

Radioterapia intraoperatoria (IORT) esclusiva nel carcinoma iniziale della mammella: studio pilota di fattibilità

M. DESSENA, M. DESSI¹, B. DEMONTIS, L.P. GROSSO, S. PORRU², G.F. MELEDDU², G. LAY¹, G. MURENU, M. AMICHETTI¹, L. DI MARTINO

RIASSUNTO: Radioterapia intraoperatoria (IORT) esclusiva nel carcinoma iniziale della mammella: studio pilota di fattibilità.

M. DESSENA, M. DESSI, B. DEMONTIS, L.P. GROSSO, S. PORRU, G.F. MELEDDU, G. LAY, G. MURENU, M. AMICHETTI, L. DI MARTINO

Scopo. Valutare fattibilità, tollerabilità e risultato cosmetico della radioterapia intra-operatoria (IORT) quale trattamento esclusivo post-operatorio nel carcinoma mammario iniziale della mammella.

Pazienti e metodi. Dall'ottobre 2008 all'ottobre 2009 sono state selezionate 30 pazienti da sottoporre a escissione tumorale ampia o quadrantectomia seguita da IORT sul letto tumorale con elettroni accelerati alla dose di 21 Gy. Le caratteristiche delle pazienti erano le seguenti: tumore mammario duttale o lobulare invasivo cT1, cT2 ≤ 2.5 cm, cN0, G1-2, età superiore ai 35 anni, M0.

Risultati. L'età media è risultata di 51.7 anni (range 38 – 75) con follow-up medio di 11.7 mesi (range 6 – 18). Lo stadio patologico delle lesioni è risultato pT1 in 29 casi (96,6%), in particolare: un caso pT1a (3,3%), 21 pT1b (70,0%) e 7 pT1c (23,3%). Un caso (3,3%) era pT2 con diametro 2.5 cm. Il grading è risultato G2 in 20 casi (66,6%) e G1 in 10 (33,3%). La tossicità, valutata secondo le raccomandazioni EORTC-RTOG, è risultata essere in 10 casi G0 (33,3%), in 19 casi G1 (63,3%), in un caso G2 (3,3%); non si è avuta tossicità G3. Il tempo di completa guarigione della ferita è risultato inferiore a 10 giorni nel 96,7% dei casi con la presenza in un caso di linfocele (3,3%). Non si sono avute infezioni della ferita chirurgica né mastiti sia a livello del quadrante oggetto di trattamento che negli altri quadranti. Si è osservata fibrosi lieve in 5 casi (16,6%), moderata in 2 casi (6,6%) e in nessun caso severa. La cosmesi, valutata in 4 livelli, secondo Danoff e coll., è risultata ottima in 13 casi (43,3%), buona in 15 (50%), sufficiente in 2 (6,7%) e in nessun caso insufficiente. Per quanto riguarda il controllo locale, non è stata riscontrata nessuna recidiva locale. La sopravvivenza globale è stata del 100%.

Conclusioni. La IORT nel carcinoma mammario iniziale, alle dosi utilizzate nel presente studio, è risultata una tecnica sicura, ripetibile, gravata da complicanze limitate. I vantaggi della sua utilizzazione sono riassumibili nella possibilità del controllo diretto da parte del chirurgo e del radioterapista delle strutture da trattare e di quelle da proteggere, nell'assenza di tempi di ripopolamento cellulare tra chirurgia e radioterapia, nel buon risultato cosmetico, oltre a vantaggi logistici. È necessario poter disporre di un follow-up a lungo termine per valutarne l'efficacia in termini di controllo locale e cosmesi a lungo termine.

SUMMARY: Exclusive intra-operative radiation therapy (IORT) for early stage breast cancer: pilot study of feasibility.

M. DESSENA, M. DESSI, B. DEMONTIS, L.P. GROSSO, S. PORRU, G.F. MELEDDU, G. LAY, G. MURENU, M. AMICHETTI, L. DI MARTINO

Aim. To evaluate feasibility, tolerability and cosmetic outcome of intra-operative radiation therapy (IORT) as an exclusive post-surgery treatment of early stage breast cancer.

Patients and methods. From October 2008 to October 2009 30 patients underwent wide breast cancer excision or quadrantectomy followed by IORT on tumor bed with accelerated electrons at the dose of 21 Gy. The characteristics of the patients were: ductal breast cancer or invasive lobular cT1, cT2 ≤ 2.5 cm, cN0, G1-2, age over 35 years, M0.

Results. The average age was 51.7 (range 38 – 75) with an average follow up of 11.7 months (range 6 – 18). The pathologic stage of the lesions resulted pT1 in 29 cases (96,6%), in particular: one case pT1a (3,3%), 21 cases pT1b (70,0%) and 7 cases pT1c (23,3%). One case (3,3%) was pT2 with a diameter of 2.5 cm. The grading was G2 in 20 cases (66,6%) and G1 in 10 cases (33,3%). The toxicity, evaluated according to the EORTC-RTOG criteria, was G0 (33,3%) in 10 cases, G1 (63,3%) in 19 cases, G2 in one case (3,4%); there was no G3 toxicity. The time needed for a complete healing of the wound was less than 10 days in 96,7% of the cases, with one case of lymphocele (3,3%). There were no infections of the surgical wound nor any mastitis, neither in the treated quadrant nor in the other ones. We observed a light fibrosis in 5 cases (16,6%), moderate in 2 cases (6,6%) but never severe. Cosmetics, evaluated in four levels, according to Danoff et al., was excellent in 3 cases (43,3%), good in 15 cases (50%), sufficient in 2 cases (6,7%), never insufficient. As regards local control, there was no local relapse. The global survival was 100%.

Conclusions. The IORT in early breast cancer, at the doses used in this study, proved itself as a secure technique, repeatable, with limited complications. The advantages of its use are the possibility of a direct control, by the surgeon and the radiotherapist, of the structures to treat and those to protect; the absence of time needed for cellular repopulation between surgery and radiotherapy; a good cosmetic outcome; and logistic advantages.

It is necessary to have a long term follow up to evaluate the efficacy in terms of long term cosmetic and local control.

Centro Oncologico Regionale di Riferimento
"Presidio Ospedaliero A. Businco",
ASL 8 Cagliari
U.O.C. Chirurgia Sperimentale
¹ U.O.C. Radioterapia Oncologica
² U.O.C. Fisica Sanitaria

© Copyright 2011, CIC Edizioni Internazionali, Roma

KEY WORDS: Carcinoma mammario - Chirurgia conservativa - Irradiazione parziale della mammella.
Breast cancer - Conservative surgery - Partial breast irradiation.

Introduzione

Numerosi *trials* randomizzati condotti negli anni Settanta-Ottanta hanno dimostrato l'equivalenza tra mastectomia e trattamento conservativo con chirurgia limitata e radioterapia postoperatoria nel tumore della mammella in stadio iniziale (I-II) (1). La radioterapia postoperatoria rientra pertanto a pieno titolo nel trattamento conservativo del tumore mammario, sia per il controllo locale della malattia sub-clinica sia per quanto riguarda il possibile miglioramento della sopravvivenza globale riportato da recente metanalisi (2,3).

Dopo l'escissione chirurgica e la dissezione ascellare, la radioterapia è diretta su tutta la mammella residua, solitamente con fotoni, per una dose totale di 45-50 Gy, usualmente frazionata in 25-28 sedute per la durata di circa 5 settimane, seguita da un sovradosaggio (*boost*) sulla zona (quadrante o letto operatorio) della malattia iniziale con elettroni accelerati per ulteriori 5-8 sedute (10-16 Gy); più raramente è utilizzata una infissione brachiterapica che richiede un ulteriore intervento.

Recenti dati suggeriscono che il trattamento elettivo di tutta la mammella residua per la presunta presenza di carcinoma occulto può non essere necessario in tutte le pazienti, e che il trattamento limitato al solo "letto" operatorio può produrre un risultato finale accettabile dal punto di vista clinico e ottimale dal punto di vista estetico. Il razionale di questo atteggiamento si basa principalmente sul fatto che negli studi randomizzati confrontanti la sola chirurgia limitata, verso la chirurgia seguita da radioterapia, la maggior parte (87% circa) delle recidive nelle pazienti non irradiate sono state osservate a livello o nel quadrante del "letto" tumorale (4-7). In sostanza, la radioterapia convenzionale dopo chirurgia conservativa sembrerebbe ridurre principalmente le recidive a livello o in prossimità della sede del tumore. Per di più, ad esclusione di tumori lobulari e con estesa componente intraduttale (EIC) inferiori a 20 mm di diametro, l'incidenza di tumore oltre i 2 cm dal margine della lesione è solo del 12% (8). Recentemente Faverly et al. hanno osservato che nelle forme di dimensioni limitate non ci sono focolai di malattia oltre il centimetro dalla lesione principale (9).

Alcuni ricercatori hanno di recente esaminato la possibilità di utilizzare, dopo nodulectomia, l'irradiazione del solo letto tumorale con tecniche varie (radioterapia intraoperatoria o IORT, Mammosite, 3D-CRT, brachiterapia) in pazienti selezionate e, benché i dati di que-

sti studi siano da considerare ancora preliminari, i risultati iniziali sembrano incoraggianti sul piano del controllo locale e comparabili al trattamento standard (10).

Allo scopo di valutare la fattibilità della metodica e la tollerabilità della dose somministrata con IORT basata sull'uso di elettroni accelerati, presso il Presidio Oncologico "A. Businco" di Cagliari è stato sviluppato un protocollo sperimentale denominato "Protocollo Businco 1" che prevede l'uso di quadrantectomia seguita da IORT quale trattamento locale esclusivo nel carcinoma iniziale della mammella. Nel presente lavoro vengono esaminati i risultati osservati nelle prime 30 pazienti sottoposte a tale trattamento con particolare riguardo agli aspetti della tossicità acuta e cronica a medio termine, della valutazione cosmetica e, per quanto valutabile considerato il breve follow-up, del controllo locale.

Pazienti e metodi

Presso la U.O.C. di Chirurgia Sperimentale e la U.O.C. di Radioterapia Oncologica del Presidio "A. Businco" di Cagliari e con il parere favorevole del Comitato Etico, sono state arruolate, dal mese di ottobre 2008 a quello di ottobre 2009, 30 pazienti da sottoporre a escissione tumorale ampia o quadrantectomia seguita da radioterapia intraoperatoria sul letto tumorale con elettroni accelerati alla dose di 21 Gy in seduta unica. I criteri di inclusione delle pazienti erano i seguenti: tumore mammario ad istologia duttale o lobulare invasivo, stadio clinico-strumentale cT1, cT2 \leq 2.5 cm e grading G1-2, età oltre i 35 anni senza limiti superiori, assenza di metastasi linfonodali (N0) o sistemiche (M0) rilevate clinicamente o strumentalmente, non gravidanza o allattamento. Alle pazienti era sottoposto un dettagliato consenso informato. Rappresentavano criteri di esclusione patologie concomitanti (lupus, sclerodermia, poliartrite, diabete insulinodipendente), precedente irradiazione (RT) della parete toracica, precedente trattamento chemioterapico o presenza di microcalcificazioni diffuse ad altri quadranti della mammella (Tab. 1).

L'intervento chirurgico è consistito in una escissione completa delle microcalcificazioni evidenti alla mammografia diagnostica o del nodulo clinicamente palpabile o in una quadrantectomia. In caso di margini positivi al criostato, si è proceduto a ulteriore escissione con ampio margine in anestesia generale. L'intervento sul tumore era preceduto dalla ricerca del linfonodo sentinella in anestesia locale, al fine di ottenere il referto definitivo dello stato linfonodale. I tempi operatori erano immutati rispetto alla procedura standard salvo che per l'utilizzo di alcuni accorgimenti atti a prevenire possibili complicanze da irradiazione negli organi sottostanti la ghiandola mammaria (polmone, cuore) e a livello cutaneo, ovvero il posizionamento di due dischi metallici (acciaio e piombo) in sede prepettorale e l'allontanamento mediante divaricatori autostatici della cute e la sua protezione con garze umide (Fig. 1). L'intervento chirurgico era seguito sul letto tumorale con acceleratore di elettroni portatile (Novac 7, New Radiant Technology) (Fig. 2), dotato di una serie di applicatori cilindrici in plexiglass di diametro variabile da 3 a 8 cm, posizionabili con angolatura variabile da 0° a 45°.

TABELLA 1 - SELEZIONE DELLE PAZIENTI.

Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
cT1-cT2 ($\leq 2,5$ cm), cN0-M0 G1-G2	Microcalcificazioni diffuse
Età >35 anni	Patologie autoimmuni
No gravidanza	Diabete insulinodipendente
Consenso informato	Pregressa RT torace
	Pregressa chemioterapia

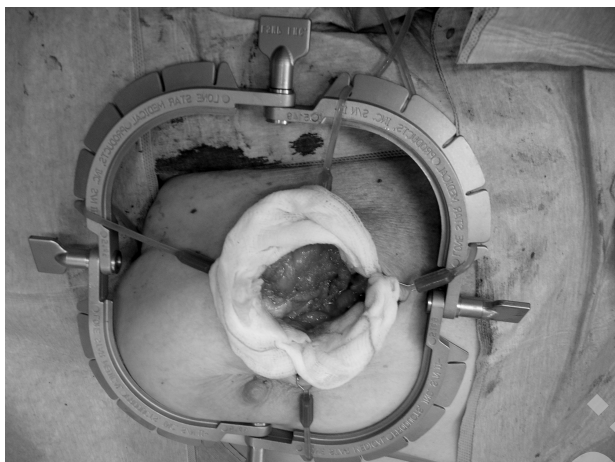


Fig. 1 - Protezione di cute e sottocute con divaricatore e pezze umide.



Fig. 2 - Posizione dell'acceleratore ed erogazione della dose.

Il trattamento radioterapico comprendeva il letto operatorio più un margine radiale di 1 cm, con un livello di dose di 21 Gy, secondo le indicazioni dell'*American Association of Physicist in Medicine* (11). L'energia degli elettroni utilizzata per il trattamento doveva consentire di comprendere nell'isodose 90% il volume bersaglio. In presenza di altri fattori di rischio (recettori ormonali negativi, amplificazione *cerb-2*, etc.) si è optato per la normale procedura con trattamenti farmacologici adiuvanti indicati per il singolo caso.

Il programma di follow-up prevedeva la valutazione clinico-stru-

mentale del controllo locale di malattia, della tossicità acuta e tardiva e della cosmesi. L'esame obiettivo clinico veniva proposto dopo un mese, tre mesi, sei mesi e ogni sei mesi per i primi tre anni, poi con cadenza annuale. La mammografia era programmata dopo 6 e 12 mesi e poi con cadenza annuale, la valutazione cosmetica post-IORT soggettiva, obiettiva e fotografica a sei mesi e poi con cadenza annuale, la valutazione della qualità di vita prima del trattamento e ad un mese e ad un anno dallo stesso. La tossicità acuta e cronica era valutata secondo i parametri dello schema EORTC-RTOG (12) con particolare riguardo al tempo di completa guarigione della ferita, alla presenza di infezione della ferita chirurgica, alla presenza di linfocele e di mastite, sia nel quadrante oggetto di trattamento sia negli altri quadranti, e alla comparsa di fibrosi lieve, moderata o severa. La cosmesi, graduata sulla base dei parametri riportati da Danoff e coll. (13), era valutata in ottima, buona, sufficiente e insufficiente.

Risultati

Le 30 pazienti arruolate avevano un'età media di 51,7 anni (range 38-75). Il follow-up medio è risultato di 11,7 mesi (range 6-18).

I tumori erano localizzati nei quadranti superiori in 14 casi (48,2%). Lo stadio istopatologico delle lesioni era pT1 in 29 casi (96,6%), con un caso PT1a (3,3%), 21 pT1b (70,0%) e 7 pT1c (23,3%); in un caso il tumore era pT2 con diametro 2.5 cm (3,3%). Il grading è risultato G2 in 20 casi (66,6%) e G1 in 10 (33,3%).

In due pazienti la presenza di un interessamento dei margini di resezione all'esame definitivo ha richiesto una ulteriore escissione.

La tossicità acuta è risultata essere in 10 casi G0 (33,3%), in 19 casi G1 (63,3%), in un caso G2 (3,3%); non si sono avute reazioni di grado 3 (Fig. 3). La valutazione della tossicità tardiva ha evidenziato fibrosi lieve in 5 casi (16,6%), moderata in 2 (6,6%) e in nessun caso fibrosi severa. Il tempo di completa guarigione della ferita è risultato nella norma (10 giorni) nel 96,7% dei casi; in un caso si è osservato un linfocele (3,3%) sottoposto ad aspirazione e risolto in ulteriori 15 giorni. Non si sono verificati casi di infezione della ferita né di mastite sia nel quadrante oggetto di trattamento sia negli altri quadranti. La cosmesi è risultata ottima in 13 casi (43,3%), buona in 15 (50%), sufficiente in 2 (6,7%) e in nessun caso giudicata insufficiente (Fig. 4). La sopravvivenza globale è stata del 100% così come il controllo locale della malattia.

Discussione

La IORT consente in unica somministrazione di erogare una elevata dose di radiazioni biologicamente più efficace di quella somministrata convenzionalmente in modo frazionato, evitando l'irradiazione di tessuti sani o di rispetto che possono essere spostati dal campo di trat-

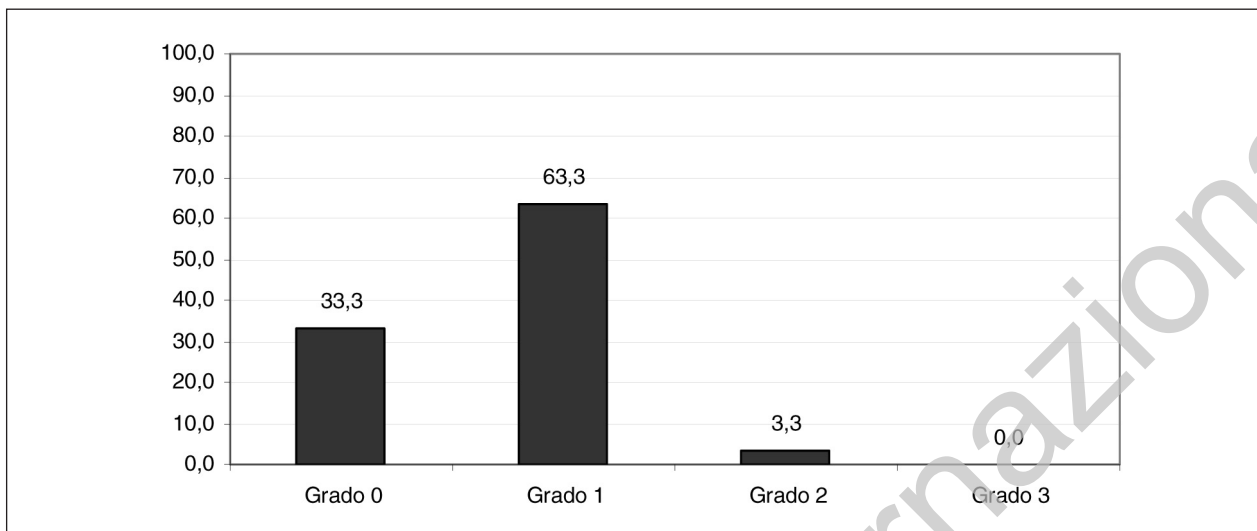


Fig. 3 - Tossicità acuta (parametri EORTC-RTOG, rif. 12).

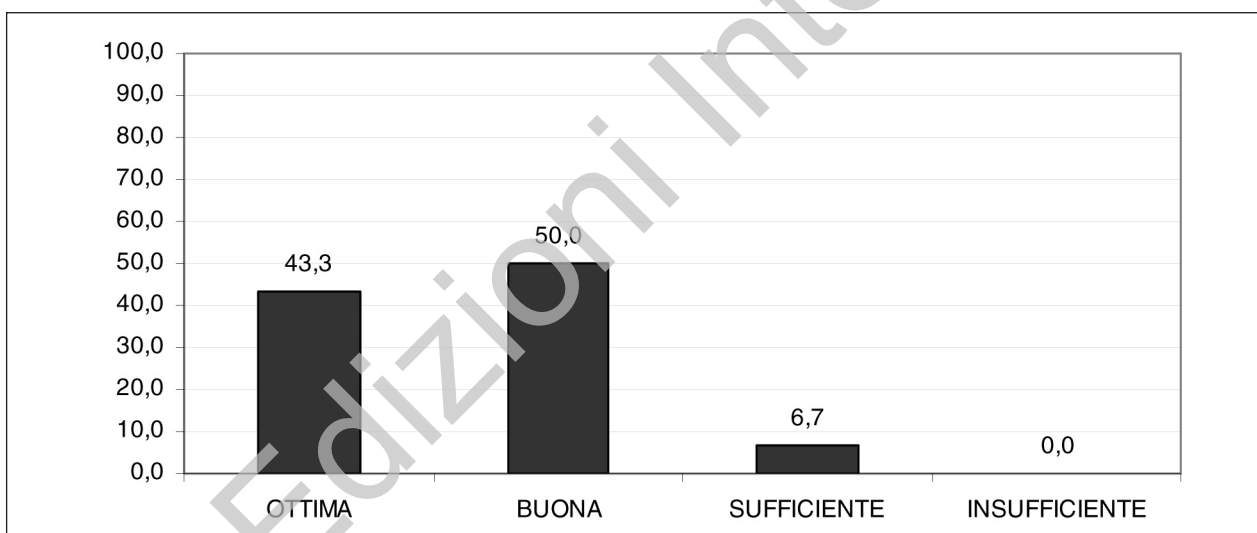


Fig. 4 - Valutazione della cosmesi (secondo Danoff e coll., rif. 13).

tamento (14). Sono noti in letteratura i benefici sia in termini di controllo locale sia in termini di sopravvivenza della IORT in vari tipi di cancro soprattutto addominali (15). Gli effetti biologici di una singola dose IORT, secondo stime radiobiologiche, sarebbero circa da 1,5 a 2,5 più alti di quelli somministrati in un ciclo completo di radioterapia esterna frazionata; si calcola, infatti, che una dose di 10 Gy eseguita in IORT equivalga a circa 20 Gy somministrati nel trattamento frazionato convenzionale (16,17).

Numerosi modelli sono stati utilizzati per quantificare la tolleranza alle radiazioni dei tessuti normali. Il più usato e verosimile è il modello lineare-quadratico basato sul-

la sopravvivenza delle cellule clonogeniche e che segue la forma di una parabola su coordinate logaritmo-lineari. Una dose di 60 Gy a frazionamento convenzionale (tipica del trattamento del carcinoma della mammella) è equivalente a circa 21 Gy con un rapporto α/β di 10 Gy (tipico dei tumori mammari). I dati relativi alla tolleranza dei tessuti sani alla IORT riportati in letteratura hanno valutato inizialmente la dose ottimale con studi di fase I-II *dose escalation* con trattamenti esclusivi a dosi comprese tra 10 e 21 Gy (18), che hanno evidenziato la ridotta percentuale di complicanze legate al trattamento. La IORT ha infatti la prerogativa di trattare accuratamente il letto tumorale poiché l'applicatore viene posizionato sul

letto operatorio, con visione diretta del campo di trattamento, dopo la fase chirurgica resettiva, risparmiando il tessuto dermo-ghiandolare circostante (19,20). La cute ed il sottocute vengono opportunamente esclusi dal campo di irradiazione attraverso uno scollamento dermo-cutaneo dalla ghiandola mammaria propriamente detta e proteggendo la cute circostante grazie ai divaricatori e, intorno al collimatore, con garze umide di soluzione fisiologica, diminuendo così il rischio di sviluppare fibrosi e retrazione cutanea con conseguente possibile miglior risultato estetico. La percentuale di complicanze riportata in letteratura è relativamente scarsa con fibrosi severa di grado 3 in circa il 3-4% delle pazienti e tossicità limitata al grado 1 in oltre l' 80%, dati confermati anche nella nostra esperienza (nessun grado 3, 3,3% G2, 63,3% G1 e 33,3% G0; fibrosi lieve 16,6%, moderata 6,6% e severa pari a 0). Anche i tempi di guarigione e le complicanze chirurgiche da noi osservate si sono dimostrati in linea con la letteratura (un caso di sieroma postoperatorio) che riporta percentuali di infezioni, ematomi e sieromi variabili dall'1 al 3% (19-21).

Uno dei vantaggi dell'irradiazione parziale della mammella è sicuramente rappresentato dalla possibilità di ottenere risultati cosmetici migliori rispetto alla radioterapia tradizionale e gli studi riportati in letteratura mostrano come sia possibile ottenere risultati ottimi/eccellenti in oltre il 90% dei casi (22,23). Nella nostra esperienza l'associazione di tecniche oncoplastiche, peraltro sempre utilizzate quando viene eseguito un intervento conservativo, ha permesso di ottenere risultati ottimi/buoni in 28 casi (93,3%) e sufficienti in 2 (6,7%). L'irradiazione intraoperatoria consente la sterilizzazione del letto operatorio da eventuali cellule tumorali residue con conseguente ipotizzabile miglior controllo locale di malattia e incremento della sopravvivenza libera da malattia.

Bibliografia

1. Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. *New Engl J Med* 1995; 333: 1444-1455.
2. Van de Steene J, Soete G, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol* 2000; 55: 263-272, 2000
3. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccoczi R, Lui-ni A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002 Oct 17;347(16):1227-32.
4. Clarke RM, McCulloch PB, Levine MN, Lipa M, Wilkinson RH, Mahoney LJ, Barsur VR, Nair BD, McDermot RS, Wong CS, Corbett PJ. Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 683-689
5. Fisher B, Redmond C. Lumpectomy for breast cancer: An update of the NSABP experience: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *Monogr Natl Cancer Inst* 1992; 11: 7-13.
6. Liljegren G, Holmberg L, Adami HO, Westman G, Graffman S, Bergh J. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: Five-year results of randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 717-722.
7. Schmidt-Ulrich RK, wazer DE, Di Petrillo D et al. Breast conservation therapy for early stage breast carcinoma with outstanding 10 year locoregional control rates: a case for aggressive therapy to the tumor bearing quadrant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 545-552.
8. Gump FA. Multicentricity in early breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1992; 8: 117-121.
9. Faverly DRG, Hendricks JHCL, Holland R. Breast carcinoma of limited extent: Frequency, radiologic-pathologic character-

- stics, and surgical margin requirements. *Cancer* 2001; 91: 647-651.
10. Offeren B.V., Oveergaard M., Kroman N., Overgaard J. Accelerated partial breast irradiation as a part of breast conserving therapy of early breast carcinoma: a systematic review. *Radiother Oncol* 2009; 90: 1-13.
 11. Palta JR, Biggs PJ, Hazle JD, Saiful M, Dahl RA, Ochransky TG, Soen J, Dobelbower RR, McCulloch EC. Intraoperative electron beam radiation therapy. Technique, dosimetry and dose specification. Report of task force 48 of the radiation committee of American Association of Physicist in Medicine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33: 725-746.
 12. Winchester DP, Cox JD. Standards for breast conservation treatment, Ca-A. *Cancer J* 1992;42: 134-162.
 13. Danoff BF, Goodman RL, Glick JH, Haller DG, Pajak TF. The effect of adjuvant chemotherapy on cosmesis and complications in patients with breast cancer treated by definitive irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9:1625-1630.
 14. Sindelar WF, Johnstone PA, Hoekstra HJ, Kinsella TJ: Normal tissue tolerance to intraoperative irradiation: Techniques and results. Eds: Gunderson LL, Willet CG, Harrison LB, Calvo FA. (1999) Humana Press, Inc., Totowa, NJ, USA.
 15. Gunderson LL, Willen CG, Harrison LB, Petersen IA, Haddock MG. Intraoperative irradiation: current and future status. *Semin Oncol* 1997; 24: 715-731.
 16. Strandquist M: Time-dose relationship, *Acta Radiol* 1994; 55: 1-30.
 17. Okunieff P, Sundaraman S, Chen Y: Biology of large dose per fraction radiation therapy. pp 25-46. In *Current clinical oncology: Intraoperative irradiation: Techniques and results*. Eds: Gunderson LL, Willet CG, Harrison LB, Calvo FA. (1999) Humana Press, Inc., Totowa, NJ, USA.
 18. Luini A, Orecchia R, Gatti G, Intra M, Ciocca M, Galimberti V, Veronesi P, Santos GR, Gilardi D, Veronesi U. Breast Cancer Res Treat. The pilot trial on intraoperative radiotherapy with electrons (ELIOT): update on the results. *Breast Cancer Res Treat* 2005;93(1):55-9.
 19. Merrick HW, Battle JA, Padgett BJ, Dobelbower RR: IORT for early breast cancer: a report on long-term results. *Front Radiat Ther Oncol* 1997; 31: 126-130.
 20. Dubois J-B, Hay M, Gely S, Saint-Aubert B, Rouanet P, Pujol H: IORT in breast carcinomas. *Front Radiat Ther Oncol* 1997; 31: 131-137.
 21. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Gatti G, Intra M, Veronesi P, Leonardi MC, Ciocca M, Lazzari R, Caldarella P, Simsek S, Silva LS, Sances D. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery: experience with 590 cases. *Ann Surg* 2005;242(1):101-6.
 22. Mussari S, Sabino Della Sala W, Busana L, Vanoni V, Eccher C, Zani B, Menegotti L, Tomio L. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast cancer. First report on late toxicity and cosmetic results from a single-institution experience. *Strahlenther Onkol* 2006;182(10):589-95.
 23. Lemanski C, Azria D, Gourgon-Bourgade S, Gutowski M, Rouanet P, Saint-Aubert B, Ailleres N, Fenoglio P, Dubois JB. Intraoperative Radiotherapy in Early-Stage Breast Cancer: Results of the Montpellier Phase II Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;23: 22-24.
 24. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Zurrida S, Intra M, Veronesi P, Arnone P, Leonardi MC, Ciocca M, Lazzari R, Caldarella P, Rotmensz N, Sangalli C, Sanches D, Maisonneuve P. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1.822 cases treated with electrons. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124 (1):141-51.
 25. Nairz O, Sedlmayer F. Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy of early breast carcinoma: A systematic review. *Radiother Oncol* 2010;94(3):388-9.
 26. Polgár C, Limbergen EV, Pötter R, Kovács G, Polo A, Lyczek J, Hildebrandt G, Niehoff P, Guinot JL, Guedea F, Johansson B, Ott OJ, Major T, Strnad V; On behalf of the GEC-ESTRO breast cancer working group. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: Recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010;94(3):264-273.
 27. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH, Julian TB, Marks LB, Todor DA, Vicini FA, Whelan TJ, White J, Wo JY, Harris JR. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009, 15;74(4):987-1001.