karsinom	2	7.4
Medüller karsinom	2	7.4
Cerrahi durum		
Pozitif	4	14.8
Negatif	14	51.8
<1cm	9	33.4
Kemoterapi		
Neoadjuvan	13	49.8
Adjuvan	6	22.2
Yok	8	28.0

Medyan takip süresi 36 ay olarak belirlenen olguların 4'ünde lokal yineleme saptanmıştır. Beş yıllık genel ve hastalısız sağkalım oranlarının sırasıyla %81, %69.7 olarak bulunmuştur. Gerek implantasyon gerekse tedavi süresince bir olguda kateterlerin çıkartılması sırasında gelişen yaklaşık 200-300 cc'lik tampona edilerek kontrol altına alınabilen kanama dışında komplikasyonla karşılaşmamıştır. Radyoterapi sonrası yapılan kozmetik değerlendirmede 4 olguda (%14.8) mükemmel, 18 olguda (%66.7) iyi, 2 olguda (%7.4) orta, 3 olguda (%11.1) kötü kozmetik bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 4. Kozmetik sonuçlar

Kozmetik	Sayı	%
Mükemmel	4	14.8
İyi	18	66.7
Orta	2	7.4
Kötü	3	11.1

Değerlendirmeye aldığımız 27 olgunun üçünde akciğer, birinde kemik olmak üzere 4'ünde (%14.8) uzak metastaz saptanmıştır.

TARTIŞMA

Erken evre meme kanserinin tedavisinde geçmişte modifiye radikal mastektomi (MRM) ve radikal mastektomi (RM) standart olarak kabul edilirken, özellikle son 20 yılda meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi giderek artan oranda kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan faz III çalışmalarda mastektomi veya meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi arasında lokal-bölgesel yineleme, uzak metastaz oranları ve genel sağkalım açısından fark gösterilmemiştir (1-6).

Meme koruyucu cerrahi uygulanan olgularda lokal eksizyon materyelinin sınırlarında makroskopik tümör saptandığı durumlarda reeksizyon, mikroskopik tümör varlığında ise ya reeksizyon ya da tüm meme ışınlanması sonrası tümör yatağına 15-20 Gy boost önerilmektedir. Cerrahi sınırdaki tümör saptanmayan olgularda ise boost uygulaması tartışmalı olmakla birlikte yinelemelerin %65-80'nin primer tümör yatağı çevresinde olması gözönüne alınarak lokal kontrolün artırılabilirliği savunulmaktadır (7-9). EORTC'nin 5569 meme koruyucu cerrahi uygulanmış erken evre meme kanserli olgularda boost uygulamasının gerekliliğini değerlendirdikleri çalışmada cerrahi sınırların mikroskopik negatif olduğu 5318 olgu 16 Gy boost uygulaması yapılan ve hiç yapılmayan olarak 2 kola randomize edilmiş, boost uygulanmayan grupta 5 yıllık lokal yineleme %6.8 iken 16 Gy boost uygulanan grupta %4.3 olarak bulunmuştur (p<0.0001). Yinelemelerin %47'si primer tümör yatağında, %9'u ise insizyon kenarında gelişmiştir (11). Boost konusunda tartışmalı kabul edilen en önemli nokta tümör eksizyonu yapılmış hastalarda ek-dozun interstisiyel olarak mı, eksternal olarak mı verilmesinin lokal kontrol ve kozmetik açıdan daha uygun olduğudur. Retrospektif çalışmalarda elektron, foton ve interstisiyel brakiterapi ile boost dozunun verilme yöntemleri arasında lokal kontrol ve kozmetik açısından fark olmadığı gösterilmiştir (7,9,10). Ancak büyük memeli, tümörü derinde yerleşmiş veya cerrahi sınırdaki tümörü olan olgularda derine yüksek doz dağılımı nedeniyle interstisiyel implant tercih edilebilir. Brakiterapinin fizik özellikleri ve buna bağlı doz dağılımı nedeniyle çevre

dokularda, cilt ve ciltaltında doz yükselmesine neden olmadan tümör yatağına yüksek radyasyon dozu verilebilmektedir. Çalışmamızda T1 ve T2 olgular cerrahi sınırın çok yakın (1 cm den az) veya tutulmuş olması, T3 olgular da tümör büyüklüğü nedeniyle interstisyel brakiterapi uygulamasına alınmışlardır.

Tümörün 4-5 cm'den büyük olması, cerrahi sınırdaki tümör varlığı lokal yineleme olasılığını arttırmaktadır. Mansfield ve arkadaşlarının çalışmasında 644 evre I, 426 evre II olgu değerlendirilmiş 10 yıllık lokal kontrol evre I için %89 iken evre II olgularda %62 olarak bulunmuştur ($p=0.0001$). Aynı olgular boost teknikleri açısından karşılaştırıldığında evre I olgularda boost tipi ile lokal kontrol açısından ilişki bulunmamış ($p=0.64$), evre II olgularda Ir-192 ile interstisyel boost uygulanan olgularda 10 yıllık lokal kontrol %93, elektron boostu uygulananlarda ise %74 olarak saptanmıştır ($p=0.008$). Aynı çalışmada evre II 263 olgu cerrahi sınır durumuna göre lokal kontrol açısından değerlendirildiğinde cerrahi sınırdaki tümör saptanan olgularda 5 yıllık lokal kontrol oranlarının %95'lerden %86'ya düştüğü görülmüştür ($p=0.03$)(13). Burke ve arkadaşlarının çalışmasında da cerrahi sınırdaki tümör saptanan olgularda 5 yıllık lokal yineleme oranları % 15 iken, cerrahi sınır negatif olgularda %2 olarak bildirilmiştir($p>0.01$)(14). Konservatif cerrahi uygulanmış erken evre meme kanserlerinde kemoterapi uygulamasının lokal kontrole katkısı tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda kemoterapi uygulanan olgularla uygulanmayanlar karşılaştırıldığında lokal kontrol açısından ortaya çıkan farklar istatistiksel analizlere yansımamıştır. Haffy ve arkadaşlarının çalışmasında evre I-II meme kanseri tanısı almış olgular KT uygulanıp uygulanmaması açısından karşılaştırılmış, her iki grup arasında lokal kontrol oranlarında fark saptanmamıştır ($p=0.08$)(15). NSABP-B06 çalışmasında geniş tümör eksizyonu ve kemoterapi ile tedavi edilen aksilla metastazlı hastalarda lokal nüks %41 olarak bulunurken, tümör eksizyonu yapılan, aksilla metastazı olmayan olgulardaki %32 lokal nüks oranı ile benzer bulunmuştur (16). Mansfield ve arkadaşlarının çalışmasında da KT uygulaması için her iki grup arasında fark bulunmamıştır ($p=0.92$) (13). Yirmiyedi olgunun değerlendirildiği çalışmamızda 5 yıllık lokal kontrol oranı %87 olarak bulunmuştur.

Meme koruyucu cerrahi sonrası yüksek lokal kontrol oranları yanısıra iyi kozmetik elde edilmesi ulaşılması gereken amaçtır. Yapılan çalışmalar seçilmiş hasta gruplarında elde edilen mükemmel- iyi kozmetik oranlarının %92'lere yükseldiğini göstermektedir(3,4,17,18). EORTC 22881/10882 numaralı çalışmasında erken evre meme kanserli olgular 50 Gy eksternal radyoterapi sonrası 16 Gy boost uygulaması yapılan ve yapılmayan olarak 2

gruba randomize edildiklerinde boost yapılmayan grupta mükemmel-iyi kozmetik %86 olarak bulunurken, boost yapılan grupta %71 olarak bulunmuştur ($p<0.0001$). Aynı çalışmada postoperatif meme komplikasyonunun varlığı, geniş eksizyon volümü, inferior tümör lokalizasyonu kötü kozmetik sonuçta neden olduğu istatistiksel olarak belirlenirken, tümör boost tipinin elektron, foton veya interstisyel uygulama şeklinde olması ile kozmetik arasında ilişki saptanmamıştır ($p=0.11$) (19). Postoperatif radyoterapi sonrası uygulanan ek-dozun verilme şeklinin kozmetik sonuçlara etkisi çok sayıda retrospektif çalışmada da değerlendirilmiş, foton, elektron veya interstisyel yöntemlerin hiçbirinde kozmetik açıdan fark bulunmamıştır (9). Mansfield ve arkadaşlarının çalışmasında Ir-192 implantı ile boost dozu verilen olgularda mükemmel-iyi kozmetik sonuç %91, elektron boostu yapılanlarda %95 olarak bildirilmiştir (13). Hennequin ve arkadaşlarının çalışmasında ise 45 Gy eksternal radyoterapi sonrası 10 Gy HDR brakiterapi uygulanan 108 olgu değerlendirilmiş mükemmel-iyi kozmetik sonuç %63.2 olarak bulunmuştur (20). Eksternal radyoterapi sonrası HDR brakiterapi uygulanan 27 olgunun değerlendirildiği çalışmamızda mükemmel-iyi kozmetik 22 olguda (%81.5) elde edilmiştir.

Meme koruyucu tedavi ve sonrasında uygulanan radyoterapiye bağlı ciddi komplikasyonlar %1-25 arasında bildirilmektedir. En sık karşılaşılan geç komplikasyon kol ödemi, fibrozis ve akciğer fibrozisi olarak karşımıza çıkmaktadır (2,4,6,9,13,21). Wazer ve arkadaşlarının postoperatif dönemde yalnız brakiterapi uyguladıkları 33 olguyu değerlendirdikleri çalışmada erken dönemde yara iyileşmesi ya da infeksiyon problemleri görülmezken, geç dönemde 8 olguda derece 4 yağ nekrozu ile karşılaşılmıştır (21). Boyages ve arkadaşlarının lumpektomi sonrası eksternal radyoterapi ve brakiterapi boostu uyguladıkları 121 erken evre meme kanserli olguyu değerlendirdikleri çalışmada 8 olguda radyasyon fibrozisi saptamışlardır (22). Çalışmamızda Ir-192 brakiterapi boostunun uygulaması sırasında ve geç dönemde oluşan komplikasyonlar değerlendirildiğinde uygulama sonrası kateterlerin çıkartılmasında gelişen ve kısa sürede kontrol altına alınan abondan kanama dışında erken ya da geç komplikasyonla karşılaşılmamıştır.

Sonuç olarak; meme koruyucu tedavilerde tümör yatağı boostunun interstisyel brakiterapi ile verildiği 27 olgumuzda elde edilen 5 yıllık % 91 lokal kontrol, %80 genel sağkalım oranları ve %81.1 iyi- mükemmel kozmetik sonuç kabul edilebilir olmakla birlikte elektron boostunun daha az iş yüküne neden olması, daha kolay uygulanması ve hasta açısından daha az rahatsızlık vermesi nedeniyle yalnız derin yerleşimli ve büyük tümörlerde brakiterapi boostu önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Veronesi V, Banfi A, DelVeccio M et al. Comparison of Halsted mastectomy with quadraneotomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Eng J Med* 1985, 305: 6 –11.
2. Fisher B, Redmond C, Poisson R 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 Eng J Med* 1989, 320: 822-828.
3. Sarrazin D, Le MG, Arriagada et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol* 1989, 14:177-184.
4. Van Dongen JA: Randomized clinical trial to assess the value of breast conserving therapy in stage I and stage II breast cancer. EORTC trial 10801. NIH Consensus development conference 1990, pp 25-27, June 18-21.
5. Bhchert-Toft M. A Danish randomized trial comparing breast conservation with mastectomy in mammary carcinoma. NIH Consensus development conference, 1990,pp 28-31, June 18-21.
6. Kuske R, Compaan P, Cross M et al. Breast conservation therapy.:417 breast cancers with a minimum follow-up period of five yaers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989, 17: 1: 235-236.
7. Fowble B, Solin LJ, Martz KL et al. The influence of the type of boost (electrons vs. implant) on lokal control and cosmesis in patients with stages I and II breast cancer undergoing conservative surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986, 12; 150.
8. Pezner RD, Lipsett JA, Desai K et al. To boost or not to boost: decreasing radiation therapy in conservative breast cancer treatment when "inked" tumor resection margin are pathologically free of cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phyyis* 1985, 11: 1765.
9. Perez CA, Garcia DM, Kuske RR, Levitt SH. Breast: Stage T1 and T2 tumors in *Principles and Practise of Radiation Oncology* , eds Perez CA, Brady LW, JB Lippincott, Philadelphia, 1992, 877-947.
10. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative traetment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *Journal of Clinical Oncology*, 1997, 15; 963-968.
11. Collette L, Fourquet A, Horriot JC et al. Impact of a boost dose of 16 Gy on local control in patients with early breast cancer: the EORTC "Boost versus no boost" trial. *Radiother Oncol* 2000, 56 (Suppl 1): 46.
12. Marcial VM. Primary therapy for limited breast cancer. Radiation therapy techniques. *Cancer* 1990, 65; 2159-2164.
13. Mansfield CM, Komarnicky LT, Schwart GF et al. Ten-year results in 1070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 1995, 75; 2328-2336.
14. Burke MF, Allison R, Tripony L. Conservative therapy of breast cancer in Queensland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995,15; 295-303.
15. Haffy BG, FischerD, Fischer JJ. Regional nodal irradiation in the concervative treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:859-65,1990.
16. Fisher B, Anderson S, Redmond CK et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 333: 1456-61, 1995.
17. Kuske RR, Garcia DM, Perez CA et al. Cosmesis after breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988, 15:suppl 1:239.
18. De la Rochefordiere A, Abner AL, Silver B et al. Are cosmetic results following conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer dependent on technique? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992, 23; 925-931.
19. Vrieling C, Collette L, Fourquet A et al. The influence of patient, tumor and treatment factors on the cosmetic results after breast-consrvng therapy in the EORTC "boost vs. no boost" trial. *Radiother Oncol* 2000, 55(3); 219-232.
20. Hennequin C, Durdux C, Espie M et al. High dose-rate brachytherapy for early breast cancer: an ambulatory tecnique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999,45(1):85-90.
21. Wazer DE, Berle L, Graham R 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): 889-897.
22. Boyages J, Bilous M, Barraclough B, Langlands AO. Fat necrosis of the breast following lumpectomy radiation therapy for early breast cancer. *Radiother Oncol* 1988, 13(1):69-74.