

# Cáncer de Mama Etapas I y II: Radioterapia

COORDINADOR  
DR. OSVALDO GIANNINI.

INTEGRANTES  
DR. RAMÓN BAEZA,  
DRA. ANA MARÍA CIUDAD,  
DR. ANDRÉS CÓRDOVA,  
DRA. KAREN GOSET,  
DR. EUGENIO VINÉS.

## Introducción

La radioterapia en sus diversas formas se ha empleado en el cáncer de mama desde hace unos cien años. Como tratamiento local es una terapia eficaz, de relativamente baja morbilidad, bien tolerada. En el tratamiento de las pacientes con un cáncer de mama operable, la radioterapia puede tener uno de dos usos:

- a. Conservación de la mama al asociarse a cirugía conservadora.
- b. Complemento a la mastectomía en pacientes con alto riesgo de recurrencia local.

## Efectos de la radioterapia adyuvante

### *1. Disminución de la tasa de recidiva locorregional*

Este efecto ha sido demostrado en ensayos randomizados y en metaanálisis basados en datos individuales<sup>(1,2)</sup>. La radioterapia disminuye en general a un tercio el riesgo de recidiva locorregional, aunque el riesgo de recidiva sea bajo (Nivel de Evidencia I). Este efecto de la radioterapia es independiente de los tratamientos sistémicos (quimioterapia, hormonoterapia), lo que también ha sido demostrado en estudios randomizados publicados recientemente<sup>(3-5)</sup> (Nivel de Evidencia I).

La prevención de la recidiva locorregional podría disminuir la tasa de metástasis a distancia, si realmente existe un mecanismo de diseminación secundaria (a partir de nidos tumorales residuales dejados en el lecho operatorio)<sup>(6,7)</sup>. Por este mecanismo se podría

explicar el efecto beneficioso demostrado en términos de reducción de mortalidad específica por cáncer de mama<sup>(2)</sup> y de supervivencia global<sup>(3-6)</sup>. Sin embargo, este efecto no ha sido demostrado en todos los estudios randomizados (Nivel de Evidencia II).

## 2. Toxicidad tardía de la radioterapia adyuvante

Es un problema mayor que se ha hecho evidente desde la década del 80<sup>(8,9)</sup>. La toxicidad más importante es la cardíaca<sup>(2,9,10)</sup> (Nivel de Evidencia I), aunque también puede haber un componente pulmonar<sup>(11)</sup> (Nivel de Evidencia IV). El aumento en supervivencia específica debido a la radioterapia parece estar contrarrestado por la mortalidad secundaria al tratamiento, según se aprecia en los estudios más antiguos y metaanálisis publicados, pero los estudios modernos, con seguimientos de hasta 10 años, no muestran ningún incremento en mortalidad cardiovascular<sup>(3-5,12)</sup> (Nivel de Evidencia I). Se piensa que esto se explica por una adecuada técnica de radioterapia<sup>(12)</sup>. La importancia de la técnica de irradiación para disminuir o eliminar la mortalidad por toxicidad tardía del tratamiento es objeto de estudios randomizados actualmente en curso. La evidencia disponible muestra que la irradiación de la mama o pared torácica no aumenta el riesgo de desarrollar un cáncer de la mama contralateral sana<sup>(13,14)</sup> (Nivel de Evidencia I).

## Radioterapia en el tratamiento conservador del cáncer de mama

La combinación de cirugía conservadora y radioterapia a la mama es un tratamiento oncológicamente adecuado, con tasas similares de control local y supervivencia a la mastectomía radical modificada<sup>(1,2,13-17)</sup> (Nivel de Evidencia I).

### *Selección de pacientes para tratamiento conservador*

Son buenas candidatas para este tratamiento las pacientes cuyo cáncer se puede extirpar totalmente, con márgenes microscópicos negativos y con un resultado cosmético aceptable (Nivel de Evidencia III). Aquellas pacientes que tengan un alto riesgo estimado de recidiva local con el tratamiento conservador deberían considerarse para mastectomía como tratamiento local de elección. Para la adecuada selección de pacientes, se debe tomar en cuenta en especial los siguientes factores:

*Márgenes:* La presencia de tumor en los márgenes de resección es un factor de riesgo para recurrencia local en el tratamiento conservador y debería generalmente requerir una reexcisión<sup>(18-22)</sup> (Nivel de Evidencia III).

*Componente intraductal extenso:* Este es un factor de riesgo discutible, que si bien en estudios antiguos, aparece como predictor de recurrencia local, no parece ser independiente del estado de los márgenes de resección<sup>(23-30)</sup> (Nivel de Evidencia III). La presencia de un componente intraductal extenso no se considera por sí sola una contraindicación al tratamiento conservador, pero exige especial atención al estado de los márgenes de resección.

*Edad:* La evidencia disponible sugiere que las pacientes jóvenes tienen un mayor riesgo de recurrencia local con el tratamiento conservador<sup>(31-33)</sup> (Nivel de Evidencia III). No se ha identificado claramente la causa de este fenómeno, ni se conoce un límite de edad cierto que confiera significativamente mayor riesgo, ya que la frecuencia de cáncer de mama en mujeres jóvenes es baja. Si bien esto no se considera una contraindicación absoluta al tratamiento conservador, debe tomarse en cuenta

al aconsejar a la paciente respecto de la elección del tratamiento quirúrgico.

### **Contraindicaciones a la radioterapia adyuvante**

Se debe hacer la diferencia conceptual entre las contraindicaciones del tratamiento conservador (discutidas en el capítulo de cirugía) y las contraindicaciones a la radioterapia propiamente tal, que se mencionan en los siguientes párrafos. Las consideraciones que se detallan a continuación se aplican tanto a pacientes tratadas con cirugía conservadora, como con mastectomía.

#### *a. Contraindicaciones absolutas*

En general, son raras y se consideran como tales aquellos casos en que la radioterapia no puede emplearse electivamente bajo ninguna circunstancia<sup>(34)</sup> (Nivel de Evidencia III): embarazo en cualquier trimestre y enfermedades genéticas de alta susceptibilidad al daño por radiación (ataxia-telangiectasia, xeroderma pigmentoso, síndrome de Nijmegen). Se excluyen expresamente las situaciones calificadas como emergencias médicas por riesgo vital.

#### *b. Contraindicaciones relativas*

Se refieren a circunstancias en que el tratamiento de radioterapia puede acarrear complicaciones en mayor magnitud o frecuencia que lo habitual<sup>(34)</sup>. Sin embargo, en estos casos, el uso juicioso de la radioterapia administrada cuidadosamente es factible: Radioterapia previa en la mama afectada por otras causas (linfomas), enfermedades colágeno vasculares, tales como lupus eritematoso sistémico, escleroderma y sus variantes, incapacidad física (Nivel de Evidencia III).

### **Oportunidad del tratamiento**

En ausencia de quimioterapia sistémica, la radioterapia debe hacerse a continuación de la cirugía conservadora, lo más pronto que permitan las condiciones de la paciente. Los plazos del tratamiento no están bien estudiados, pero la evidencia sugiere un aumento en la tasa de recidivas locorreregionales en pacientes irradiadas después de las 8 semanas de la operación<sup>(35)</sup> (Nivel de Evidencia III).

#### *Secuencia de radioterapia y quimioterapia*

La literatura sobre este tema es abundante y confusa. Hay sólo un estudio randomizado cuyos resultados están publicados en forma preliminar, que sugiere una mayor tasa de metástasis a distancia en pacientes de alto riesgo (eg. N+) tratadas inicialmente con radioterapia<sup>(36)</sup>. Sin embargo, el análisis del estudio inicial estuvo restringido a aproximadamente dos tercios de la población randomizada. Posteriormente, con un seguimiento de 11 años, los resultados actualizados del estudio (publicados sólo como *abstract*) no muestran un efecto significativo de la secuencia de tratamientos en la tasa de recurrencias locales, a distancia, ni sobrevida<sup>(37)</sup> (Nivel de Evidencia II). Otros estudios que indirectamente estudian el control local en pacientes randomizadas a quimioterapia adyuvante o nada, no sugieren un aumento en la recurrencia local al irradiar después de la quimioterapia adyuvante<sup>(38-41)</sup> (Nivel de Evidencia III).

Los autores sugieren mantener la recomendación del consenso anterior, de comenzar con quimioterapia en pacientes N+, respetando los plazos para la radioterapia asociada y comenzar la secuencia con radioterapia en las pacientes N- (Nivel de Evidencia V). En pacientes con cáncer de mama temprano no se recomienda la administración concomitante de quimioterapia y radioterapia.

pia, por el riesgo de aumentar la toxicidad o empeorar el resultado cosmético del tratamiento<sup>(34)</sup> (Nivel de Evidencia III).

#### *Secuencia de radioterapia y tamoxifeno*

No hay datos confiables respecto de la administración concomitante de tamoxifeno y radioterapia. El efecto biológico de las radiaciones podría disminuirse con la droga, pero los resultados experimentales han sido conflictivos<sup>(34)</sup> y no hay estudios clínicos al respecto. Esta combinación podría, sin embargo, empeorar los resultados cosméticos<sup>(42)</sup> o aumentar la toxicidad pulmonar<sup>(43)</sup> (Nivel de Evidencia III).

#### *Tratamiento conservador sin radioterapia*

Los estudios randomizados de cirugía conservadora con o sin radioterapia sugieren que sólo 20%-50% de las pacientes tratadas sólo con cirugía conservadora sufrirán una recurrencia local<sup>(13,44-48)</sup> (Nivel de Evidencia I), de lo que se desprende que un grupo de pacientes no necesitaría radioterapia local. No se ha podido identificar con certeza esta población de bajo riesgo de recidiva local.

Los análisis hasta aquí publicados muestran consistentemente el beneficio de la radioterapia local en todos los subgrupos de pacientes<sup>(2)</sup> (Nivel de Evidencia I). Hay tres estudios randomizados que evalúan la utilidad del tamoxifeno como sustituto de la radioterapia en pacientes ańosas, con tumores pequeños, sin metástasis axilares, sometidas a tratamiento conservador<sup>(49-51)</sup> y los tres muestran una alta tasa de recurrencia local sin radioterapia (Nivel de Evidencia I). A estas alturas no se puede recomendar prescindir de la radioterapia en ningún grupo de pacientes tratadas con cirugía conservadora.

#### *Recomendaciones técnicas de radioterapia adyuvante al tratamiento conservador*

El volumen mínimo de tratamiento es toda la glándula mamaria (Nivel de Evidencia I). El tratamiento se hace con fotones de megavoltaje (6 MV o menos), con dosis por fracción de 1,8 a 2 Gy, para una dosis total de 45 a 50 Gy, tratando todos los campos todos los días. Se prefiere simulación radiológica y dosimetría individual (con tomografía computada de elección o contorno simple). Se debe irradiar el menor volumen posible de pulmón, ciertamente manteniendo una distancia pulmonar en el eje central menor a 3 cm. Hay un estudio randomizado publicado recientemente, con un seguimiento de 5 años, que sugiere que el tratamiento acelerado (42,5 Gy en 16 fracciones en cuatro semanas) no es perjudicial<sup>(52)</sup>, práctica que no recomendamos en ausencia de datos confirmatorios tanto en control local como en resultados cosméticos a largo plazo (Nivel de Evidencia III). Los aspectos clínicos y técnicos de la irradiación de los linfáticos regionales se discutirán en detalle con la radioterapia postmastectomía.

El uso de una sobreimpresión en el lecho tumoral aumenta significativamente el control local<sup>(53,54)</sup> (Nivel de Evidencia I). Esto se puede hacer con un campo directo de electrones, con mini campos tangenciales y fotones de megavoltaje, o con un implante intersticial, lo que no es una práctica frecuente en nuestro medio. Las dosis comúnmente empleadas son de 10 a 16 Gy. El estudio randomizado de la EORTC<sup>(54)</sup> sugiere que el efecto benéfico de la sobreimpresión disminuye en pacientes mayores de 60 años (Nivel de Evidencia III).

### **Radioterapia adyuvante postmastectomía**

En pacientes sometidas a mastectomía, la radioterapia adyuvante mejora el control local, la sobrevida específica y probablemente la sobrevida global incluso en presencia de tratamiento sistémico<sup>(2-5)</sup> (Nivel de Evidencia I).

#### *Selección de pacientes*

Si bien los beneficios proporcionales de la radioterapia son iguales para todos los subgrupos de pacientes<sup>(2,55)</sup>, ésta se puede omitir en pacientes mastectomizadas cuyo riesgo de recidiva local es razonablemente bajo - estimado arbitrariamente como menor de 10% a 10 años (Nivel de Evidencia V). Los estudios publicados sugieren altas tasas de recurrencia local tras una mastectomía en pacientes con metástasis axilares<sup>(56,57)</sup> (Nivel de Evidencia I) y con tumores mayores de 5 cm (Nivel de Evidencia III). No hay consenso en la magnitud del riesgo de recurrencia local cuando hay metástasis en menos de 4 linfonodos axilares, lo que es motivo de estudios randomizados en curso, pero la evidencia disponible sugiere un beneficio de la radioterapia adyuvante para todas estas pacientes<sup>(3,5,55)</sup>. Otras pacientes en que se estima un mayor riesgo de recurrencia local incluyen aquellas cuyos tumores tienen extensión histológica a músculo, o márgenes microscópicos positivos.

#### *Recomendaciones técnicas de radioterapia adyuvante postmastectomía*

El volumen de tratamiento debe incluir la pared torácica en todas las pacientes (Nivel de Evidencia II). Se recomienda el uso de fotones de megavoltaje (6 MV o menos) solos o con electrones, dosis de 45 a 50 Gy en frac-

ciones de 1,8 a 2 Gy, tratando todos los campos todos los días. Al igual que en la irradiación de la mama intacta, se debe irradiar el menor volumen posible de pulmón, ciertamente manteniendo una distancia pulmonar en el eje central menor a 3 cm. Como alternativa se puede usar un campo directo de electrones, con igual dosis y fraccionamiento. No hay evidencia que sea necesario una sobreimpresión electiva a la cicatriz de mastectomía.

### **Irradiación de linfáticos regionales**

La evidencia disponible sobre el riesgo de recurrencia regional en pacientes con metástasis axilares es débil, con tasas entre 1% y 25% para las distintas regiones nodales<sup>(56,58)</sup>, datos que en su mayoría provienen de estudios retrospectivos antiguos, en pacientes con cánceres diagnosticados en la era premamografía (Nivel de Evidencia III). La evidencia que apoya el uso de radioterapia adyuvante a las regiones nodales adolece de los mismos problemas. Sin embargo, los estudios randomizados que demuestran el beneficio de la radioterapia postoperatoria incluyen la irradiación de áreas linfáticas (Nivel de Evidencia III).

#### *Irradiación supraclavicular*

Se recomienda en todas las pacientes con metástasis axilares. La técnica habitual es un campo anterior de fotones, angulado en 12°-15° para evitar irradiar la médula espinal, dosis de 45 a 50 Gy en fracciones de 1,8 a 2 Gy, prescrito a una profundidad de 3 cm.

#### *Radioterapia axilar*

Este tratamiento se asocia a mayor riesgo de linfedema, por lo que su indicación se

restringe a pacientes con disección axilar incompleta o invasión extensa de la grasa axilar<sup>(59-62)</sup> (Nivel de Evidencia IV). Se sugiere irradiar la axila por un campo posterior, con dosis diaria calculada al plano medio de la paciente, en cantidad suficiente para igualar la dosis prescrita al campo supraclavicular.

#### *Irradiación de cadena mamaria interna*

Los estudios antiguos sugieren que pacientes con metástasis axilares están a riesgo de compromiso de los linfonodos de la cadena mamaria interna, independientemente de la localización del tumor (Nivel de Evidencia III). Este tratamiento puede ser responsable de la mayor parte de la toxicidad observada en los estudios antiguos de radioterapia adyuvante, por las altas dosis de radiación dadas a la pared anterior del corazón con las técnicas entonces en uso<sup>(8)</sup>. Este riesgo es aún más de cuidado en la actualidad por el amplio uso de antraciclinas. Es probable que la técnica de tratamiento sea determinante en la génesis de complicaciones (Nivel de Evidencia IV). Lo que es motivo de un estudio randomizado actualmente en curso (EORTC-GOCCHI).

La técnica de tratamiento debe incluir el uso parcial o exclusivo de electrones. Si se usa una técnica mixta (combinación de fotones y electrones) la dosis a la superficie anterior del corazón no debe ser superior a 16 Gy. Si se piensa irradiar la cadena mamaria interna es obligatorio localizar los linfonodos mediante linfografía, linfocintigrafía o tomografía computada y hacer el cálculo dosimétrico individualizado con múltiples cortes de *scanner* (Nivel de Evidencia IV). La dosis total y fraccionamiento al tratar la cadena mamaria interna deben igualar a los campos tangenciales.

#### **Bibliografía**

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: An overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 1995; 333: 1444-1455.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1757-70.
3. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al, for the Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997; 337: 949-955.
4. Overgaard M, Jensen M, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82e randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 1641-1648.
5. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 956-962.
6. Auquier A, Rutqvist LE, Høst H, et al. Post-mastectomy megavoltage radiotherapy: The Oslo and Stockholm trials. *Eur J Cancer* 1992; 28: 433-437.
7. Arriagada R, Rutqvist LE, Mattson A, et al. Adequate locoregional treatment for early breast cancer may prevent secondary dissemination. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2869-2878.
8. Cuzick J, Stewart H, Peto R, et al. Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 15-29.
9. Host H, Brenhøvd IO, Loeb M. Post-operative radiotherapy in breast cancer: Long term results

- from the Oslo study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 727-732.
10. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist LE, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 447-453.
  11. Lind PA, Marks LB, Hardenbergh PH, et al. Technical factors associated with radiation pneumonitis after local +/- regional radiation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 137-43.
  12. Højris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. *Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Lancet* 1999; 354: 1425-30.
  13. Fisher B, Anderson S, Bryant J, 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.
  14. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, 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.
  15. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 907-11.
  16. van Dongen, Voogd AC, Fentiman IS et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1143-50.
  17. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis: Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992: 19-25.
  18. Solin LJ, Fowble BL, Schultz DJ, Goodman RL. The significance of pathology margins of the tumor excision on the outcome of patients treated with definitive radiation for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:279-87.
  19. Fortin A, Larochelle M, Laverdiere J, Lavertu S, Tremblay D. Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17:101-9.
  20. Freedman G, Fowble B, Hanlon A, Nicolaou N, Fein D, Hoffman J, et al. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1999; 44: 1005-15.
  21. Klimberg VS, Harris S, Korourian S. Assessing margin status. *Surg Oncol* 1999; 8: 77-84.
  22. Obedian E, Haffty BG. Negative margin status improves local control in conservatively managed breast cancer patients. *Sci Am Cancer J* 2000; 6: 28-33.
  23. Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR, Hellman S, Cohen RB. Pathological predictors of early local recurrence in stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer* 1984;53:1049-57.
  24. Jacquemier J, Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Spitalier JM. An assessment of ex-

- tensive intraductal component as a risk for local recurrence after breast conserving therapy. *Br J Cancer* 1990;61: 873-6.
25. Lindley R, Bulman A, Parsons P, Phillips R, Henry K, Ellis H. Histologic features predictive of an increased risk of early local recurrence after treatment of breast cancer by local tumor excision and radical radiotherapy. *Surgery* 1989;105:13-20.
  26. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, Mosseri V, Vielh P, Durand JC, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of breast cancer: a 25-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:719-25.
  27. Hurd TC, Sneige N, Allen PK, Strom EA, McNeese MD, Babiera GV, et al. Impact of extensive intraductal component on recurrence and survival in patients with stage I or II breast cancer treated with breast conservation. *Ann Surg Oncol* 1997;4:119-24.
  28. Holland R, Connolly JL, Gelman R, Mravunac M, Hendriks J, Verbeek A, et al. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol* 1990; 8:113-8.
  29. Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, Connolly JL, Recht A, Duda RB, et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994;74:1746-51.
  30. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer*. 1996 Nov 1;78(9):1921-8.
  31. Neff PT, Bear HD, Pierce CV, et al. Long-term results of breast conservation therapy for breast cancer. *Ann Surg* 1996; 223: 709-16.
  32. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1688-97.
  33. Vrieling C, Collette L, Fourquet A, et al. Can patient-, treatment- and pathology-related characteristics explain the high local recurrence rate following breast-conserving therapy in young patients? *Eur J Cancer* 2003; 39: 932-44.
  34. Morrow M, Harris JR. Local management of invasive breast cancer. En: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (eds). *Diseases of the breast* (2nd ed). Lippincot-Raven. Philadelphia, 2000.
  35. Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop WJ. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 2003; 21: 555-63.
  36. Recht A, Come SE, Henderson IC, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1356-1361.
  37. Bellon JR, Come SE, Gelman RS, Henderson IC, Shulman LN, Silver B, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for patients with early stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(3 Suppl 1):2-3.
  38. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margolese RG, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1483-96.
  39. Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, Norris BD, Shepherd LE, Abu-Zahra H, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared



- with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1998; 8: 2651-8.
40. Wallgren A, Bernier J, Gelber RD, Goldhirsch A, Roncadin M, Joseph D, et al. Timing of radiotherapy and chemotherapy following breast-conserving surgery for patients with node-positive breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35(4):649-59.
  41. Arriagada R, Spielmann M, Koscielny S, et al. Patterns of failure in a randomized trial of adjuvant chemotherapy in postmenopausal patients with early breast cancer treated with tamoxifen. *Ann Oncol*. 2002; 13: 1378-86.
  42. Wazer D, DiPetrillo T, Schmidt-Ulrich R, et al. Factors influencing cosmetic outcome and complication risk after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol*, 10: 356-363, 1992.
  43. Bentzen SM, Skoczylas JZ, Overgaard M, et al. Radiotherapy-related lung fibrosis enhanced by tamoxifen. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 918-922.
  44. Clark RM, Whelan T, Levine M, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1659-64.
  45. Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, et al. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. Scottish Cancer Trials Breast Group. *Lancet* 1996; 348: 708-13.
  46. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabár L, Nordgren H, et al. 10-year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2326-33.
  47. Holli K, Saaristo R, Isola J, et al. Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomized study. *Br J Cancer* 2001; 84: 164-9.
  48. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001;12:997-1003.
  49. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4141-9.
  50. Fyles A, Manchul L, McCready D, et al. Preliminary results of a randomized study of tamoxifen alone or tamoxifen and breast radiation in women over 50 years of age with T1/2 N0 disease. *ASTRO 2001 abst # 190*.
  51. Hughes KS, Schnaper L, Berry D, et al. Comparison of Lumpectomy Plus Tamoxifen with and Without Radiotherapy (RT) In Women 70 Years of Age or Older Who Have Clinical Stage I, Estrogen Receptor Positive (ER+) Breast Carcinoma. *ASCO 2001 abst # 93*.
  52. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1143-50.
  53. Romestaing P, Leihingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10 Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: Results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 15: 963-968, 1997.
  54. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345: 1378-87.

55. Arriagada R, Rutqvist LE, Lê MG. Postmastectomy radiotherapy: randomized trials. *Sem Radiat Oncol* 1999; 9: 275-286.
56. Recht A, Gray R, Davidson NE et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: Experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1689-700.
57. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2817-27.
58. Fletcher GH. Textbook of radiotherapy 3rd ed. Lea & Febiger. Philadelphia, 1980.
59. Dewar J, Sarrazin D, Benhamou S, et al. Management of the axilla in conservatively treated breast cancer: 592 patients treated at the Institut Gustave-Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 475-481.
60. Falk SJ. Radiotherapy and the management of the axilla in early breast cancer. *Br J Surg* 1994; 81: 1277-1281.
61. Leonard C, Corkill M, Tompkin J et al. Are axillary recurrence and overall survival affected by axillary extranodal tumor extension in breast cancer? Implications for radiation therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13: 47-53.
62. Fisher BJ, Perera FE, Cooke AL, et al. Extracapsular axillary node extension in patients receiving adjuvant systemic therapy: An indication for radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 551-559.
63. Handley RS. A surgeon's view of the spread of breast cancer. *Cancer* 1969; 24: 1231.