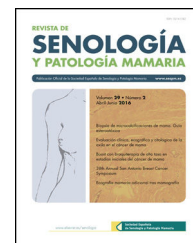




Revista de Senología y Patología Mamaria

www.elsevier.es/senologia



REVISIÓN

La irradiación parcial acelerada de la mama: un nuevo paradigma en el tratamiento del carcinoma precoz de mama



José Luis Guinot Rodríguez^{a,*}, Cristina Gutiérrez Miguélez^b, Ferran Guedea Moreno^b y Leoncio Arribas Alpuente^a

^a Servicio de Oncología Radioterápica, Fundación Instituto Valenciano de Oncología (IVO), Valencia, España

^b Servicio de Oncología Radioterápica, Institut Català d'Oncologia (ICO), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 28 de mayo de 2016; aceptado el 9 de agosto de 2016

Disponible en Internet el 25 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Carcinoma precoz de mama;
Irradiación parcial;
Braquiterapia

Resumen

Objetivo: La recaída local en el carcinoma de mama precoz puede quedar limitada a la zona próxima al tumor, por lo que puede no ser necesario irradiar la mama entera (WBI), que es, actualmente, el tratamiento conservador estándar.

Métodos: Se ha revisado la literatura buscando los trabajos aleatorizados de las distintas modalidades de irradiación parcial acelerada para una puesta al día.

Resultados: La irradiación intraoperatoria en sesión única ha dado resultados inadecuados con electrones (estudio ELIOT) por una selección inapropiada de los pacientes. El estudio TARGIT con Rx de 50 kV en sesión única añadiendo WBI cuando se demuestran factores de riesgo resulta eficaz cuando se administra durante la primera cirugía conservadora, y no en un segundo tiempo. Los sistemas intracavitarios con balón o similar dan buenos resultados a corto plazo, pero se debe tratar de usar múltiples canales para reducir las complicaciones. Las técnicas de irradiación parcial con radioterapia externa 3D pueden aumentar ligeramente las complicaciones locales, no así la radioterapia de intensidad modulada, y en ambos casos resultan eficaces, pero debe esperarse más tiempo y un mayor número de pacientes para confirmarse. La braquiterapia intersticial con multicatéter se ha demostrado igual de eficaz que la WBI y con menos complicaciones.

Conclusiones: Hay pacientes con cáncer de mama de bajo riesgo que no requieren WBI. La irradiación parcial acelerada es equivalente, especialmente con técnica intersticial multicatéter, y probablemente con otras técnicas que requieren más seguimiento, con menor dosis de irradiación a pulmón y corazón, por lo que debe ofrecerse como alternativa a la WBI en casos seleccionados.

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jguinot@fivo.org (J.L. Guinot Rodríguez).

KEYWORDS

Early breast carcinoma;
Partial irradiation;
Brachytherapy

Accelerated partial breast irradiation: A new paradigm in the treatment of early breast carcinoma

Abstract

Objective: Local relapse in early breast carcinoma may be limited to the area around the tumour. Consequently, whole breast irradiation (WBI), which is currently the standard conservative treatment, may not be required.

Methods: We reviewed the literature through a search for randomized trials of the different types of accelerated partial breast irradiation in order to provide an update.

Results: Intraoperative irradiation with electrons in a single session (ELIOT study) provided suboptimal results due to improper patient selection. The TARGIT trial reported that 50 kV x-rays in a single session, with the addition of WBI in patients with risk factors, was effective when administered during the first conservative surgery, rather than in a second intervention. Intracavitary balloon or similar systems offer good short-term results but attempts should be made to use multiple channels to reduce complications. Partial irradiation techniques with 3D-external beam radiation therapy, except for intensity-modulated radiotherapy, may slightly increase local complications. Both are effective, but this finding requires confirmation in studies with a longer follow-up and more patients. Multicatheter interstitial brachytherapy has been demonstrated to be as effective as WBI and has fewer complications.

Conclusions: Some patients with low-risk breast cancer do not require WBI. Accelerated partial breast irradiation is equivalent, especially with the multicatheter interstitial technique, and probably with other techniques requiring more follow-up, and delivers a lower radiation dose to the lung and heart. Accelerated partial breast irradiation should be offered as an alternative to WBI in selected patients.

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

Introducción

El tratamiento del carcinoma precoz de mama supone la conservación de la glándula mamaria, con una cirugía parcial que extirpe el tumor y un margen de seguridad, más una irradiación para tratar la enfermedad residual no visible. Estudios a 20 años han demostrado que los resultados de la mastectomía y el tratamiento conservador son equivalentes^{1,2}. Este cambio supuso un nuevo paradigma en el abordaje del cáncer de mama, pues el concepto de extirpar el órgano afecto era el objetivo primordial. La cirugía conservadora tiene el objetivo de conservar la estética y evitar el impacto psicológico que produce la mastectomía, pero consiguiendo bordes libres. Para ello se usan diversas técnicas: la cuadrantectomía, que extirpa todo el cuadrante, la tumorectomía amplia o la tumorectomía con toma de límites separados. La reintervención en casos de borde afecto es una práctica habitual. En la misma línea se ha pasado de realizar linfadenectomía axilar de los 3 niveles a realizar únicamente biopsia selectiva de ganglio centinela en la mayoría de los casos.

La radioterapia (RT) es parte del tratamiento conservador, por lo que cualquier planificación de tratamiento integral debe contemplar qué tipo de cirugía es más adecuada para poder administrar la radiación de modo acertado al lecho tumoral. El tratamiento estándar es la whole breast irradiation (WBI, «irradiación de toda la mama») en 5 a 7 semanas. En función de los hallazgos patológicos y la edad de las pacientes, se conocen una serie de factores de riesgo de recaída a largo plazo que obligan a añadir una dosis extra

o sobreimpresión (boost) al lecho quirúrgico para mejorar el control local. De igual modo, determinados factores suponen un bajo riesgo de recaída, por lo que esa sobreimpresión no es necesaria y basta una dosis equivalente a 45-50 Gy. Para abreviar el tiempo de tratamiento se ha demostrado que puede reducirse el periodo habitual de 5 semanas a 3 mediante lo que se denomina hipofraccionamiento, práctica que está aceptada en casos de bajo riesgo³.

En las últimas décadas ha emergido un nuevo enfoque de tratamiento con la irradiación parcial de la mama. En esta revisión vamos a considerar la situación actual de esta técnica a partir de las últimas publicaciones.

Métodos

Se ha realizado una búsqueda en MEDLINE de las publicaciones más relevantes relacionadas con la irradiación parcial de la mama en sus distintas modalidades, haciendo hincapié en los estudios fase III, y se comparan sus resultados.

Irradiación parcial acelerada de la mama

El cambio que se propone actualmente es irradiar solamente el lecho tumoral en pacientes de bajo riesgo, abreviando el tiempo total de tratamiento a 4-5 días o incluso a una única sesión. La accelerated partial breast irradiation (APBI, «irradiación parcial acelerada de la mama») es el nuevo paradigma que se plantea. Se basa en la evidencia de que la mayoría de las recaídas del carcinoma ocurren en la

vecindad del tumor primario (75-90%), y que la incidencia de segundos tumores en el resto de la glándula mamaria no es mayor que en la mama contralateral, que no se trata⁴. El clásico estudio de Holland et al. que analiza la presencia de células tumorales a distancia del tumor primario en piezas de mastectomía demostró que el porcentaje va disminuyendo a medida que aumenta la distancia, pero encontrando aún células viables a 2 cm en un 39% y a 3 cm en un 22%⁵. Otros estudios demuestran que en tumores pT1 la presencia de células residuales a 2 cm no pasa del 12-18%⁶. Es decir, en casos seleccionados, la extirpación del tumor con un margen de 2 cm va a dejar muy pocas células residuales que sean causa de recaída.

Por ello, desde hace más de 25 años se comenzaron a realizar estudios para comprobar si la irradiación parcial era eficaz. Los primeros trabajos publicados no hacían una selección exhaustiva de factores de riesgo, incluyendo incluso casos con bordes afectos, una contraindicación obvia para dar dosis bajas localizadas, por lo que los resultados fueron contradictorios. Ya en 1987 se comenzó a utilizar la técnica de braquiterapia intersticial con tubos plásticos, administrando la radiación con iridio 192 de baja tasa de dosis. Trabajos más recientes con técnicas de iridio 192 de alta tasa de dosis han seleccionado mejor a las pacientes candidatas, además de mejorar la distribución de la dosis de radiación, consiguiendo resultados muy satisfactorios. A partir de finales de los 90 se comienza a utilizar la RT externa conformada 3D para APBI y las técnicas intraoperatorias administrando una dosis alta en sesión única en el mismo acto operatorio al lecho quirúrgico, bien con electrones (estudio ELIOT), bien con rayos X de baja energía (estudio TARGIT). A partir del año 2000 se introducen dispositivos intracavitarios con globos hinchables para realizar la braquiterapia a través de un catéter único (MammoSite[®]) o múltiples (SAVI[®], Contura[®]), y recientemente con braquiterapia electrónica (Xoft-Axxent[®]). Posteriormente se comienza con técnicas complejas de radioterapia externa, como la intensity-modulated radiotherapy (IMRT, «radioterapia externa modulada»), la tomoterapia o los protones⁷.

Grupos de riesgo

Queda claro actualmente que la irradiación parcial tiene sentido en pacientes con una baja probabilidad de recaída local, por lo que hay que hacer una selección adecuada. El grupo americano⁸ y el europeo⁹, a la espera de los resultados de trabajos aleatorizados, propusieron grupos de riesgo con características similares: unas pacientes adecuadas o de bajo riesgo, posmenopáusicas, a las que se les puede ofrecer APBI en tumores pequeños unifocales y sin ganglios afectos, sin invasión vasculolinfática, que no tengan carcinoma intraductal extenso asociado, y con bordes quirúrgicos libres. Un segundo grupo en el que se puede ofrecer con precaución, o de riesgo intermedio, y un tercer grupo de pacientes de alto riesgo de recaída en el que la APBI se considera no adecuada o en el que se contraindica, que son pacientes jóvenes, con tumores de más de 3 cm, multicéntricos, con invasión vasculolinfática, con carcinoma intraductal extenso asociado, con borde y ganglios afectos o que han seguido tratamiento sistémico neoadyuvante. Se

están planteando actualizaciones de estas recomendaciones adaptadas a la experiencia de los últimos años¹⁰.

Resultados de trabajos aleatorizados fase III

Actualmente hay varios trabajos aleatorizados comparando APBI con WBI. Están pendientes los resultados de un gran estudio fase III (NSABP B-39/RTOG 0413 trial) con más de 3.000 pacientes, que compara 3 técnicas de APBI (balón hinchable, braquiterapia intersticial multicatéter y RT externa 3D) frente a la RT estándar con WBI 50 Gy más 10-16 Gy de boost. Se espera que pueda orientar sobre la técnica más eficaz para APBI.

El grupo de Milán está publicando trabajos sobre su experiencia con la irradiación intraoperatoria con electrones (ELIOT) para APBI. En pacientes entre 48-75 años, con tumores de hasta 2,5 cm, compara 654 pacientes con dosis única de 21 Gy frente a 654 pacientes con WBI 50 Gy y sobreimpresión hasta 60 Gy. A los 4 años, la tasa de recaídas en el grupo de ELIOT fue de 4,4 versus 0,4% en el grupo estándar¹¹. Ese resultado indica que esta técnica no es equivalente a WBI. Cuando analizó 1.822 casos tratados con ELIOT¹² en función del resultado definitivo de anatomía patológica (AP) que se conocía días después, en casos de bajo riesgo la recaída fue de un 1,9% frente a los casos de riesgo intermedio, con un 7,4%, o los no adecuados para APBI, con un 7,7%. Es decir, el problema no es la técnica, sino la imposibilidad de saber a priori qué casos van a tener factores de riesgo intermedio o alto de recaída, con lo que se mezclan casos adecuados e inadecuados que requerirían dosis más elevadas o WBI.

El estudio TARGIT utiliza la RT intraoperatoria con fotones de baja energía, Rx de 50 kV, mediante un dispositivo esférico que se introduce en la cavidad quirúrgica y que se adapta para que contacte con la superficie del aplicador (Intrabeam[®]). Compara una sesión única de 20 Gy a la superficie en 1.721 pacientes frente a WBI 50 Gy en 1.730 pacientes¹³. En las pacientes del primer grupo, si se encontraban factores de riesgo de recaída en la AP definitiva, se administraba WBI, lo que ocurrió en un 15% de los casos. Hay que tener en cuenta que la dosis baja con rapidez, de modo que a 1 cm de la cavidad llegan solo 5 Gy. La tasa de recaídas a 5 años en el grupo TARGIT fue de un 3,3%, frente a un 1,3% en el grupo de WBI. En principio tampoco el resultado es equivalente, pero en un subanálisis se comprueba que esa diferencia solo ocurre en el grupo de pacientes a las que se administró la RT intraoperatoria realizando una segunda intervención para reabrir la cavidad una vez se conocía que la AP era favorable. En el grupo de pacientes en que se realizaba la irradiación en el acto quirúrgico de la primera tumorectomía, incluso sin saber la AP, los resultados eran equivalentes a los de la WBI. Se puede interpretar que no es adecuado realizar una segunda intervención, pues es posible que no se localice con la misma precisión la cavidad de tumorectomía. Si se irradia en el mismo acto quirúrgico, APBI con Intrabeam[®] es eficaz, y el sistema, más rápido para completar un tratamiento conservador en un solo día.

Aún no se han publicado resultados de estudios aleatorizados con irradiación intracavitaria con MammoSite[®], pero sí retrospectivos, comparando series de registro de casos con 6.952 pacientes a las que se administraron 10 sesiones de 3,4 Gy a 1 cm de la superficie del balón

hinchable, 2 sesiones por día, con una gran serie de más de 85.000 casos de RT externa estándar¹⁴. Se comprobó que la incidencia de mastectomías era 2,2 veces mayor a los 5 años en los casos de irradiación parcial. Además, hubo más casos de complicaciones cutáneas y de fracturas costales. Actualmente, no se considera adecuado el tratamiento intracavitario con balón con un solo catéter, sino con varios (Contura®, SAVI®, etc.), para conseguir una distribución de la dosis no esférica, sino adaptada a la anatomía para evitar complicaciones. Aún no hay resultados a largo plazo.

De APBI con RT externa se han publicado los resultados cosméticos y los efectos secundarios en el estudio Randomized Trial of Accelerated Partial Breast Irradiation 3D -RAPID-^{15,16}, que compara la WBI 50 Gy en 1.065 pacientes frente a la irradiación acelerada, 2 sesiones al día de 3,65 Gy en 5 días hasta 36,5 Gy, en 1.070 pacientes. Con un seguimiento mediano de 3 años, la incidencia de toxicidad es mayor y la cosmesis peor con la irradiación parcial. Un estudio español con RT 3D obtuvo resultados similares de control y toxicidad en ambos brazos, pero en un reducido grupo de 105 pacientes¹⁷. Otro estudio, de Florencia, utiliza IMRT para la irradiación parcial, dando una fracción diaria de 6 Gy durante 5 días hasta 30 Gy en 260 pacientes, y la compara con WBI 50 Gy más boost de 10 Gy en otras 260 pacientes, encontrando que con la IMRT se obtuvieron menos efectos agudos, tardíos y un mejor resultado estético, y a 5 años la tasa de recaída en la mama fue de 1,5% en ambos brazos¹⁸. Es un número de pacientes limitado, pero es posible pensar que esta técnica sea más recomendada en el futuro si se confirman los resultados con estudios más amplios.

Respecto a la APBI con braquiterapia intersticial multicatéter, es la que hace más años que se utiliza. Un estudio fase III húngaro, con un número limitado de pacientes, demostró la eficacia de la irradiación parcial usando esta técnica en 88 pacientes, y electrones en campo directo exclusivos hasta 50 Gy en 40 pacientes, comparándolos con 130 mujeres tratadas con RT externa estándar sobre mama, y el resultado estético fue mejor con la braquiterapia¹⁹. Y recientemente se ha publicado el estudio aleatorizado multicéntrico europeo que compara 551 pacientes con WBI 50 Gy más boost de 10 Gy frente a 633 pacientes con braquiterapia multicatéter con alta tasa de dosis, 8 fracciones de 4 Gy o 7 de 4,3 Gy, o bien braquiterapia pulsada 50 Gy²⁰. A 5 años no hay diferencias en las recaídas en mama (0,92% con WBI vs. 1,44% con braquiterapia) ni en los efectos secundarios, con menos efectos G2-3 en el grupo de braquiterapia (3,2 vs. 5,7%). Con este estudio se confirma que la irradiación parcial con técnica multicatéter es una alternativa válida para el tratamiento conservador en pacientes de bajo riesgo.

Discusión

La irradiación parcial viene utilizándose desde hace muchos años, pero lo que faltaba era demostrar su eficacia con seguridad. Hace 10 años ya se planteaba como un nuevo enfoque terapéutico²¹, pero hemos tenido que esperar para considerar que es adecuado cambiar nuestra práctica clínica²². Los estudios aleatorizados indican que la ELIOT, siendo la técnica más cómoda para la paciente, no resulta eficaz al administrarse antes de conocer la AP definitiva que podría indicar factores de riesgo que requieran una WBI. Sin embargo, la

técnica con Intrabeam® parece que puede resolver este problema, añadiendo la WBI en los casos de riesgo, siempre y cuando se realice la sesión durante la primera cirugía. Además, es una técnica idónea cuando se usan procedimientos de oncoplastia, pues irradia el lecho antes de efectuar los desplazamientos de tejido.

La RT externa con técnica 3D no se puede recomendar todavía, pues inicialmente parece tener más efectos secundarios, que no se ven cuando se usan técnicas complejas de IMRT. Es necesario un mayor volumen de pacientes en estudios aleatorizados y un mayor seguimiento para poder confirmar estos datos que parecen muy prometedores. Tiene la ventaja de que es accesible a todos los servicios con RT, aunque hace falta describir la forma de localizar el lecho tumoral para no incluir volúmenes grandes.

La braquiterapia intracavitaria con balón hinchable está cuestionada, y en Europa se utiliza muy poco. El volumen de irradiación se limita a la cavidad quirúrgica, que no tiene en cuenta dónde estaba situado el tumor. Si estaba próximo a un borde, puede quedar poco margen de seguridad en ese lado, algo que puede abarcarse mejor con la braquiterapia intersticial con múltiples catéteres. En EE. UU. es, sin embargo, la técnica más frecuente de braquiterapia, debido a que es el mismo cirujano quien coloca el dispositivo en el acto quirúrgico. Los datos actuales son prometedores²³, pero hay que confirmarlos a más largo plazo. El estudio de la RTOG nos podrá dar más respuestas.

La técnica intersticial supone un procedimiento invasivo para la paciente, pero puede realizarse con sedación y anestesia local. Se completa en 4-5 días y es bien tolerada. Tiene la ventaja de abarcar no el lecho quirúrgico o la cavidad que el cirujano ha dejado tras la resección, sino los márgenes alrededor de la cavidad, que es donde realmente tenemos el riesgo de recidiva, ampliando el número de catéteres si hay imprecisión en el área de volumen diana clínico (CTV: *clinical target volume*). La técnica de planificación mediante TAC permite optimizar la dosimetría, pero no es un buen sistema para localizar el lecho con una cicatriz poco visible y unos clips que pueden desplazarse. Se han publicado unas recomendaciones para localizar el volumen diana clínico con más precisión en la TAC^{24,25}. Existe la posibilidad de realizar el implante perioperatorio, colocando los tubos plásticos en el momento de la tumorectomía, con lo que la precisión es mucho mayor y permite concluir el tratamiento conservador en un plazo de 8-12 días, evitando además una segunda intervención²⁶.

El trabajo del grupo europeo de braquiterapia²⁰ demuestra sin lugar a dudas la no inferioridad de la APBI frente a la WBI, con un seguimiento mediano de 6,6 años, y hay estudios comparativos a 12 años que lo confirman²⁷. Por tanto, se puede afirmar que la irradiación parcial de mama es un tratamiento adyuvante a la cirugía adecuado en ciertos casos de bajo riesgo de recaída. Es decir, hay pacientes que no necesitan que se irradie la mama entera. Hay que tener en cuenta que la WBI no puede evitar irradiar pequeños volúmenes de pulmón con los campos tangenciales, y la punta cardíaca en el lado izquierdo, lo que puede incrementar el riesgo de complicaciones por la irradiación²⁸. Sin embargo, con la irradiación parcial se reduce la dosis a órganos de riesgo por un factor 4 como mínimo²⁹. Si hay una técnica que permite mantener el control local del carcinoma de mama en tasas muy bajas, con menores riesgos, y además en un

menor tiempo, debería ofrecerse a todas las pacientes en las que esté indicada la APBI. Es un cambio de concepto o de paradigma. El tratamiento estándar de conservación de la mama ya no es la cirugía limitada más RT de la mama entera, sino al área y el volumen indicados en cada caso.

Cualquiera de las técnicas de APBI, si se ajustan al volumen y la dosis adecuada, y en centros con experiencia, puede ser útil. La técnica confirmada en estos momentos es la intersticial con multicatéter, pero se limita a los centros que disponen de unidad de braquiterapia, en España aproximadamente la mitad de los centros con servicios de oncología radioterápica. Aun así, es posible derivar a la paciente que elija esta opción frente a la WBI disminuyendo la carga de trabajo en los aceleradores lineales. No hay que olvidar que la opción de implante perioperatorio permite insertar los tubos plásticos en otro hospital y remitir luego a la paciente a la unidad de braquiterapia. Es necesario un cambio de mentalidad, explicando a cada paciente cuál es su tratamiento más adecuado y si necesita o no irradiar la mama entera, buscando luego la mejor opción disponible. La APBI es una realidad y ha venido para quedarse.

Conclusiones

La APBI se ha confirmado en varios estudios fase III como igualmente eficaz que la irradiación de la mama entera con campos tangenciales, en casos de pacientes con carcinoma infiltrante de bajo riesgo de recaída, de más de 50 años, pT1-2 (< 3 cm), pN0, bordes libres (al menos 2 mm), sin carcinoma intraductal extenso asociado ni invasión vasculolinfática, y unicéntricos. La técnica intersticial con multicatéter es actualmente la que se ha confirmado como equivalente a la WBI, y técnicas con IMRT o intraoperatoria con rayos X de baja energía son prometedoras, estando pendientes de confirmar con un mayor número de pacientes y seguimientos más largos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- 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;347:1227-32.
- 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;347:1233-41.
- Harnett A. Fewer fractions of adjuvant external beam radiotherapy for early breast cancer are safe and effective and can now be the standard of care. Why the UK's NICE accepts fewer fractions as the standard of care for adjuvant radiotherapy in early breast cancer. *Breast*. 2010;19:159-62.
- Skowronec J, Wawrzyniak-Hojczyk M, Ambrochowicz K. Brachytherapy in accelerated partial breast irradiation (APBI) - Review of treatment methods. *J Contemp Brachytherapy*. 2012;4:152-64.
- Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer*. 1985;56:979-90.
- Faverly DR, Hendriks JH, Holland R. Breast carcinomas of limited extent: Frequency, radiologic-pathologic characteristics, and surgical margin requirements. *Cancer*. 2001;91:647-59.
- Rodríguez N, Murillo MT, González E, de la Fuente C, Moreno F. Irradiación parcial acelerada en cáncer de mama: revisión de las diferentes técnicas. *Rev Senol Patol Mam*. 2014;27:34-42.
- Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74:987-1001.
- Polgár C, van Limbergen E, Pötter R, Kovács G, Polo A, Lyczek J, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: Recommendations of the Groupe Européen de Curiothérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol*. 2010;94:264-73.
- Husain Z, Lloyd S, Shah C, Wilson LD, Koshy M, Mahmood U. Changes in brachytherapy-based APBI patient selection immediately before and after publication of the ASTRO consensus statement. *Brachytherapy*. 2015;14:490-5.
- Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): A randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol*. 2013;13:1269-77.
- Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, Morra A, Lazzeri R, Dell'Aqua V, et al. Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electrons: Using GEC-ESTRO recommendations as guidance for patient selection. *Radiother Oncol*. 2013;106:21-7.
- Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al., on behalf of the TARGIT trialists' group. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet*. 2014;383:603-13.
- Smith GL, Xu Y, Buchholz TA, Giordano SH, Jiang J, Shih YC, et al. Association between treatment with brachytherapy vs whole-breast irradiation and subsequent mastectomy, complications, and survival among older women with invasive breast cancer. *JAMA*. 2012;307:1827-37.
- Olivetto IA, Whelan TJ, Parpia S, Kim DH, Berrang T, Truong PT, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: A randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2013;31:4038-45.
- Peterson D, Truong PT, Parpia S, Olivetto IA, Berrang T, Kim DH, et al. Predictors of adverse cosmetic outcome in the RAPID trial: An exploratory analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91:968-76.
- Rodríguez N, Sanz X, Dengra J, Foro P, Membrive I, Reig A, et al. Five-year outcomes, cosmesis, and toxicity with 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87:1051-7.
- Livi L, Meattini I, Marrazzo L, Simontacchi G, Pallota S, Saieva C, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer*. 2015;51:451-63.
- Polgár C, Fodor J, Major T, Sulyok Z, Kásler M. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: Ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol*. 2013;108:197-202.

20. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: A randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387:229–38.
21. Guinot JL, Arribas L, Guedea F, Polo A, Gutiérrez C, Pera J. Irradiación parcial de mama: un nuevo enfoque terapéutico. *Rev Senol Patol Mam*. 2006;19:82–7.
22. De las Heras M. Irradiación parcial de la mama. ¿Estamos preparados para cambiar nuestra práctica clínica? *Rev Senol Patol Mam*. 2006;19:78–81.
23. Khan AJ, Arthur D, Vicini F, Beitsch P, Juerer H, Goyal S, et al. Six-year analysis of treatment-related toxicities in patients treated with accelerated partial breast irradiation on the American Society of Breast Surgeons MammoSite Breast Brachytherapy registry trial. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:1477–83.
24. Strnad V, Hannoun-Levi JM, Guinot JL, Lössl K, Kauer-Dorner D, Resch A, et al. Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (I): Target definition and target delineation for accelerated or boost Partial Breast Irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving closed cavity surgery. *Radiother Oncol*. 2015;115:342–8.
25. Major T, Gutiérrez C, Guix B, van Limbergen E, Strnad V, Polgár C, et al. Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (II): Target definition and target delineation for accelerated or boost partial breast irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving open cavity surgery. *Radiother Oncol*. 2016;118:199–204.
26. Rodríguez-Spiteri N, Martínez F, Olartecoechea B, Arredondo J, Cambeiro M, Pina LJ, et al. Irradiación parcial acelerada con multicatéteres en la cirugía conservadora por cáncer de mama. *Cir Esp*. 2013;91:490–5.
27. Shah C, Antonucci JV, Wilkinson JB, Wallace M, Ghilezan M, Chen P, et al. Twelve-year clinical outcomes and patterns of failure with accelerated partial breast irradiation versus whole-breast irradiation: Results of a matched-pair analysis. *Radiother Oncol*. 2011;100:210–4.
28. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:987–98.
29. Guinot JL, Samper J, Santamaria P, Bartrés A, Campo V, Ortí M, et al. Doses to organs-at-risk decrease dramatically with multicatheter breast brachytherapy. *Clin Transl Oncol*. 2015;17 Suppl.