



## Radioterapia estereotáctica fraccionada con CyberKnife® como modalidad de irradiación parcial en la mama: dosimetría y morbilidad aguda

Ortiz-Arce CS,<sup>1</sup> Chagoya-González A,<sup>1</sup> Olmedo-Valladares E,<sup>2</sup> Velázquez-Trejo JJ,<sup>2</sup> Gutiérrez-Márquez JG,<sup>2</sup> Madrid-González OA,<sup>2</sup> Huerta-Baena J<sup>3</sup>

### RESUMEN

**ANTECEDENTES:** en la actualidad el cáncer de mama se diagnostica en etapas clínicas tempranas. El tratamiento de elección consiste en cirugía conservadora o radioterapia. Recientemente se han desarrollado nuevas técnicas de irradiación parcial en la mama, que pueden indicarse en pacientes con etapas clínicas tempranas y riesgo bajo de recurrencia.

**OBJETIVO:** ofrecer un reporte preliminar de la técnica de radioterapia estereotáctica fraccionada con CyberKnife® y los primeros resultados obtenidos en relación con la dosis y morbilidad aguda en pacientes con cáncer de mama en etapa clínica temprana.

**MATERIAL Y METODOS:** estudio clínico, prospectivo, con asignación al azar y comparativo de las técnicas de irradiación parcial en la mama, incluido un brazo de tratamiento con radioterapia estereotáctica fraccionada con CyberKnife® en dos diferentes dosis: 1) 22.5 Gy en 3 Fx, y 2) de 30 Gy en 5 Fx, con BED de 45 y 50 Gy, respectivamente. Para evaluar los resultados estéticos se tomaron fotografías digitales antes y después de finalizar el tratamiento. Para evaluar la dosimetría, conformalidad, homogeneidad y dosis recibidas en los "órganos de riesgo" se utilizó el análisis de varianza de una vía y la prueba de Tukey.

**RESULTADOS:** 95% del volumen de planeación se cubrió con isodosis superior a 70%, con promedio de cobertura de 97%. Los índices de conformalidad y nuevo índice de conformalidad fueron de 1.28 y 1.34 para las dosis de 22.5 Gy y 30 Gy, respectivamente. La morbilidad cutánea aguda fue grado I, principalmente en el cuadrante de la mama que recibió irradiación parcial. Después de un año de seguimiento solo se observó una paciente con alteración mamaria, localizada fuera del cuadrante tratado con irradiación parcial.

**CONCLUSIONES:** la radioterapia estereotáctica fraccionada con CyberKnife® es una alternativa segura y efectiva en pacientes con cáncer de mama en etapas clínicas tempranas tratadas con cirugía conservadora.

**PALABRAS CLAVE:** cáncer de mama, radioterapia adyuvante, irradiación parcial en la mama, radioterapia estereotáctica, dosimetría.

<sup>1</sup> Radiooncólogo, Departamento de Radioterapia.

<sup>2</sup> Físico médico, Departamento de física.

<sup>3</sup> Radiooncóloga, encargada del Área de Radiocirugía Robótica. Departamento de Radioterapia. Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI (IMSS), Ciudad de México.

Recibido: abril 2016

Aceptado: mayo 2016

### Correspondencia

Dra. Judith Huerta Bahena  
Av. Cuauhtémoc 300  
06720, Ciudad de México, México.  
judithhuerta4@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Ortiz-Arce CS, Chagoya-González A, Olmedo-Valladares E, Velázquez-Trejo JJ, Gutiérrez-Márquez JG, Madrid-González OA, Huerta-Baena J. Radioterapia estereotáctica fraccionada con CyberKnife® como modalidad de irradiación parcial en la mama: dosimetría y morbilidad aguda. Ginecol Obstet Mex. 2016 jul;84(7):420-427.



Ginecol Obstet Mex. 2016 Jul;84(7):420-427.

## Fractionated stereotactic radiotherapy with Cyberknife® as a model of accelerated partial breast irradiation in Mexico. Dissymmetry and acute morbidity

Ortiz-Arce CS,<sup>1</sup> Chagoya-González A,<sup>1</sup> Olmedo-Valladares E,<sup>2</sup> Velázquez-Trejo JJ,<sup>2</sup> Gutiérrez-Márquez JG,<sup>2</sup> Madrid-González OA,<sup>2</sup> Huerta-Baena J<sup>3</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Actually the breast cancer is more and more diagnosed at early stage. For those cases, breast conservative treatment (breast conserving surgery followed by whole breast irradiation) is commonly used since many years. New radiation modalities particularly accelerated partial breast irradiation, have been recently developed in a subgroup of patients with early breast cancers who present clinical characteristics associated with low rates of local recurrence.

**OBJECTIVE:** We present the technique and our first results using radiosurgery with CyberKnife® as a model of accelerated partial breast irradiation.

**METHODS:** Clinical, prospective, randomized and comparative study of partial irradiation techniques in the breast was made, including an arm for treatment with fractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife® in two different doses: 1) 22.5 Gy in 3 Fx, and 2) of 30 Gy in 5 Fx, with BED 45 and 50 Gy, respectively. To evaluate the aesthetic results digital photographs were taken before starting and after end of treatment. The analysis of variance one-way and Tukey test was used to assess dosimetry, conformality, uniformity and doses received in the "risk organ".

**RESULTS:** In 95% of planning volume was covered with top isodose 70%, with average coverage of 97%. Conformality and new conformality index of 1.28 and 1.34 were for doses of 22.5 Gy and 30 Gy, respectively. Acute dermal morbidity was Grade I, mainly in the quadrant of the breast treated with partial irradiation. After a year of follow-up, we observed a patient with breast failure outside of the quadrant treated with partial irradiation.

**CONCLUSIONS:** Fractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife® is a safe and effective alternative in patients with breast cancer in early clinical stages treated with conservative surgery.

**KEYWORDS:** Breast cancer; Adjuvant radiotherapy; Partial breast irradiation; Radiosurgery; Radiotherapy planning

<sup>1</sup> Radiooncólogo, Departamento de Radioterapia.

<sup>2</sup> Físico médico, Departamento de física.

<sup>3</sup> Radiooncóloga, Encargada del Área de Radiocirugía Robótica. Departamento de Radioterapia.

Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI (IMSS), Ciudad de México.

### Correspondence

Dra. Judith Huerta Bahena

Av. Cuauhtémoc 300

06720, Ciudad de México, México.

judithhuerta4@gmail.com

## ANTECEDENTES

En la actualidad, 60% de los casos de cáncer de mama se diagnostican en etapa clínica temprana.<sup>1</sup> El tratamiento de elección consiste en cirugía conservadora, seguida de radioterapia, pues ofrece resultados similares a los obtenidos con la cirugía radical, en cuanto a supervivencia y control local. El tratamiento con radioterapia convencional se indica de 25 a 30 días, en 5 a 6 semanas, que en muchas ocasiones condiciona la dificultad para asistir a las sesiones, sobre todo las pacientes que radican en lugares distantes a los centros donde se ofrece esta modalidad.<sup>2</sup> Se ha reportado que los esquemas hipofraccionados, con técnicas adecuadas y en pacientes seleccionadas, son similares en términos de control local y efectos secundarios. Entre los esquemas hipofraccionados, la irradiación parcial en la mama es una alternativa efectiva en pacientes en etapa clínica temprana, llevadas a cirugía conservadora. Las opciones de irradiación parcial en la mama, indicadas en forma posoperatoria, incluyen: imagen 3D-conformacional, radioterapia de intensidad modulada y tomoterapia. El tratamiento consiste en administrar dosis altas de radiación al lecho quirúrgico en menor número de sesiones.<sup>3</sup> El fundamento teórico es que la mayor parte de las recurrencias locales de la enfermedad aparecen cercanas al lecho tumoral y sólo 3-4% fuera del mismo.<sup>4</sup> Existen diversas técnicas para la irradiación parcial en la mama, una de las más recientes es la radioterapia estereotáctica fraccionada (por sus siglas en inglés SBRT). Un estudio piloto realizado en la Universidad de Winthrop, donde utilizaron el sistema SBRT con CyberKnife® a dosis de 3000 cGy en 5 Fx durante 5 días consecutivos, reportó adecuado control tumoral, excelentes resultados cosméticos y solo 1 caso con morbilidad cutánea grado I.<sup>5</sup> Vermeulen y su grupo<sup>6</sup> también reportaron que el tratamiento en dosis de 30 Gy en 5 Fx, no provoca toxicidad aguda y el resultado cosmético es

excelente; además, sugirieron que el tratamiento con CyberKnife® puede indicarse como opción de irradiación parcial en la mama, con dosis aceptables a los órganos de riesgo. Otro estudio reportó la posibilidad de radioterapia estereotáctica fraccionada como tratamiento neoadyuvante con CyberKnife® en pacientes con tumores de mama localmente avanzados. Cuando estos autores prescribieron 19.5 o 22.5 Gy en 3 Fx, reportaron respuestas clínicas parciales y completas, sin describir morbilidad importante.<sup>7,8</sup>

El objetivo de este estudio es ofrecer un reporte preliminar de la técnica de radioterapia estereotáctica fraccionada con CyberKnife® y los primeros resultados obtenidos en relación con la dosis y morbilidad aguda observada en pacientes que recibieron irradiación parcial en la mama.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio clínico, prospectivo, con asignación al azar y comparativo efectuado en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en etapa clínica temprana. El estudio se realizó con previa autorización del comité científico y ética del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional siglo XXI (IMSS). Se compararon diversas técnicas de irradiación parcial en la mama, incluido un brazo para el tratamiento con radioterapia estereotáctica fraccionada con CyberKnife® en dos diferentes dosis: 1) 22.5 Gy en 3 Fx, y 2) de 30 Gy en 5 Fx, con BED de 45 y 50 Gy, respectivamente.

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 45 años de edad, con diagnóstico confirmado de cáncer de mama en estadio I-IIA o carcinoma ductal *in situ*, tratadas con cirugía conservadora, que tuvieran lesiones menores de 3 cm, márgenes quirúrgicos negativos (más de 1 mm), ganglios linfáticos axilares negativos y que no recibieron quimioterapia neoadyuvante. Se excluyeron las pacientes con histologías lobu-



lillares, invasoras e *in situ*, o con enfermedad multicéntrica, multifocal, con algún componente intraductal (más de 25%) o invasión linfovascular extensa.

Todos los tratamientos iniciaron en la octava semana posquirúrgica; en las pacientes aptas para quimioterapia coadyuvante se consideró pertinente iniciar 8 meses después de la cirugía y entre 2 a 4 semanas de haber finalizado la quimioterapia. El reporte solo incluyó a las pacientes asignadas al azar al brazo de radiocirugía.

### Procedimiento

Se colocaron 4 marcas fiduciales de oro de 24 quilates, guiadas por ultrasonido, en el lecho quirúrgico una semana antes de la simulación por tomografía; ésta se realizó en posición supina con cortes de 1.25 mm. Para el contorno de los volúmenes de tratamiento y estructuras de riesgo, además de su planeación, se utilizó el sistema MultiPlan® de Accuray®.

Los “órganos de riesgo” delineados fueron: mama ipsilateral y contralateral, pulmones, corazón, hígado, médula espinal, tiroides, esófago y cabeza humeral ipsilateral. En el Cuadro 1 se detallan las dosis indicadas para el proceso de planeación a los órganos de riesgo.<sup>9,10</sup>

Como volumen clínico se delineó el lecho quirúrgico con base en la tomografía de simulación, incluido el seroma, los cambios posquirúrgicos y las marcas fiduciales. Para el “volumen de planeación” se consideró un margen de circunferencia de 1.5 cm, sin afectar el margen de 3 mm en la piel y la pared costal.

Para administrar el tratamiento se utilizó el acelerador lineal para radiocirugía robótica CyberKnife®, mediante el sistema Synchrony® en combinación con el seguimiento de las marcas

**Cuadro 1.** Dosis de prescripción al blanco y a órganos de riesgo

Órgano	Dosis
Volumen de planeación	22.5 Gy/3 Fx 30 Gy/5 Fx
Prescripción al volumen de planeación	70% de la isodosis
Dosis máxima	Volumen de 100 < 11% Volumen de 50 < 23%
Mama ipsilateral	Volumen de 15 < 60% Volumen de 30 < 35%
Mama contralateral	Dosis máxima < 1 Gy
Pulmón ipsilateral	Volumen de 9 < 15%
Pulmón contralateral	Volumen de 1.5 < 15%
Corazón	Volumen de 1.5 < 5% (mama derecha) Volumen de 1.5 < 40% (mama izquierda)
Tiroides	Dosis máxima < 1 Gy
Pared torácica	Dosis máxima < 40.8 Gy
Piel	Dosis máxima < 49.3 Gy
Médula espinal	Dosis máxima 13 Gy

fiduciales para el rastreo intrafracción del “volumen blanco”. Se prescribieron dos diferentes fraccionamientos: uno con dosis de 30 Gy en 5 Fx de 600 cGy durante 5 días y el otro con dosis de volumen de planeación de 22.5 Gy en 3 Fx de 750 cGy al día, durante 3 días.

Para evaluar los resultados estéticos se tomaron fotografías digitales antes y después de finalizar el tratamiento. Para su registro se utilizó la escala cosmética de Harvard.<sup>11</sup> La morbilidad aguda se valoró según los criterios de la RTOG.<sup>12</sup> Para el análisis estadístico se utilizó el programa Graph Pad Prism® v6.0. Se realizó estadística descriptiva de cada grupo. Para evaluar la dosimetría, conformalidad, homogeneidad y dosis recibidas por los “órganos de riesgo” se utilizó el análisis de varianza de una vía y la prueba *post hoc* para comparaciones múltiples de Tukey.

## RESULTADOS

En diciembre de 2015 se asignaron 19 pacientes con cáncer de mama temprano al brazo de irradiación parcial en la mama con CyberKnife®. Las características generales de las pacientes se muestran en el Cuadro 2. La edad promedio fue de 52 años, con límites mínimo y máximo de

**Cuadro 2.** Características generales de las pacientes tratadas con irradiación parcial en la mama con CyberKnife®

Característica		SBRT
Total de pacientes		19
Mediana de edad en años (límites)		62 años (48-75)
Etapa clínica (número de pacientes)	in situ	1
	EC I	12
	EC IIA	6
Subtipo molecular	Luminal A	13
	Luminal B	4
	Her2 puro	1
	Triple negativo	1
Tratamiento coadyuvante	Quimioterapia	10
	Terapia hormonal	6
	QT + TH	3
Mama tratada	Derecha	12
	Izquierda	7
Tratamiento axilar	Ninguno	1
	DRA	12
	ML + BGC	6
Dosis de radioterapia	30 Gy/5 Fx (BED 50 Gy)	10
	22.5 Gy/3 Fx (BED 45 Gy)	9
Promedio de periodo libre de enfermedad (límites)	13.27 meses (1-29)	
Alteración	Mamaria	1
	Regional	0

EC: etapa clínica; ML: mapeo linfático; BGC: biopsia de ganglio centinela; DRA: disección radical axilar; QT: quimioterapia; TH: terapia hormonal; SBRT: radioterapia estereotáctica fraccionada.

49 a 78 años; la mayoría de las pacientes tuvo lesiones invasoras y solo un caso correspondió a carcinoma ductal *in situ*; 50% de los casos tuvieron localización derecha. Cuatro pacientes se diagnosticaron con cáncer de mama EC-II y el resto correspondió a EC-I. Ninguna paciente resultó con enfermedad ganglionar clínica o patológica, ni enfermedad bilateral. La dosis prescrita en 11 pacientes fue de 30Gy en 5 Fx.

En cuanto a los parámetros dosimétricos, más de 95% del volumen de planeación se cubrió con isodosis superior a 70%. En promedio, el volumen de planeación recibió 24.9 y 33.2 Gy para dosis de prescripción de 22.5 y 30 Gy, respectivamente.

El promedio de los “índices de conformalidad” y “nuevo índice de conformalidad” obtenidos fue de 1.28 y 1.34, respectivamente; no se apreció ninguna diferencia con estos índices respecto de la dosis de prescripción. La cobertura promedio fue de 97%. El volumen promedio del “volumen de planeación” fue de 100 cc. El número de haces promedio fue de 150 y el tiempo de tratamiento de 35 min. Las dosis recibidas por los órganos de riesgo se muestran en el Cuadro 3. La dosis al corazón, para los casos del lado izquierdo, fue discretamente superior comparada con la dosis recibida para las lesiones de localización derecha; sin embargo, no alcanzó significación estadística.

En cuanto a la dosis recibida en el hígado, no se apreció ninguna diferencia para lesiones de localización derecha *versus* izquierda. La Figura 1 señala el plan convencional de tratamiento con el histograma de dosis-volumen.

Para evaluar el resultado cosmético se efectuó una valoración clínica en todas las pacientes antes y después del tratamiento; para ello se tomó una fotografía de ambas mamas, con la finalidad de comparar los cambios cutáneos



**Cuadro 3.** Resultados dosimétricos de pacientes tratadas con irradiación parcial en la mama con CyberKnife®

Parámetro	Dosis 22.5 Gy/3 Fx promedio (límites)	Dosis 30 Gy/5 Fx promedio (límites)
Cobertura	95.84% (95-97)	95.82% (95-96)
Curva de isodosis	82.78% (79-86)	83.10% (81-88)
IC	1.24 (1.07-1.42)	1.19 (1.05-1.31)
nIC	1.29 (1.12-1.48)	1.24 (1.09-1.37)
IH promedio	1.21 (1.16-1.30)	1.20 (1.10-1.20)
Dosis máxima del volumen de planeación	120.87% (116-126)	120.44% (113-123)
Dosis máxima en el pulmón ipsilateral	1619.44 cGy (1135-2181)	2004.50 cGy (806-2708)
V4 pulmón ipsilateral	19.03% (6-44)	20.63% (7-46)
V4 corazón	3.23% (0-7)	1.96% (0-8)

IC: índice de conformalidad; nIC: nuevo índice de conformalidad; IH: índice de homogeneidad; V4: volumen que recibe 4 Gy.



**Figura 1.** Plan de irradiación parcial con CyberKnife® en la mama derecha, se observa la gráfica del histograma de dosis-volumen y dosis recibidas en los órganos de riesgo.

asociados con la radioterapia. La morbilidad aguda cutánea, observada al final del tratamiento en todos los casos, correspondió a grado I según la RTOG, y apareció en todas las pacientes que recibieron 30 Gy, y en 80% de las tratadas con 22.5 Gy; esta morbilidad se caracterizó por xerosis, eritema e hiperpigmentación focal en el sitio de entrada de los campos de tratamiento, que en la mayoría de los casos se localizó alrededor de

la cicatriz quirúrgica. Además de la morbilidad cutánea, todas las pacientes refirieron astenia grado 1 y ninguna mostró morbilidad en otra zona. La cosmética se consideró de buena a excelente en las pacientes tratadas. La Figura 2 muestra la comparación de las pacientes tratadas con ambas dosis, antes y después del tratamiento con irradiación parcial en la mama. Después de 13 meses de seguimiento, ninguna paciente reportó alteración local en el cuadrante afectado; sin embargo, a los 12 meses se observó sólo un caso con alteración mamaria en otro cuadrante, que fue confirmado histológicamente (en la actualidad recibe tratamiento neoadyuvante de quimioterapia y se tiene contemplada para tratamiento local radical con mastectomía).

## DISCUSIÓN

Está demostrado que después de la lumpectomía con márgenes libres para pacientes con lesiones tempranas de cáncer de mama, 90% de las recurrencias aparecen en los 10 mm adyacentes a la cavidad de la tumorectomía.<sup>13</sup> Este hecho ha generado que la irradiación parcial en la mama se considere una alternativa de tratamiento para pacientes con cáncer en etapas clínicas tempranas, ideales para cirugía conservadora. Existen



**Figura 2.** Imágenes comparativas de ambas mamas, antes y al finalizar la irradiación parcial. En la parte superior se muestra un caso tratado con dosis de 22.5 Gy en 3 Fx y en la inferior una paciente que recibió dosis de 30 Gy en 5 Fx.

diferentes técnicas intra y posoperatorias para el tratamiento de irradiación parcial de la mama; sin embargo, comparativamente cuando ésta se realiza de manera posoperatoria, el volumen de tratamiento es mayor al incluido en las técnicas intraoperatorias, debido a la necesidad de asegurar una adecuada cobertura del volumen de planeación en un blanco que se mueve con la respiración. En consecuencia, la exposición del tejido sano a altas dosis de radiación es mayor cuando se utilizan técnicas intraoperatorias.

Para disminuir este riesgo, la opción consiste en utilizar un sistema de radioterapia estereotáctica

guiado por imagen, que permite el rastreo continuo del blanco durante la fracción de radicación, principalmente el sistema CyberKnife®. Así mismo, con la posibilidad de disminuir el margen de incertidumbre-error secundario a la preparación de la paciente y al movimiento respiratorio, es factible dar una dosis menor a las estructuras u órganos de riesgo. La radioterapia estereotáctica fraccionada, como opción de irradiación parcial en la mama, también es importante, pues la distribución dosimétrica que se logra con este sistema es semejante a la obtenida con braquiterapia intersticial, pero sin provocar los riesgos inherentes a un procedimiento invasivo.

Un estudio<sup>14</sup> efectuado en 9 pacientes, que comparó los planes de irradiación parcial en la mama con imagen 3D conformacional *versus* planes obtenidos con el sistema CyberKnife® mediante el colimador Iris o el colimador multihojas, encontró que cuando se utiliza la misma definición del “volumen de planeación” del protocolo RTOG 0413<sup>15</sup> en la cavidad de la lumpectomía + 15 mm +10 mm (con isodosis de 38.5 Gy en 10 Fx) se obtiene una cobertura similar y dosis a estructuras críticas semejantes con ambas técnicas, excepto con aumento del volumen de 5%, que muestra menor significación estadística (6.2%) para la planeación de la imagen 3D conformacional, comparada con la obtenida con CyberKnife-Iris® (39.4%) y CyberKnife + multihojas (17.9%).

Si se considera la imposibilidad de rastreo del blanco con imagen 3D conformacional, entonces este resultado se eleva a 25.6%. La planeación con CyberKnife® con colimador Iris o multihojas demostró, en forma significativa, un promedio de volumen de 50% menor en la mama ipsilateral (25.5 y 24.2%, respectivamente) comparado con la imagen 3D conformacional (56.2%).

Los datos clínicos reportados en los primeros estudios fase I, que han empleado la radiocirugía



estereotáctica robótica como modalidad de irradiación parcial en la mama, si bien carecen de un elevado número de pacientes, y aún muestran un seguimiento corto, son alentadores porque confirman menor exposición del tejido mamario sano y menor riesgo de efectos adversos.<sup>11</sup>

La morbilidad reportada en estos estudios es mínima y los resultados cosméticos a dos años de seguimiento se describen de “buenos a excelentes”.

## CONCLUSIONES

La irradiación parcial en la mama es una alternativa de tratamiento en pacientes con cáncer de mama en etapas clínicas tempranas que fueron tratadas con cirugía conservadora. Además de otorgarse en menor número de sesiones, permite el control local y supervivencia libre de enfermedad similares al tratamiento convencional. En pacientes seleccionadas, la irradiación parcial en la mama, con radiocirugía estereotáctica robótica CyberKnife®, es un tratamiento experimental alentador que requiere estudios adicionales para conocer los resultados de control local y efectos cosméticos a largo plazo. En nuestro medio es una posibilidad factible que debe continuar investigándose para confirmar la validez de esta modalidad de tratamiento.

## REFERENCIAS

1. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). Cancer Statistic Review, National Cancer Institute, 2013
2. Arthur DW, Vicini F. Accelerated partial breast irradiation as a part of breast conservation therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:1726-1735.
3. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. Radiotherapy after breast conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001;12:997-1003.
4. Snaders ME, Scroggins T, Ampil FL, et al. Accelerated partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:996-1002.
5. Haas JA, Reed W, Andrews J, et al. Cyberknife radiosurgery for early stage breast cancer: early results and technique from the Winthrop-University Hospital Pilot Study. SRS/SBRT Scientific Meeting 2012.
6. Vermeulen S, Cortruz C, Morris A, et al. Accelerated partial breast irradiation: using the Cyberknife as the radiation delivery platform in the treatment of early breast cancer. *Front Oncol* 2011;43(1):1-8.
7. Bondiau PY, Lallement M, Bahadoran P, et al. Cyberknife et chimiothérapie néoadjuvante pour les tumeurs du sein localement évoluées: résultats préliminaires. *Cancer Radiother* 2009;13:79-84.
8. Bondiau PY, Bahadoran P, Lallement M, et al. Robotic stereotactic radioablation concomitant with neoadjuvant chemotherapy for breast tumors. *Int J Radiat Oncol* 2009;7(4):1041-1047.
9. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol* 2010;76(3 Suppl):S10-19.
10. Histrov B, Lin SH, Christodouleas JP. Radiation oncology. A question based review. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2011.
11. Berrang TS, Olivotto I, Kim DH, et al. Three year outcomes of a Canadian Multicenter Study of Accelerated Partial Breast Irradiation using conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol*.2011;81(5):1220-1227.
12. Cox JD, STetz J, Pajak TF. Toxicity Criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol* 1995;3(5):1341-1346.
13. Kuerer HM, Julian TB, Strom EA, Lyerly HK, Giuliano AE, et al. Accelerated partial breast irradiation after conservative surgery for breast cancer. *Ann SURg* 2004;239:338-351.
14. Goggin LM, Descovich M, McGuinness C, Shiao S, Pouliot J, Park C. Dosimetric comparison between 3-dimensional conformal and robotic SBRT treatment plans for accelerated partial breast radiotherapy. *Technol Cancer Res Treat* 2015;Sep 2;pii:1533034615601280.
15. NSABP B-39, RTOG 0413: A randomized Phase III Study of conventional whole breast irradiation versus partial breast irradiation for women with stage 0,I, II breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006;4(10):719-721.