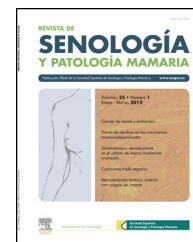




Revista de Senología y Patología Mamaria

www.elsevier.es/senologia



ORIGINAL

Mejora en el control local en mujeres jóvenes con cáncer de mama precoz añadiendo una sola fracción de braquiterapia de alta tasa de dosis

José Luis Guinot*, Miguel Santos, Araceli Moreno, Fernando López Campos, Esther Jiménez-Jiménez, Pablo Soler, Elena Arregui, Alejandro Mut y Leoncio Arribas

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

Recibido el 3 de enero de 2013; aceptado el 23 de febrero de 2013

Disponible en Internet el 2 de junio de 2013

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Mujer joven;
Recaída local;
Cirugía conservadora;
Sobreimpresión;
Radioterapia

KEYWORDS

Breast cancer;
Young women;
Local failure;
Conservative surgery;

Resumen

Objetivo: Evaluar la eficacia de la braquiterapia con iridio-192 de alta tasa de dosis con una sola fracción como sobreimpresión después de irradiar la mama en mujeres de hasta 45 años.

Pacientes y métodos: Se estudiaron 167 pacientes consecutivas con tumores T1-2, entre 26-45 años, sometidas a cirugía conservadora con bordes libres y radioterapia (46-50 Gy) por carcinoma de mama infiltrante entre 1999 y 2008. Se realizó implante con agujas metálicas paralelas bajo anestesia local y sedación de forma ambulatoria. La quimioterapia se utilizó en el 85% (66% adyuvante, 19% neoadyuvante) y la hormonoterapia en el 77%. Se administró una dosis única de 7 Gy con braquiterapia de alta tasa de dosis (*fast-boost*).

Resultados: El seguimiento mediano fue de 69 meses. Ocho pacientes recayeron en el lecho o en el margen tumoral con un control actuarial local de 95,6% a 10 años (tasa de recaída 4,4%). Hubo una recaída en otro cuadrante, por tanto, el control local en la mama fue de 94,1%. Las pacientes hasta 40 años recayeron en la mama en un 6,9% a los 10 años. Ventidós pacientes desarrollaron metástasis. La supervivencia libre de enfermedad y global fue de 85,5 y 92%, respectivamente. Los resultados cosméticos fueron buenos/excelentes en el 97%. La toxicidad aguda y tardía fueron mínimas.

Conclusiones: El *fast-boost* con una sola fracción es una técnica rápida, sencilla y eficaz cuando los márgenes quirúrgicos están libres. El control local en las mujeres jóvenes se ha mejorado respecto a la literatura, por lo que se recomienda la preservación de la mama con este esquema.

© 2013 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Improved local control in young women with early-stage breast cancer by adding a single fraction of high-dose-rate brachytherapy

Abstract

Objective: To evaluate the effectiveness of a single fraction of high-dose-rate iridium-192 brachytherapy as a boost after irradiation of the breast in women aged 45 or less.

* Autor para correspondencia.

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

Boost; Radiation therapy

Patients and methods: We studied 167 consecutive patients with T1-2 tumors, aged between 26 and 45 years undergoing conservative surgery with free margins and radiotherapy (46-50 Gy) for invasive breast carcinoma between 1999 and 2008. Parallel metal needles were implanted under local anesthesia and sedation on an outpatient basis. Chemotherapy was used in 85% (66% adjuvant and 19% neoadjuvant) and hormonal therapy in 77%. A single 7 Gy-dose of high-dose rate brachytherapy ("fast boost") was administered.

Results: The median follow-up was 69 months. In 8 patients, recurrences occurred in the tumor bed or in the margin with an actuarial local control of 95.6% at 10 years (relapse rate 4.4%). There was a relapse in another quadrant and therefore breast control was 94.1%. In patients aged up to 40 years, the breast failure rate was 6.9% at 10 years. Metastases developed in 22 patients. Disease-free survival was 85.5% and overall survival was 92%. Cosmetic results were good or excellent in 97% and acute and late toxicity was minimal.

Conclusions: The fast boost technique with a single fraction is fast, simple, and effective when surgical margins are free. Local control in young women has improved compared with prior reports in the literature. Therefore, this technique can be recommended for breast preservation.

© 2013 SESPM. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El tratamiento de elección del cáncer de mama precoz en el momento actual es el conservador^{1,2}. Esto supone una cirugía limitada y una irradiación de la mama afecta, con campos tangenciales de fotones, durante unas 5 semanas, para dar 45-50 Gy. A veces se añade una sobreimpresión o *boost*, durante 1 o 2 semanas más, de radioterapia externa (RTE), con fotones o electrones³. También se utiliza la braquiterapia, aplicando la irradiación en el lecho tumoral mediante agujas o tubos plásticos con material radiactivo, habitualmente iridio-192. La braquiterapia tradicional era de «baja tasa», y obligaba a las pacientes a permanecer aisladas durante 1 o 2 días en una habitación blindada. Actualmente la braquiterapia es de «alta tasa de dosis» (ATD) (o high-dose-rate [HDR]), dando dosis elevadas en minutos, por lo que se puede realizar incluso una única sesión de forma ambulatoria⁴.

En las mujeres jóvenes las recaídas locales tienen más incidencia. Los factores de riesgo de recaída, como son el alto grado histológico (G3), carcinoma in situ asociado al infiltrante o la invasión ganglionar, son más frecuentes a medida que desciende la edad de las pacientes con cáncer de mama⁵. La edad se considera el factor más importante, como ha demostrado el estudio de la EORTC 22881-10882, con más de 5.000 pacientes con carcinoma infiltrante y con bordes libres⁶. Compara 2 brazos, la mitad con RTE 50 Gy a la mama, y la otra mitad añadiendo una sobreimpresión (RTE 16 Gy o braquiterapia 15 Gy). Esa dosis extra reduce las recaídas a 10 años de 10,2 a 6,2%, y demuestra que el control local es dependiente de la dosis. Además, las reduce en todos los grupos de edad, especialmente en las mujeres más jóvenes: entre 41-50 años baja de 12,5 a 8,7%, y en < 41 años de 24 a 13,5%. Por ello, la sobreimpresión se considera obligada en todas las mujeres menores de 50 años⁷.

Aun así, el porcentaje de recaídas aumenta a medida que desciende la edad, por lo que existe una tendencia actual a realizar más mastectomías. Sin embargo, se puede intentar

dar una dosis más elevada de radiación con algún sistema que no deje secuelas que alteren el resultado estético⁸.

En nuestro hospital se comenzó hace 14 años la braquiterapia de mama con ATD como sobreimpresión en casos con bordes afectos o próximos, con buenos resultados⁹. Posteriormente se trataron casos con borde libre, en una sola sesión ambulatoria; con un seguimiento mediano de 10 años la tasa actuarial de recaídas locales es de 4,4%¹⁰. Con este estudio queremos analizar los resultados en un grupo de pacientes jóvenes de hasta 45 años de edad, para comprobar la efectividad, tolerancia y secuelas estéticas del tratamiento conservador añadiendo braquiterapia ATD en una sesión.

Material y métodos

Entre mayo de 1999 y diciembre de 2008 se trataron 167 pacientes de hasta 45 años, con una única fracción de braquiterapia. El rango de edad fue de 26-45 años, media 40 años, mediana 41 años. Todos los casos fueron tratados con cirugía conservadora, con diagnóstico de carcinoma infiltrante de mama, con bordes libres, de al menos 5 mm, o ausencia de tumor en las muestras de toma de límites. En 14 casos se realizó una segunda cirugía para conseguir bordes libres. En la [tabla 1](#) se muestran las características de las pacientes. En 46 casos se realizó la técnica del ganglio centinela, y en el resto, vaciamiento axilar. La quimioterapia se utilizó en 142 pacientes (85%), y terapia hormonal en 129 (77,2%). En el 19% se usó quimioterapia neoadyuvante, y en el 66%, adyuvante a la cirugía. Los esquemas más frecuentes fueron FAC y AC + taxanos, según han ido evolucionando las recomendaciones a lo largo de los años del estudio.

La RTE se administró sobre la glándula mamaria mediante campos tangenciales conformados, con fotones de 6 MV del acelerador lineal, a un ritmo de 2 Gy por sesión 5 días por semana hasta alcanzar 50 Gy en 5 semanas (28 casos recibieron 46 Gy). El área mamaria interna se irradió mediante

Tabla 1 Características de las pacientes

	Número	Porcentaje
<i>Histología</i>		
Carcinoma ductal infiltrante	149	89,2
Carcinoma lobulillar infiltrante	9	5,4
Otros	9	5,4
<i>Márgenes</i>		
Negativos	167	100
<i>Componente in situ</i>		
No	98	58,7
Sí	69	41,3
<i>Grado</i>		
G1	54	32,3
G2	43	25,8
G3	47	28,1
Desconocido	23	13,8
<i>Receptores hormonales</i>		
RE +	96	57,5
RP +	113	67,7
RE— RP—	52	31,1
<i>c-erb-B2</i>		
Negativo	74	44,3
+	29	17,4
++	16	9,6
+++	33	19,7
Desconocido	15	9
<i>Estadio cT</i>		
T1	101	60,5
T2	62	37,1
Tx	4	2,4
<i>Estadio pT</i>		
pT0	8	4,8
pTis	5	3
pT1	116	69,5
pT2	38	22,7
<i>Estadio cN</i>		
cN0	136	81,4
cN1	29	17,4
cN2	2	1,2
<i>Estadio pN</i>		
pN0	118	70,7
pN1	41	24,5
pN2	6	3,6
pN3	2	1,2
<i>Edad</i>		
26-30	5	3
31-35	22	13,2
36-40	45	26,9
41-45	95	56,9

RE: receptores de estrógenos; RP: receptores de progesterona.

**Figura 1** Implante de 9 agujas en 2 planos, conectadas a la unidad de tratamiento de braquiterapia de alta tasa.

campo directo en 3 casos. En 32 pacientes se añadió un campo directo supraclavicular.

La braquiterapia se realizó desde el día siguiente a finalizar la RTE hasta un máximo de 3 semanas después, de forma ambulatoria, con sedación y anestesia local. La localización del lecho tumoral se valoró mediante la descripción del cirujano y de la paciente, las mamografías iniciales y la palpación. No se usaron clips de marcaje. Se insertaron agujas paralelas formando triángulos guiándose con una plancheta perforada, y con fijación externa para mantener la equidistancia (fig. 1). La mediana de agujas utilizadas fue de 7 en 2 planos (rango 5-13). No se realizó simulación ni TAC, sino que se midió sobre la piel el volumen a irradiar, marcándolo sobre una hoja de planificación que se pasó al Servicio de Radiofísica para el cálculo dosimétrico. La dosimetría fue calculada teóricamente, y se administró una dosis única de 7 Gy a la isodosis del 90%, según el sistema de París modificado, para englobar el volumen valorado clínicamente. El tratamiento se realizó en la Unidad de Braquiterapia, en 5-15 min según el número de agujas y la actividad de la fuente radiactiva, y tras retirar las agujas la paciente fue dada de alta. Todo el tratamiento se completó en 2-3 h, por lo que denominamos a este sistema fast-boost, por la rapidez con la que se realiza.

La toxicidad aguda y crónica en piel y tejido celular subcutáneo se evaluaron siguiendo la escala de toxicidad de la RTOG/EORTC¹¹. Y la estética se valoró como excelente, buena, regular o mala, según el punto de vista del médico¹².

Para el análisis estadístico se realizó cálculo de supervivencia y control local según método de Kaplan-Meier mediante el programa estadístico SPSS® 15.0. Se consideró «recaída local» cuando apareció en el mismo cuadrante o próximo a él; si fue en otro cuadrante se consideró un segundo tumor, y se valoró como «recaída en mama».

Resultados

La mediana de seguimiento fue de 69 meses (rango 7-157 meses). Ocho pacientes recayeron en el lecho del tumor o en el margen del implante con un control actuarial local de 95,6% a los 5 y 10 años, y un riesgo estimado de

Tabla 2 Recaídas locales por grupo de edad

Grupos de edad	Número de pacientes	Recaídas	SLRL a 10 años	Probabilidad de recaída local
41-45	95	3	96,7%	3,3%
36-40	46	1	97,8%	2,2%
31-35	21	3	89,7%	10,3%
26-30	5	1	80%	20%
Total	167	8	95,6%	4,4%

SLRL: supervivencia libre de recaída local.

fracaso del 4,4%. Otra paciente tuvo un segundo tumor en un cuadrante diferente, por tanto hubo 9 recaídas en mama. La supervivencia libre de recaída en mama fue del 96% a 5 años y del 94,1% a 10 años. La probabilidad de recaída en mama a 10 años fue de un 5,9%. Las recaídas por grupos de edad se muestran en la [tabla 2](#).

Si analizamos las pacientes según grupos de edad, las 72 mujeres hasta 40 años tuvieron 5 recaídas, con una tasa de fallo local del 5,9%, y sumando el segundo tumor, la tasa de fallo en la mama fue de 6,9% a 10 años, diferencia no significativa con las pacientes de 41-45 años. Si las agrupamos en mayores y menores de 35 años hay 4 recaídas en cada grupo, obteniendo una supervivencia libre de recaída local a 10 años del 97,1% entre 36-45 años, y del 87,5% entre 26-35 años ($p < 0,031$), con una probabilidad de recaída de 3,9 y 12,5%, respectivamente.

Hubo 4 casos de segundo tumor en la mama contralateral, y un caso de sarcoma en el lecho tumoral a los 6 años del tratamiento, que se interpretó como radioinducido y se trató con mastectomía. Todas las recaídas en la mama se trataron con mastectomía, de modo que al final esta se efectuó en 10 pacientes, con lo que se preservó la mama en el 94% de los casos. Veintidós pacientes desarrollaron metástasis a distancia; en 2 casos hubo metástasis pulmonares concomitantes con la recaída local. La supervivencia actuarial libre de enfermedad fue del 87,5 y 85,5% a 5 y 10 años, respectivamente. Quince pacientes fallecieron, todas a causa del cáncer de mama, por lo que la supervivencia global y la causa específica fue la misma: 92% a 5 años y 88,8% a 10 años.

La toxicidad aguda relacionada con la braquiterapia fue mínima, y la tardía, solo grado I. No hubo casos de sangrado, ni sobreinfección. Los resultados cosméticos fueron buenos o excelentes en un 97% de los casos.

Discusión

El cáncer de mama en la mujer joven tiene un peor pronóstico debido a su comportamiento más agresivo, y la supervivencia disminuye a medida que desciende la edad¹³. Esto se debe, por un lado, a las características histológicas, con tumores más grandes, mayor componente in situ asociado, grado 3 y receptores hormonales negativos. Por otra parte, las cirugías conservadoras extirpan menos volumen en la tumorectomía y requieren más reexéresis para conseguir bordes libres. Las pacientes de 40 años o menos tienen un riesgo 2 veces y medio mayor de recaer que las mayores de 40 años¹⁴. En el estudio de la EORTC

22881-10882 se comprobó que los factores pronósticos más importantes para la recaída fueron la edad y la dosis total de irradiación al lecho tumoral¹⁵. El subtipo molecular puede ser el factor más importante en cuanto a la supervivencia global en las pacientes de menos de 40 años cuando los ganglios son negativos¹⁶, pero aún es incierto su papel en las recaídas en la mama.

En un grupo holandés de 758 pacientes de hasta 40 años, la tasa de recidiva local actuarial a 10 años fue del 17,9%, con un seguimiento de 8,5 años¹⁷. En otro estudio con 196 pacientes de hasta 40 años, con seguimiento de 64 meses, tienen recaída locorregional a 5 años el 8,3% entre 35-40 años, y el 12,1% por debajo de 35 años¹⁸. Cuando el seguimiento es más largo, las recaídas siguen aumentando, como en un trabajo del Instituto Curie de París, que con un seguimiento mediano de 12 años llegan a tener una tasa de recaída locorregional del 38% a 10 años en 209 pacientes menores de 40 años¹⁹. En el trabajo EORTC 22881-10882 la recaída local tras 50Gy más sobreimpresión al lecho en el grupo de hasta 40 años fue del 13,5%, pero a los 15 años la curva sigue elevándose, acercándose al 20%⁶.

Por ello, existe una tendencia actual a plantear mastectomía en las mujeres de menos de 40 años, aunque no se ha demostrado que sea mejor. Un estudio del MD Anderson revisa 652 pacientes de menos de 35 años, 197 con cirugía conservadora y el resto con mastectomía, con un seguimiento de 114 meses; la tasa de recaída locorregional fue 19,8% en la conservadora, 24,1% con mastectomía y 15,1% con mastectomía más RTE, y concluye que este último tratamiento es mejor en estadios II, pero en estadios I es igual que conservando la mama²⁰. Una revisión de 1.453 mujeres de menos de 40 años con tumores T1N0-1 comprueba que la supervivencia global a 10 años tras conservación fue del 83% y tras mastectomía del 78%²¹. Otra revisión canadiense, en mujeres menores de 50 años, con 1.597 tratamientos conservadores frente a 801 mastectomías, comprueba que en el grupo de 20 a 39 años hubo más recaídas tras la conservación de la mama, pero no fue significativo, la supervivencia cáncer-específica fue igual, y concluye que la edad joven no es contraindicación para conservar la mama²². Lo mismo afirma un estudio danés en 9.285 mujeres menores de 50 años²³, y otro realizado en Harvard²⁴.

De todos estos datos, se deduce que la edad joven obliga a plantear un tratamiento locorregional más agresivo²⁵. La sobreimpresión del lecho tumoral reduce la recaída local, aunque aumenta la fibrosis y empeora el resultado estético. Sin embargo, en la literatura el porcentaje de resultados estéticos regulares/malos es bajo, por lo que cuando el riesgo de recaída sea elevado, debe utilizarse siempre²⁶.

Además, a la hora de preservar la mama hay que considerar la contribución de la quimioterapia, pues reduce la recaída local a la mitad¹⁷.

La braquiterapia de alta tasa con una sola fracción se ha demostrado muy útil para reducir las recaídas en pacientes de todas las edades con cifras entre 1,5% a 5 años²⁷ y 5,9% a 10 años²⁸, resultados que han reproducido otros estudios españoles como el de nuestro hospital¹⁰ o el de Rodríguez et al., con un 6% a 10 años en 210 pacientes²⁹. Nuestro estudio se refiere a pacientes jóvenes, con mayor riesgo de recidiva local, y sin embargo, la tasa de recaída a 10 años en pacientes menores de 46 años es del 4,4%, hasta 40 años es del 6,9% (comparado con un 13,5% del estudio EORTC 22881-10882), y hasta 35 años es del 12,5%, lo que consideramos un resultado muy favorable comparado con la literatura descrita, y solo con un 3% de resultados estéticos malos o regulares. Pensamos que la dosis elevada en una sola fracción tiene unos efectos biológicos mayores de los esperados, por lo que probablemente contribuye a reducir las recaídas.

En conclusión, la braquiterapia ATD como sobreimpresión en una sola fracción es una técnica rápida, sencilla y con mínima morbilidad, que permite administrar una dosis de irradiación elevada en el lecho quirúrgico. El control local en las mujeres de hasta 45 años de edad se ha mejorado comparando con los datos de la literatura. Por ello se recomienda la preservación de la mama en mujeres jóvenes si se utiliza un esquema de irradiación a dosis alta como el descrito, y evitar la mastectomía solo por el alto riesgo de recaída que supone la edad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1233–41.
2. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccocci R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1227–32.
3. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Aediet JM, 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*. 1997;15:963–8.
4. Resch A, Pötter R, van Limbergen E, Biber E, Klein T, Fellner C, et al. Long-term results (10 years) of intensive breast conserving therapy including a high-dose and large-volume interstitial brachytherapy boost (LDR/HDR) for T1/T2 breast cancer. *Radiother Oncol*. 2002;63:47–58.
5. Liukkonen S, Leidenius M, Saarto T, Sjöström-Mattson J. Breast cancer in very young women. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37:1030–7.
6. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:3259–65.
7. Antonini N, Jones H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, van den Bogaert, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol*. 2007;82:265–71.
8. Francis PA. Optimal adjuvant therapy for very young breast cancer patients. *Breast*. 2011;20:297–302.
9. Guinot JL, Roldan S, Maroñas M, Tortajada I, Carrascosa M, Chust ML, et al. Breast-conservative surgery with close or positive margins: Can the breast be preserved with high-dose-rate brachytherapy boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68:1381–7.
10. Guinot JL, Tortajada MI, Carrascosa M, Crispín V, Otero A, Ríos B, et al. Ten-year results of a phase II study with a single fraction of high-dose-rate brachytherapy (FAST-boost) after whole breast irradiation in invasive breast carcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2012;14:109–15.
11. 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 Biol Phys*. 1995;31:1341–6.
12. Wazer DE, DiPetrillo TA, Schmidt-Ullrich RK, Weld L, Smith TJ, Marchant DJ, et al. Factors influencing cosmetic outcome and complication risk after conservative surgery and radiotherapy for early stage breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 1992;10:356–63.
13. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol*. 2009;36:237–49.
14. Martinez-Ramos D, Escrig J, Torrella A, Hoashi JS, Alcalde M, Salvador JL. Risk of recurrence of non-metastatic breast cancer in women under 40 years: A population-registry cancer study in a European country. *Breast J*. 2012;18:118–23.
15. Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot JC, Jager JJ, 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.
16. Van der Hage JA, Mieog JS, van de Velde CJ, Putter H, Bartelink H, van de Vijver MJ. Impact of established prognostic factors and molecular subtype in very young breast cancer patients: Pooled analysis of four EORTC randomized controlled trials. *Breast Cancer Res*. 2011;13:R68. <http://dx.doi.org/10.1186/bcr2908>.
17. Van der Leest M, Evers L, van der Sangen MJ, Poortmans PM, van de Poll-Franse LV, Vulto AJ, et al. The safety of breast-conserving therapy in patients with breast cancer aged < or = 40 years. *Cancer*. 2007;109:1957–64.
18. Oh JL, Bonnen M, Outlaw ED, Schechter NR, Perkins GH, Strom EA, et al. The impact of young age on locoregional recurrence after doxorubicin-based breast conservation therapy in patients 40 years old or younger: How young is "young"? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65:1345–52.
19. Bollet MA, Sigal-Zafrani B, Mazeau V, Savignoni A, de la Rache-fordière A, Vincent-Salomon A, et al. Age remains the first prognostic factor for loco-regional breast cancer recurrence in young (< 40 years) women treated with breast conserving surgery first. *Radiother Oncol*. 2007;82:272–80.
20. Beadle BM, Woodward WA, Tucker SL, Outlaw ED, Allen PK, Oh JL, et al. Ten-year recurrence rates in young women with breast cancer by locoregional treatment approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73:734–44.
21. Bantema-Joppe EJ, de Munck L, Visser O, Willemse PH, Langendijk JA, Siesling S, et al. Early-stage young breast cancer patients: Impact of local treatment on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81:e553–9.
22. Coulombe G, Tyldesley S, Speers D, Paltiel C, Aquino-Parsons C, Bernstein V, et al. Is mastectomy superior to breast-conserving treatment for young women? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67:1282–90.

23. Kroman N, Holtveg H, Wohlfahrt J, Jensen MB, Mouridsen HT, Blichert-Toft M, et al. Effect of breast-conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma. *Cancer*. 2004;100:688–93.
24. Zhou P, Recht A. Young age and outcome for women with early-stage invasive breast carcinoma. *Cancer*. 2004;101:1267–74.
25. Beadle BM, Woodward WA, Buchholz TA. The impact of age on outcome in early-stage breast cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2011;21:26–34.
26. Murphy C, Anderson PR, Li T, Bleicher RJ, Sigurdson ER, Goldstein LJ, et al. Impact of the radiation boost on outcomes after breast-conserving surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81:69–76.
27. Neumanova R, Petera J, Frgala T, Dusek L, Jarkovsky J, Kuricka R. Long-term outcome with interstitial brachytherapy boost in the treatment of women with early-stage breast cancer. *Neoplasma*. 2007;54:413–23.
28. Knauerhase H, Strietzel M, Gerber B, Reimer T, Fietkau R. Tumor location, interval between surgery and radiotherapy, and boost technique influence local control after breast-conserving surgery and radiation: Retrospective analysis of mono-institutional long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72:1048–55.
29. Rodríguez A, López MC, Samper PM, Pérez-Regadera JF, Zapatero J, Sáez JD, et al. Conservative surgery, external radiotherapy, and HDR brachytherapy in a single fraction of 7Gy in early breast cancer: Long-term toxicity and esthetic assessment. *Clin Transl Oncol*. 2012;14: 953–60.