

RESULTADOS COSMÉTICOS DE BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA DE DOSIS DESPUÉS DE CIRUGÍA CONSERVADORA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

Felipe Torres¹, Beatriz E. Pineda¹

¹ Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Grupo de Radioterapia, Bogotá, D. C., Colombia.

RESUMEN

Objetivo: presentar los resultados cosméticos en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos con factores de bajo riesgo, tratadas con radioterapia parcial acelerada utilizando braquiterapia intersticial de alta tasa de dosis (HDR).

Materiales y métodos: entre marzo de 2001 y julio de 2003, en el Instituto Nacional de Cancerología, en Bogotá (Colombia), se trataron 14 pacientes con cáncer de mama en estadios I y II con cirugía conservadora y radioterapia sobre el lecho tumoral (radioterapia parcial acelerada) utilizando implantes intersticiales con iridio 192 (braquiterapia de alta tasa de dosis) y suministrando una dosis de 32 Gy durante 4 días en 8 fracciones, dos veces al día.

Resultados: con un seguimiento promedio de 17,7 meses se encontró un resultado cosmético bueno en 71,4% de las pacientes y excelente en 14,3%. Adicionalmente, no se encontró recaída local, regional, ni a distancia en ninguna de las pacientes.

Conclusiones: en pacientes seleccionadas con cáncer de mama en estadios I y II se puede realizar el tratamiento con radioterapia parcial acelerada sobre el lecho tumoral con dosis altas durante 4 días, con resultados cosméticos entre buenos y excelentes.

Palabras clave: neoplasmas de la mama, radioterapia, cirugía, braquiterapia, estética, terapia combinada.

COSMETIC RESULTS IN EARLY STAGE BREAST CANCER PATIENTS WITH HIGH-DOSE BRACHITHERAPY AFTER CONSERVATIVE SURGERY

ABSTRACT

Purpose: to reveal cosmetic results in patients at early stages of low risk breast cancer, treated with partial accelerated radiotherapy using high dose rate brachytherapy.

Correspondencia:

Felipe Torres, Beatriz E. Pineda, Grupo de Radioterapia, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.

Av. 1 No. 9-85, Bogotá, D. C., Colombia. Teléfono: 3332211 ext. 545

torresradioter@hotmial.com

Beatriz.pineda@mailcity.com

Recibido: 25/11/03; aceptado: 05/04/04

Methods and materials: from march 2001 to july 2003, 14 stages I and II breast cancer patients were treated at the Colombian national cancer institute in Bogotá with conservative surgery and radiotherapy upon the tumor bed (partial accelerated radiotherapy), using interstitial implants with iridium 192 (high dose rate brachytherapy) with a dose of 32 Gys, over 4 days, at 8 fractions twice a day.

Results: with an average follow up of 17.7 months, good cosmetic results were found among 71.4% of patients, and excellent results among 14.3% of patients. Furthermore, none of the patients neither local, nor regional, nor distant relapses.

Conclusion: among patients who suffer from breast cancer at early stages, it showed is possible to apply partial accelerated radiotherapy upon the tumor bed with high doses over 4 days with good to excellent cosmetic results.

Key words: breast neoplasms, radiotherapy, surgery, brachytherapy, esthetics, combined modality therapy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más común en mujeres en los Estados Unidos y la segunda en Colombia, después del cáncer de cuello uterino (1). La técnica quirúrgica tradicional en los últimos veinte años ha sido la mastectomía radical modificada, pero a partir de 1980 el manejo ha sido más conservador, gracias a los resultados de estudios aleatorizados con gran número de pacientes y seguimiento a largo plazo, que reportan supervivencia equivalente para mastectomía y cirugía conservadora (2-8), al igual que a estudios retrospectivos con tasas elevadas de control local, con resultados cosméticos satisfactorios, utilizando cirugía conservadora y radioterapia, en donde se analizaron factores asociados con un mayor riesgo de recurrencia, como también los efectos cosméticos y psicológicos del tratamiento (3,9-15).

Existen algunas limitaciones para el tratamiento complementario de cirugía conservadora 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.

Estudios prospectivos aleatorios comparan el tratamiento quirúrgico exclusivo y el tratamiento quirúrgico más radioterapia sobre el seno, demostrando que la mayoría de las recaídas ocurren en el lecho tumoral, lo cual hace suponer que la radioterapia post-operatoria ejerce su máximo efecto reduciendo la recurrencia a este nivel (17-19). 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 han logrando porcentajes de control local, supervivencia y resultados cosméticos similares a los alcanzados con la radioterapia externa (20). 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 (21), por lo que se incluyó como una modalidad terapéutica válida para este tipo de pacientes (22-24).

Desde marzo de 2001, los grupos de Radioterapia y Cirugía de Seno del Instituto Nacional de Cancerología comenzamos un estudio en pacientes con cáncer de seno en estadios I y II, en quienes se utilizó radioterapia parcial acelerada con la técnica de braquiterapia HDR como modalidad única de tratamiento con radioterapia, teniendo como principal ventaja poder suministrar grandes dosis a nivel del lecho tumoral en corto tiempo. Este reporte es un resumen de nuestra experiencia y en él publicamos los resultados cosméticos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Entre marzo de 2001 y marzo de 2003, en el Instituto Nacional de Cancerología se recluyeron 14 mujeres con cáncer de seno en estadios I y II, quienes recibieron HDR como modalidad única de tratamiento con radioterapia, luego de cirugía conservadora. Los criterios de selección fueron los siguientes: edad superior a 35 años, carcinoma ductal infiltrante con una dimensión máxima de 3 cm, bordes de resección quirúrgicos negativos (mayores de 2 mm), vaciamiento axilar y mama técnicamente satisfactoria para implante. Ésta se colocó, durante las siguientes 8 semanas en las pacientes a quienes ya se les

había realizado la cirugía conservadora. Las pacientes con componente intraductal extenso, multicentricidad y multifocalidad, quimioterapia preimplante, alteraciones de la cicatrización, trastornos de la coagulación y desórdenes psiquiátricos fueron excluidas.

El resultado cosmético se evaluó mediante la siguiente escala aplicada por el radiooncólogo con intervalos de 3 a 6 meses y se basó en el sistema desarrollado por el *Joint Center for Radiation Therapy, Harvard Medical School* (25):

1. Excelente: el seno tratado luce esencialmente igual al opuesto.
2. Bueno: efectos secundarios a la radiación mínimos pero identificables sobre el seno tratado.
3. Regular: efectos significativos de la radiación sobre el seno tratado.
4. Pobre: graves secuelas sobre el tejido normal, secundarias a la radioterapia.

La toxicidad aguda fue evaluada por el radiooncólogo utilizando la siguiente graduación (25):

Dolor/Molestias:

0. Ninguno
1. Requiere analgésicos no narcóticos para ser controlado.
2. Requiere medicación oral para el control.
3. Requiere narcóticos parenterales para el control.
4. Incontrolable.

Reacción cutánea:

0. Ningún cambio sobre la línea de base de la piel.
1. Eritema leve o descamación seca.
2. Eritema brillante o tenso, descamación húmeda o edema moderado.
3. Ulceración, hemorragia o necrosis.

Infección (dentro de 30 días postimplante):

0. Ninguna.
1. Resuelve sin tratamiento activo.
2. Requiere antibióticos orales para el control.
3. Requiere antibióticos intravenosos o drenaje quirúrgico para el control.
4. Requiere cirugía para el control.

El sitio de infección se anotó como: lecho del implante, axila, otra área del seno o todo el seno.

Técnica de implante

El procedimiento de braquiterapia se desarrolló al tiempo de la cirugía o hasta 8 semanas después del postoperatorio.

En los casos en los cuales el procedimiento se realizó postoperatorio, el área del seno en el que se iba a poner el implante se preparó con medidas de asepsia y antisepsia, y bajo anestesia local con lidocaína se colocó el templete alrededor de dicha área. Luego se realizó la ecografía mamaria, identificándose el lecho tumoral y la cavidad de la lumpectomía, la cual se visualizó fácilmente debido a la formación de seroma; tras dibujarla sobre la piel e insertar las agujas a través de los agujeros del templete, iniciando en el centro del plano inferior se colocaron secuencialmente todas las agujas hasta llenar la cavidad quirúrgica, verificando el adecuado cubrimiento del lecho tumoral. Finalmente se aseguraron las agujas y las puntas protruyentes fueron cubiertas para evitar lesiones cutáneas y el templete se cubrió con gasa estéril.

En los implantes realizados durante el acto quirúrgico se delimitó la cavidad tumoral, marcándola con clips metálicos en los bordes superior, inferior y laterales y guiándose por la palpación del lecho tumoral. El volumen-blanco fue mínimo 2 cm mas allá de estas dimensiones.

Posteriormente se realizó la simulación convencional y se tomaron las placas verificadoras del implante con fuentes inactivas en cada catéter, las cuales se utilizaron para definir el volumen-blanco y con esto realizar la planeación computadorizada tridimensional, prestando especial atención a la entrada y las salida de las agujas en la piel con el fin de evaluar la dosis recibida a este nivel.

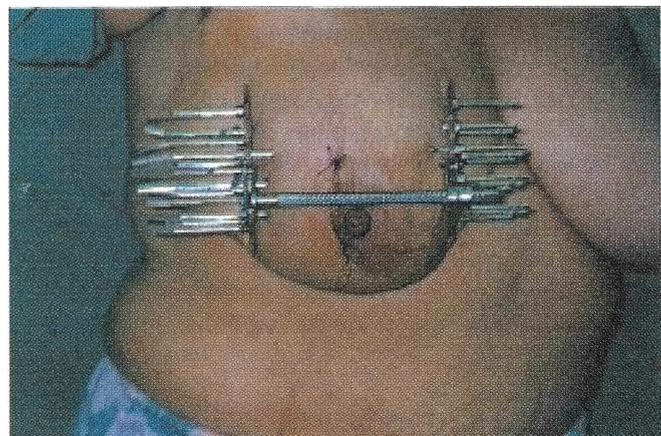


Foto 1. Paciente en postoperatorio inmediato a colocación del implante de braquiterapia intersticial HDR, lista para realizar la simulación y la planeación por computador.



Foto 2. Paciente conectada al equipo Microselectron HDR®, lista para recibir la dosis prescrita.

Prescripción de la dosis

El volumen-blanco comprendió la cavidad de la lumpectomía a más de 2 cm de margen de tejido normal del seno. La planeación del tratamiento se realizó utilizando el sistema Plato® de Nucletron®. La dosis fue normalizada a un punto localizado 3 mm por debajo del plano profundo del implante entre las dos agujas centrales. El volumen-blanco recibió una dosis mínima de 32 Gy en fracciones de 4 Gy separadas por intervalos de 6 horas y dos veces al día durante 4 días consecutivos. Para evitar una dosis excesiva en la piel, la distancia mínima de la fuente a los sitios de entrada y salida de las agujas fue de 5 mm.

El tratamiento se realizó usando un equipo Microselectron HDR® de Nucletron® con fuente Ir 192 de carga diferida. Antes de cada aplicación se verificaban las distancias de cada una de las agujas entre el templete y la piel para identificar posibles desplazamientos de éstas y realizar las correcciones pertinentes.

El implante se retiró bajo medidas de asepsia y antisepsia inmediatamente después de recibir la última dosis de HDR, y las pacientes continuaron recibiendo antibióticos y analgésicos durante 7 días.

RESULTADOS

La edad promedio de las catorce pacientes fue de 52 años con un rango entre 41 y 71 años. El tamaño tumoral estuvo entre 0,5 y 3 cm. con un promedio de

1,89. Únicamente en una mamografía se encontró alteración en más de un cuadrante.

En 11 pacientes se encontró carcinoma ductal invasivo; en dos, carcinoma ductal *in situ*, y en una paciente, carcinoma mucinoso. Siete tuvieron receptores hormonales positivos.

Se realizó cirugía conservadora de seno que consistió en cuadrantectomía más vaciamiento axilar, y en 6 casos se reportó compromiso de los ganglios linfáticos (de la base, el piso medio y/o el vértice axilar).

El implante de braquiterapia fue hecho durante el mismo acto quirúrgico en 8 pacientes, y para las otras 6 pacientes se realizó bajo guía ecográfica durante las primeras 8 semanas postoperatorias. Realizamos 3 implantes de 3 planos (utilizando 8, 12 y 16 catéteres) y 11 implantes de dos planos (de 6, 8, 9, 11 y 13 catéteres). (Ver tabla 1.) La dosis administrada fue de 32 Gy en fracciones de 4 Gy cada una separadas por 6 horas 2 veces al día, para un total de 8 fracciones durante 4 días.

El resultado cosmético se evaluó de acuerdo con los criterios del *Joint Center for Radiation Therapy, Harvard Medical School*, a los 0, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses del procedimiento y se encontró un resultado excelente en 2 (14,3%) pacientes, bueno en 10 (71,4%) pacientes, regular en 2 (14,3%) y pobre en ninguna paciente, con un seguimiento de entre 4 y 28 meses (promedio de 17,7 meses).

La toxicidad aguda se evaluó en cada paciente a los 0 a 3 meses postimplante. Se encontró que el dolor fue 0 en 4 pacientes (28,6%), 1 en 6 pacientes (42,9%) y 2 en 4 pacientes (28,6%); en ninguna paciente se calificó el dolor como 3 ó 4. La reacción cutánea se calificó como 0 en 2 pacientes (14,3%), 1 en 11 pacientes (78,6%) y 2 en 1 paciente (7,1%); en ninguna paciente se calificó la reacción cutánea como 3. Con respecto a la infección, se encontró que 12 pacientes (85,4%) no presentaron signos de infección, 1 paciente (7,1%) presentó infección que se resolvió sin tratamiento activo y 1 paciente (7,1%) presentó infección que requirió tratamiento con antibióticos orales para su control; en ninguna paciente se calificó la infección como 3 ó 4.

Hasta la fecha de corte, con un promedio de seguimiento de 17,7 meses, no se ha presentado ninguna evidencia clínica radiológica de recaída local, regional ni a distancia.

Tabla 1. Características de las pacientes, el tumor y el implante.

Paciente (número)	Edad (años)	Tamaño (cm)	Planos (número)	Catéteres (número)
1	48	0,5 x 0,5	3	12
2	53	2 x 1,3	2	13
3	66	2 x 1,5	2	9
4	48	1,8 x 1,8	2	9
5	71	3 x 2	2	11
6	62	3 x 3	2	9
7	67	1,4	2	11
8	41	2	2	9
9	50	2,5 x 2,5	2	9
10	48	1 x 1	2	6
11	67	2 x 1	2	11
12	50	2 x 2	2	8
13	52	1,8 x 1,3	3	16
14	51	1,5 x 1,5	3	8

DISCUSIÓN

En este estudio presentamos los resultados preliminares del protocolo de braquiterapia de alta tasa de dosis como modalidad única de tratamiento de radioterapia complementario al tratamiento quirúrgico. Después de un seguimiento de 17,7 meses no se encontró ninguna recaída local regional ni a distancia. La toxicidad aguda fue mínima, y los resultados de la cosmesis fueron buenos. Estos hallazgos parecen indicar que el tratamiento parcial acelerado con radioterapia, en la modalidad de braquiterapia de alta tasa de dosis a nivel del lecho tumoral, puede ser una opción viable para el manejo de pacientes seleccionadas con cáncer de seno en estadio tempranos.

Estudios aleatorios que comparan lumpectomía sola con lumpectomía más radioterapia de todo el seno, no muestran ninguna diferencia en la tasa de recaída fuera del lecho tumoral, a pesar del tratamiento con radioterapia (2,3). Al contrario, en varios estudios retrospectivos en los cuales se trataron pacientes con braquiterapia, la incidencia de fallas fuera del lecho tumoral es similar a la de aquellas pacientes que se trataron solamente con lumpectomía (19,26-28). Todos estos datos parecen indicar que la radioterapia poslumpectomía ejerce su máximo efecto reduciendo la recurrencia a nivel del lecho tumoral, por lo que, si se limitara el tratamiento de radioterapia a esta zona, podríamos llegar a tener los mismos resultados en pacientes seleccionadas. Estas pacientes seleccionadas son las que tienen bajo riesgo de enfermedad multicéntrica oculta en el seno, por lo que se excluyen las pacientes con componente intraductal extenso, en quienes se ha encontrado carci-

noma intraductal residual en un 33% de los casos a más de 2 cm en cualquier dirección del tumor primario, en contraste con un 2% de pacientes con tumores sin componente intraductal extenso (11,12,14); por lo tanto, este tipo de pacientes no son candidatas para tratamiento con radioterapia sola a nivel del lecho tumoral.

La juventud se ha relacionado con un mayor riesgo de enfermedad multicéntrica en el seno. La probabilidad de hallar un cáncer de mama localizado a más de 2,5 cm. de la lesión primaria en pacientes menores de 40 años es de 39%, en comparación con un 25% de las pacientes mayores de 60 años (11,12,13).

Varios grupos han encontrado que la probabilidad de hallar tumor residual entre 0 mm y 2 mm del margen quirúrgico es del 34% al 56% para márgenes positivos y del 43% para márgenes desconocidos (15-17), por lo que en este protocolo se decidió dejar como mínimo 2 mm de margen quirúrgico negativo.

El excelente control local y regional obtenido hasta el momento de esta publicación pudo deberse a que se escogieron pacientes de bajo riesgo, como lo son las pacientes con volumen tumoral menor de 3 cm, sin componente intraductal, extenso, mayores de 35 años y con bordes negativos mayores de 2 mm, que son los factores que aumentan el porcentaje de recaída fuera del lecho tumoral.

Se obtuvo un efecto cosmético bueno en 71,4% de las pacientes, porque se evitaron los puntos calientes en la dosimetría, ya que se le dio gran importancia a mantener una distancia mínima de 0,5 cm de la fuente a la

superficie de la piel para evitar cambios como excesiva fibrosis o telangiectasias. En una paciente el efecto cosmético fue calificado como regular, pues, aunque llenaba todos los criterios de inclusión, la relación seno-tumor no era la más adecuada, por lo cual pensamos que se debe tener mucho cuidado de no incluir en este tipo de protocolos a pacientes con senos muy pequeños.

La toxicidad aguda fue mínima; el 71,5% de las pacientes solamente necesitaron analgésicos no narcóticos para el control del dolor; el 92,9% de las pacientes presentaron, como mayor reacción cutánea, eritema leve o descamación seca, y el 85,4% de las pacientes no presentaron ningún signo clínico de infección. Esto puede significar que la radioterapia parcial acelerada en la modalidad de braquiterapia intersticial HDR

es una modalidad terapéutica segura en cuanto a toxicidad aguda.

CONCLUSIÓN

Nuestros resultados demuestran que, utilizando radioterapia parcial acelerada con implantes intersticiales y braquiterapia HDR para dar una dosis alta al lecho tumoral durante 4 días, se obtienen unos resultados cosméticos buenos con mínima toxicidad aguda, utilizando esta técnica solamente en pacientes seleccionadas con bajo riesgo de enfermedad multicéntrica, y que dichas terapias no deben aplicarse indiscriminadamente a pacientes con cáncer de seno en estadios tempranos.

REFERENCIAS

1. Piñeros M, Pardo C, et al. Registro Institucional de Cáncer del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. Resultados principales 2001. Rev Colomb Cancerol 2002; 6:(3):4-49.
2. Fisher B, Redmond C, et al. [For the NSABP]. Lumpectomy for breast cancer: An update of the NSABP experience. J Natl Cancer Inst Monogr 1992;11:7-13.
3. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Banfi A, Zucali R, 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: 250-259.
4. Fisher B, Stewart A, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomised trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Eng J Med 2002; 347:1233-1241.
5. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JAA, Overgaard M. [On behalf of the Danish Breast Cancer Cooperative Group]. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: Six years of life-table analysis. J Natl Cancer Inst Monogr 1992;11:19-25.
6. 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.
7. Van Dongen J, Bartelink H, Fentimen I, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in Stage I and II ERTC 10801 trial. J Natl Cancer Inst Monogr 1992;11:15-18.
8. Sarrazin D, Le MG, Arraigada R. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. Radiother Oncol 1989;14:177-184.
9. Abner AL, Recht A, Eberlein T, Come S, 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.
10. Clarke DH, Le MG, Sarrazin D, Lacombe MJ, et al. Analysis of local-regional relapses in patients with early breast cancers treated by a excision and radiotherapy: Experience of the Institute Gustave Roussy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;11:137-139.

11. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, 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;21:269-277.
12. Fowble B, Solin L, Schultz D, Rubenstein J, et al. 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.
13. Haffy B, Goldberg N, Fisher D, et al. Conservative surgery and prognostic implications. *Int J Oncol Biol Phys* 1989;17:727-732.
14. Kurtz J, Amalric R, Brandone H, et al. Local recurrence after breast conservative therapy: Frequency, time course and prognosis. *Cancer* 1989; 63:2912-1917.
15. Stotter A, McNeese M, Ames F, et al. Predicting the rate and extent of locoregional failure after breast conservation therapy for early breast cancer. *Cancer* 1989; 64: 2217-2225.
16. Vicini F, Recht A, Abner A, et al. Recurrence in the breast following conservative surgery and radiation therapy for early stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992;11:33-39.
17. Fisher B, Redmond C, Poisson R, 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 Eng J Med* 1989;320:822-828.
18. 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.
19. Clark RM, McCulloch PB, Levine MN, et al. A randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary resection for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:683-689.
20. Vicini F, Chen P, Fraile M, et al. Low dose rate brachytherapy as the sole radiation modality in the management of patients with early stage breast cancer treated with breast conserving therapy: Preliminary results of a pilot trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:301-310.
21. Glicksman A, Leith J. Radiobiological considerations of brachytherapy. *Oncology* 1988;2-25.
22. Vicini F, Jaffray D, 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.
23. Baglan K, Martinez A, 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.
24. Berle Lowther D, et al. A phase I/II study of HDR brachytherapy alone for T1/T2 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:55.
25. Rose M, Olivotto J, et al. Conservative surgery and radiation therapy for early stage breast cancer. Long term cosmetic results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 124:153-157.
26. Fisher B, Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and non invasive carcinoma of the breast: NSABP trials. *WJ Surg* 1994; 18:63-69.
27. 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.
28. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M. Radiotherapy after breast preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Eng J Med* 1993; 328:1587-1591.