

# Postoperative Teilbrustbestrahlung für Mamma-Karzinom-Frühstadien

... bei etwa 20 Prozent der brusterhaltend operierten Patientinnen

GABRIELA STUDER, ANNA STENGER-WEISSER, OLGA UNTERKIRHERE, TIMOTHY COLLEN, CHRISTOPH GLANZMANN

SZO 2022; 4: 20–23



Prof. Dr. med. Gabriela Studer

Fotos: zVg



Dr. med. Anna Stenger-Weisser



Dr. med. Olga Unterkirhere



Dr. med. Timothy Collen



Prof. Dr. med. Christoph Glanzmann

## Einleitung

Die postoperative Ganzbrustbestrahlung (pGBRT) – früher über 5 bis 7 Wochen, nach heutigem Standard mit kürzeren Schemata (3–5 Wochen) – entspricht einem langjährigen Standardvorgehen. Der Benefit der postoperativen Radiatio (pRT) beinhaltet die Reduktion der lokoregionären Rezidivrate auf ca. 1/3, bzw. je nach Risikosituation auch eine nachweisbare Verbesserung des Gesamtüberlebens (1).

Zusätzlich sind heute für frühe Tumorstadien bzw. definierte Risikogruppen zunehmend weitere Bestrahlungsmethoden im Einsatz bzw. in Erprobung. Dazu zählen die intraoperative Einmalbestrahlung oder Brachytherapie, zunehmend auch die perkutane postoperative 1–2-wöchige Teilbrustbestrahlung, die Option einer präoperativen Bestrahlung, bis hin zur stereotaktischen präoperativen Einmalbestrahlung. Bei Gruppen mit sehr niedrigem Lokalrezidivrisiko wird gelegentlich auch der Verzicht auf eine Bestrahlung in Erwägung gezogen (2).

Die folgenden Ausführungen beschränken sich auf die akzelerierte Teilbrustbestrahlung (APBI: Accelerated Partial Breast Irradiation).

## Akzelerierte Teilbrustbestrahlung

Die APBI kann als intraoperative oder brachytherapeutische Behandlung (BTx) oder aber – wie mehrheitlich eingesetzt – als perkutane pRT erfolgen. Derzeit gibt es keine einheitlichen Richtlinien zur Volumenwahl bzw. Fraktionierung. Verschiedene Fraktionierungskonzepte scheinen zielführend, das optimale Vorgehen ist aktuell noch nicht ermittelt (siehe Tabelle 1).

## Volumenfrage

Die Erwägung, nur die Region des Tumorbetts zu bestrahlen, ist schon alt, basierend auf der frühen Beobachtung, dass etwa 75% der Rezidive nach brusterhaltender Therapie in der Region des Primärtumors lokalisiert sind. Die früheste randomisierte Studie kam aus dem Christie-Hospital in Manchester (3). Die Rezidivrate war in der

Richtlinien (aktuellste Version)	Empfohlenes Fraktionierungsregime	Methode	Referenz	Anmerkungen der Autoren
NCCN (04/2022)  (akzeptierte die ASTRO–Consensus statements 2016)	30 Gy in 5 F in 1 Wo, (bevorzugtes Schema)	pRT	(7)	
	40 Gy in 15 F in 3 Wo	pRT	(9)	
	34 Gy in 10 F BID in 1 Woche	BTx	(11)	
	38,5 Gy in 10 F BID in 1 Woche	pRT	(10)	
S3 Version 4.4 (11/2021)	keine spezifische Empfehlung	–	(13–18)	Referenzierung auf ältere Literatur beschränkt
ESMO 2019	‘... APBI is an acceptable treatment option in patients with a low risk for local recurrence (III, C)...’	–	–	
	keine spezifische Empfehlung			
ESTRO 2015	keine spezifischen Empfehlungen	–	–	
CH	keine nationalen Richtlinien	–	(7, 1, 22)	Unter Berücksichtigung der Florenz-Daten bzw. der FAST- und FAST-Forward-Trials-Resultate scheinen deren 5-F-Regimes für die APBI naheliegender

Tabelle 1: Dosierungskonzepte (: offen – (noch) keine verbindlichen generellen Guidelines)

Gruppe mit Teilbrustbestrahlung 10% höher als in der Ganzbrustbestrahlung (GBR), etwa 5% waren ausserhalb der Region des Indexquadranten, die übrigen waren in der unmittelbaren Nähe des bestrahlten Herdes und wurden auf etwas zu kleine Bestrahlungsvolumina zurückgeführt. Die Unterschiede waren in der Untergruppenanalyse ohne lobulär-invasive Histologien/EIC (erheblicher Anteil an DCIS ausserhalb des invasiven Tumors) nicht mehr signifikant. Dies zeigte, dass Rezidive ausserhalb des Tumorquadranten eher selten sind (war schon ca. 2. Hälfte der 80er-Jahre bekannt). Bereits im Jahre 1936 erschien in der Zeitschrift Strahlentherapie ein entsprechender Artikel zum Thema partielle Brustbestrahlung (4).

Abbildung 1 zeigt 2-dimensional in der Aufsicht die Dimensionen einer typischen Zielvolumenkontur für eine APBI-RT im Vergleich zur entsprechenden Kontur für GBR; die Abbildungen 2a und 2b zeigen ein Beispiel einer APBI-Dosisverteilung.

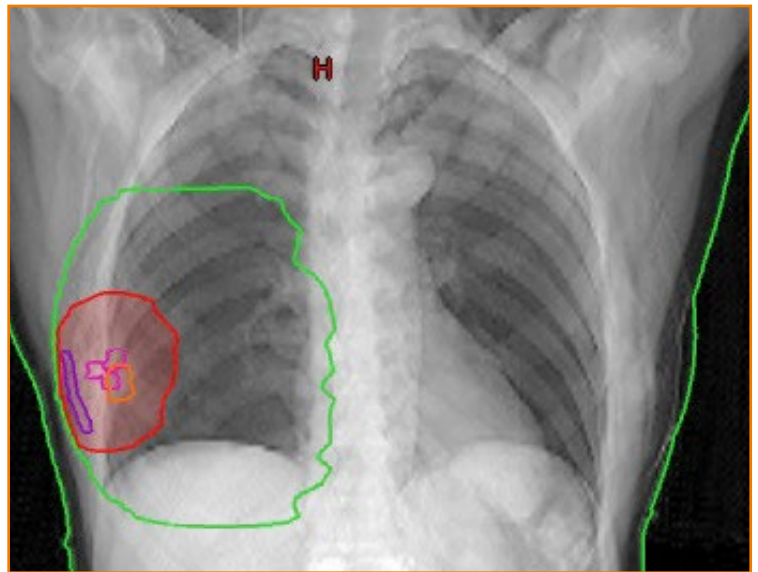


Abb. 1: Die rote Kontur markiert die vorgesehene RT-Region einer APBI der rechten Brust (volumetrisch meist ca. einem Quadranten der Ganzbrust entsprechend). Die grüne Kontur zeigt in der Aufsicht das RT-Volumen wie erforderlich für eine Ganzbrust-RT.

### Patientinnenselektion

Wichtig ist die sorgfältige Selektion der Patientinnen für die Indikationsstellung zur APBI – Tabelle 2 zeigt kursorisch die Einschlusskriterien diverser grosser Fachgesellschaften. Von der Amerikanischen Radio-Onkologie-Gesellschaft ASTRO (12) wurden 2017 folgende APBI-Einschlusskriterien für Patientinnen mit Frühstadien unterschieden – basierend auf Risikoparametern wie vorbekannt von Studien bei Ganzbrustbestrahlung (29, 30):

- **suitable:** 1) 50 years or older with invasive ductal carcinoma (IDCA) measuring  $\leq 2$  cm (T1 disease) with negative margin widths of  $\geq 2$  mm, no lymphovascular invasion, estrogen receptor (ER) positive, and BRCA 1/2 negative or 2) screening-detected ductal carcinoma in situ (DCIS) with low/intermediate nuclear grade, and tumor size measuring  $\leq 2,5$  cm with negative margin widths of  $\geq 3$  mm (19)
- **cautionary:** age 40–49, size of 2,1–3 cm, estrogen receptor negative, and invasive lobular histology (according to ASTRO)
- **unsuitable**

### Fraktionierungsfrage

Derzeit sind 6 prospektiv randomisierte APBI-Studien mit jeweils mindestens 6 Jahren Nachbeobachtungszeit (6 bis 20 Jahres-Verlaufsdaten) verfügbar, in denen die Ganzbrustbestrahlung mit 50 Gy in 25 Sitzungen mit APBI verglichen wurde, Tabelle 3 (5–11). Detailliertere Beschreibungen dieser Studien finden sich u. a. in Referenz (2).

Zur NSABP-B-39-Studie (11) ist anzumerken, dass hier deutlich fortgeschrittenere Stadien (multifokale Tumoren, alle Histologien, bis zu 3 positive

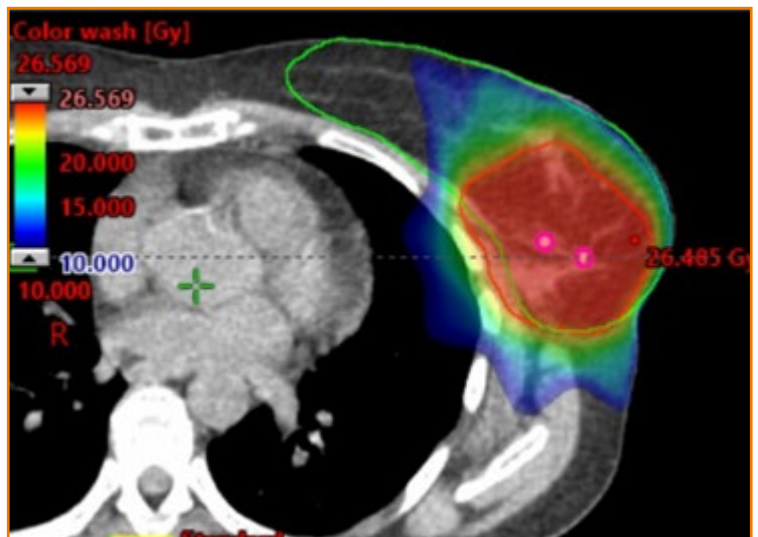


Abb. 2a: APBI links: axiale Darstellung: 10Gy-Isodose der Verschreibungsdosis 26Gy in 5 Fraktionen

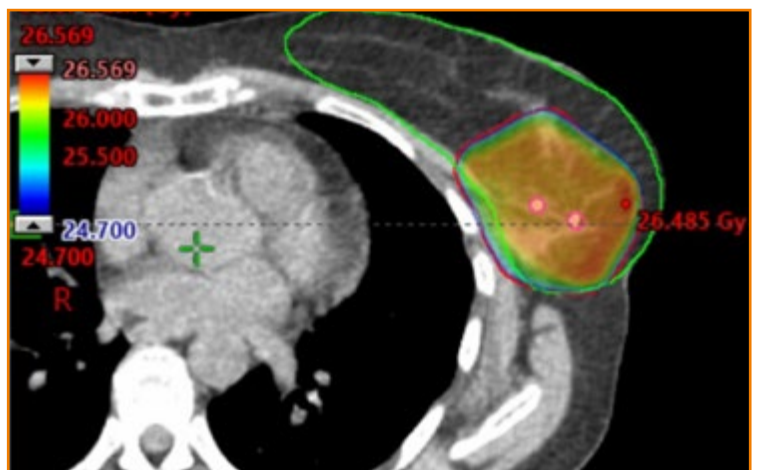


Abb. 2b: APBI links: axiale Darstellung: 95%-Isodose (24,7Gy) der Verschreibungsdosis 26Gy in 5 Fraktionen

CONSENSUS STATEMENTS	EINSCHLUSSKRITERIEN								
	Fachgesellschaft	Alter	Tumor	N-Status	Histologie	RR	Histologischer Differenzierungsgrad	EGR	LVSI
ASTRO 2017 (suitable)*	≥ 50	≤ 2 cm	pN0 (i-/+)	IDC/DCIS/ILC	negativ	alle	+	negativ	nicht neoadjuvant
ABS	≥ 50	≤ 3 cm	pN0	IDC/DCIS/ILC	negativ	offen	alle	negativ	offen
GEC-ESTRO	≥ 50	≤ 3 cm	pN0	IDC/no EIC	negativ	alle	alle	negativ	nicht neoadjuvant
ASBS	≥ 45	≤ 3 cm	pN0	invasiv/DCIS	negativ	offen	offen	offen	offen
UK Faculty of Clinical Oncology	≥ 50	≤ 3 cm	pN0	invasiv/DCIS	negativ	1-2	+, HER2-	offen	offen

Tabelle 2: Consensus Statements grosser Fachgesellschaften zu den Einschlusskriterien, bei deren Erfüllung die APBI ausserhalb prospektiver Studien akzeptiert ist (weitere Kriteriendefinitionen für 'cautionary' bzw. intermediate-risk'-Situationen [29,30])

ASTRO: American Society for Radiation Oncology; GEC-ESTRO: Groupe Européen de Curiethérapie; ABS: American Brachytherapy Society; ASBS: American Society of Breast Surgeons  
 \* für Einzelfallentscheide auch 40-45y und 2-3cm

Lymphknoten oder sehr junges Alter > 18 J.) zugelassen waren als in den internationalen Consensus-Guidelines (12) empfohlen, was die Unterlegenheit des APBI-Testarms erklären dürfte.

Die schlechtere Toleranz/Kosmetik nach APBI in der RAPID-Studie (10) wird zurückgeführt auf die 2-malige Bestrahlung/Tag (bid: 2 Bestrahlungen täglich [= höhere biologische Effektivität]).

In Konkordanz mit den Florenz-10-Jahres-Daten (7) beziehungsweise in Kenntnis der 2018 bzw. 2020 publizierten Resultate zweier prospektiv randomisierter Studien zur stark hypofraktionierten Bestrahlung der Ganzbrust (21, 22) scheint die Adaption deren effektiver und gut verträglicher Konzepte für die Teilbrustbestrahlung naheliegend:

■ FAST-Trial (21)

- Kontrollarm: 50 Gy in 25 F/5 Wochen

- Testarm 1: 30 Gy in 5 F/5 Wochen (nicht überlegen, Toleranz schlechter)
- Testarm 2: 28,5 Gy in 5 F/5 Wochen (vergleichbar mit Kontrollarm)

■ FAST-FORWARD (22):

- Kontrollarm: 40 Gy in 15 F/3 Wochen
- Testarm 1: 27 Gy in 5 F/1 Woche
- Testarm 2: 26 Gy in 5 F/1 Woche (non-inferiority → aktueller UK-Standard)

Am eigenen Zentrum wurden seit 2017 > 300 Patientinnen mit APBI (5 Fraktionen/1 Woche, gemäss den Florenz- bzw. den FAST-/FAST-FORWARD-Daten) behandelt: 99% Brustkontrolle, keine nennenswerten (G2,3) Spätnebenwirkungen, sehr hohe Akuttoleranz (G0-1), sehr hohe Patientenzufriedenheit (PROMs), sehr gute Kosmetik – keine unbefriedigende Beurteilung bei 100% der Patientinnen.

Parameter	Budapest (6)		Florence (7)		GEC-ESTRO (8)		IMPORT LOW (9)		RAPID (10)		NSABP B-39/RTOG 0413 (11)	
	2013/2021 20 Jahre Follow-up	2015/2020 10 Jahre Follow-up	2016 6,6 Jahre Follow-up	2017 6 Jahre Follow-up	2018 6 Jahre Follow-up	2019 8,6 Jahre Follow-up	2018 6 Jahre Follow-up	2019 8,6 Jahre Follow-up	2019 10 Jahre Follow-up	2019 10 Jahre Follow-up	2019 10 Jahre Follow-up	2019 10 Jahre Follow-up
Patientinnen (n)	258	520	1184	2018	2135	4125						
Zeitintervall	1998-2004	2005-2013	2004-2009	2007-2010	2006-2011	2005-2016						
Brust-RT Volumen	APBI	WBRT	APBI	WBRT	APBI	WBRT	APBI	WBRT	APBI	WBRT	APBI	WBRT
RT-Technik	intBTx oder pRT	pRT	pRT	pRT	intBTx	pRT	pRT	pRT	pRT	pRT	BTx oder pRT	pRT
RT-Regime	34 Gy/7 F bid oder 50 Gy/25 F	50 Gy/25 F	30 Gy/5 F	50 Gy/25 F + boost	32 Gy/8 F oder 30,3 Gy/7 F	50 Gy/25-28 F + boost	40 Gy/15 F	40 Gy/15 F SIB	38,5 Gy/10 F bid (*)	50 Gy/25 F	38,5Gy/10F bid (*)	50 Gy/25 F +/-boost
Therapiedauer	3 Tage oder 5 Wochen	5 Wochen	2 Wochen	5 Wochen	4 Tage	5 Wochen	3 Wochen	3 Wochen	21 Tage	35 Tage	5-8 Tage	
Ipsilaterales Brustrezidiv	9,6%	7,9%	1,5%	1,4%	1,44%	0,92%	0,5%	1,1%	3%	2,8%	4,6%	3,9%
Kontralateraler Tumor	7,8%	14,3%	1,6%	3,2%	0,81%	0,96%	-	-	2,7%	3,6%	-	-
Fernmetastasen	11,4%	14,6%	1,5%	1,8%	0,80%	0,93%	1,6%	1,4%	1,9%	1,7%	3,3%	2,9%
Überleben ohne Rückfall (DFS)	79,7%	78,3%	na	na	95,0%	94,4%	-	-	94,9%	95,4%	90,6%	91,3%
verstorben am Tumor	5,6%	8,3%	0,6%	1,6%	2,7%	4,5%	4%	3,7%	24% oaD	25% oaD	2%	2%
verstorben ohne Tumor	20,3%	19,2%	0%	1,8%	1,3%	1,5%	-	-	42% oaD	27% oaD	-	-
Gesamtüberleben	59,5%	59,7%	99,4%	96,6%	96%	94%	96,3%	95%	93,6%	94,3%	90,6%	91,3%
Toleranz	besser	-	besser	-	besser	-	besser	-	schlechter (*)	-	10 % G3 (*)	7 % G3
kosmetisches Resultat	gut-exzellent: 79,2%	gut-exzellent: 59,5%	besser	-	besser	-	besser	-	schlechter (*)	-	-	-

Tabelle 3: Resultate der 6 prospektiv randomisierten Studien mit mindestens 6 Jahren Verlaufsbeobachtung, die APBI vs. GBRT 50 Gy +/- Boost verglichen (5).

### Fazit

Bei tiefen absoluten Rezidivraten der analysierten Frühstadien (Tabelle 3, < 5% nach 10 Jahren) zeigte sich zusammenfassend eine ca. 1% geringere Tumorkontrolle in der betroffenen Brust, bei jedoch teils etwas höherem Gesamtüberleben für die APBI-Testarme; die Therapietoleranz sowie die kosmetischen Resultate sind nach APBI überlegen. Dennoch ist die Akzeptanz im deutschsprachigen Raum – trotz Konsensusstatements grosser Fachgesellschaften im Jahre 2016 (10, 18) – unverändert äusserst limitiert.

In einer 2021 publizierten Analyse wird der klinische Verlauf nach APBI-Behandlung von 269 Patientinnen mit High-Risk-Charakteristika ('cautionary group' gemäss ASTRO) im Vergleich zu 478 Low-Risk-Studien-Patientinnen verglichen (20). Die retrospektive Analyse der High-Risk-Patientinnen aus zwei separaten, ähnlich durchgeführten prospektiven APBI-Studien der Phase 2 (NCT01185145) und Phase 3 (NCT01185132) zeigt in univariaten wie in multivariaten Analysen nur für die Subgruppe mit Triple-Negativität nach 5 Jahren eine erhöhte axilläre Rezidivrate. Für keinen der anderen High-Risk-Parameter (Alter < 50 Jahre, Tumorgrosse > 2 cm, Her2/neu Positivität, ...) wurden erhöhte Rezidivraten in der ipsilateralen Brust gefunden, wobei einige Parameter nicht statistisch valabel eruiert werden konnten aufgrund fehlender Ereignisse. Bei noch relativ kurzer Verlaufsbeobachtung und sehr tiefen Ereigniszahlen sind diese retrospektiven Auswertungen sicherlich mit Vorsicht zu werten bzw. die ASTRO-Consensus-Vorgaben konsequent einzuhalten (12).

### Niedrigere Gesamtdosis ausreichend

Die strahlenbiologisch hohe/höhere Effektivität der Hypofraktionierung gegenüber der Normofraktionierung im Tumorgewebe macht eine niedrigere Gesamtdosis ausreichend – die so reduzierte Dosisexposition der Normalgewebe (23) manifestiert sich in einer deutlich höheren Akuttoleranz, partiell besserer Spättoleranz (z. B. START B, APBIs) sowie kaum mehr beobachtbarer aktinischer Pneumonitiden (subakute Nebenwirkung) nach Brustbestrahlung – 'when less is more' (24).

Für Patientinnen bedeutet die APBI substanziiell weniger Behandlungssitzungen/kürzere Gesamtbehandlungszeiten. Dies erhöht auch die betriebswirtschaftliche Effizienz: Pro Zeitintervall mit gegebener Linearbeschleuniger-Zeit bzw. gegebenen personellen Ressourcen können mehr Patientinnen behandelt werden.

Eine kürzere Therapiesamtdauer (weniger Fraktionen → weniger Blutexposition) geht einher mit einem geringeren Schweregrad aktinischer Lymphopenien (25, 26) – die schon lange be-

## Merkmale

- Die beschleunigte partielle Brustbestrahlung (APBI) ist nach den Konsenserklärungen der grossen nationalen Onkologiegesellschaften für Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium und mit geringem Risiko indiziert.
- Zu den Anwendungsmöglichkeiten der APBI gehören die intraoperative, brachytherapeutische oder (hauptsächlich) postoperative perkutane Bestrahlung.
- Etwa 1/5 aller operierten Brustkrebspatientinnen kann von diesem sehr gut verträglichen Kurzzeittherapieansatz profitieren.
- Basierend auf Ergebnisdaten aus grossen prospektiven, randomisierten Studien mit mehr als 10000 Patientinnen zeigt sich eine vergleichbare Wirksamkeit mit mindestens ebenso zufriedenstellender Behandlungsverträglichkeit, Kosmese und Gesamtüberleben wie nach normofraktionierter Ganzbrustbestrahlung.

kannte Assoziation zwischen schwerer aktinischer Lymphopenie und reduziertem Gesamtüberleben nach Bestrahlung solider Tumoren wird durch die kurzen APBI-Schemata günstig beeinflusst (27). Für die Teilbrust-RT ist zudem von einem reduzierten Induktionsrisiko für Zweittumoren auszugehen (28).

*Prof. Dr. med. Gabriela Studer*  
Chefärztin Radio-Onkologie LUKS  
E-Mail: gabriela.studer@luks.ch

*Prof. Dr. med. Christoph Glanzmann*  
Konsiliararzt, Radio-Onkologie LUKS

*Dr. med. Timothy Collen*  
Co-Chefarzt und Leiter Satellit Radio-Onkologie LUKS am ZGKS

*Dr. med. Anna Stenger-Weisser*  
OAe Radio-Onkologie LUKS

*Dr. med. Olga Unterkirhere*  
OAe mbF Radio-Onkologie LUKS

Es bestehen keine Interessenkonflikte.

### Referenzen:

1. Darby S et al.: Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9804):1707-1716.
2. Studer G et al.: Radiotherapie bei brusterhaltender Lokalbehandlung des Mammakarzinoms: Teilbrust- statt Ganzbrust-Bestrahlung? *Luerner Arz*. 2017; 108:33-38.
3. Ribeiro GG1 et al.: The Christie Hospital breast conservation trial: an update at 8 years from inception. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1993;5(5):278-83.
4. Borak J. Die Behandlung des Brustdrüsenkrebses mit Tumorexstirpation und Röntgenbestrahlung. *Strahlentherapie*. 1936;56(1):200-204.
5. Studer G et al.: UPDATE postoperative Strahlentherapie beim Mamma-Karzinom. *Leading Opinions – ahead of print*
6. Polgár C et al.: Breast-Conserving Surgery Followed by Partial or Whole Breast Irradiation: Twenty-Year Results of a Phase 3 Clinical Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;109(4):998-1006.

### ABSTRACT

Accelerated partial breast irradiation (APBI) is indicated for patients with early breast cancer with low risk features according to the Consensus Statements of major National Oncology Societies.

APBI application options include intraoperative, brachytherapeutic or (mainly used) postoperative percutaneous irradiation. About 1/5 of all operated breast cancer patients may benefit from this very well tolerated short time treatment approach.

Based on outcome data from large prospective randomized trials on >10'000 patients, there is comparable efficacy with at least as satisfying treatment tolerance, cosmesis and overall survival as following normofractionated whole breast radiation.

7. Meattini I et al.: Accelerated Partial-Breast Irradiation Compared With Whole-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: Long-Term Results of the Randomized Phase III APBI-IMRT-Florence Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(35):4175-4183.
8. Schäfer R et al.: Quality-of-life results for accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation in early breast cancer after breast-conserving surgery (GEC-ESTRO): 5-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(6):834-844
9. Coles CE et al.: Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;390(10099):1048-1060.
10. Whelan TJ et al.: External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10215):2165-2172.
11. Vicini FA et al.: Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet.* 2019;394(10215):2155-2164.
12. Correa C et al.: Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol.* 2017;7(2):73-79.
13. Polgár C et al.: 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.
14. Polgár C et al.: Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol.* 2013;108(2):197-202.
15. Veronesi U et al.: Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1269-1277.
16. Vaidya JS et al.: Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial [published correction appears in *Lancet.* 2014 Feb 15;383(9917):602]. *Lancet.* 2014;383(9917):603-613.
17. Strnad V et al.: 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2016;387(10015):229-238.
18. Polgár C et al.: Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(2):259-268.
19. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer (Version 3.2020). Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) (Accessed May 7, 2020)
20. Goulding A et al.: Outcomes After Accelerated Partial Breast Irradiation in Women With Triple Negative Subtype and Other «High Risk» Variables Categorized as Cautionary in The ASTRO Guidelines. *Front Oncol.* 2021;11:617439.
21. Brunt AM et al.: Ten-Year Results of FAST: A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(28):3261-3272.
22. Brunt AM et al.: Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10237):1613-1626.
23. Studer G et al.: Krebsbehandlung: aktueller Stand der perkutanen Strahlentherapie [Radiation Oncology – Recent Status]. *Praxis (Bern 1994).* 2021;110(13):733-742.
24. Aitken K et al.: When Less is More: The Rising Tide of Hypofractionation. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2022;34(5):277-279.
25. Zhao Q et al.: Treatment-duration is related to changes in peripheral lymphocyte counts during definitive radiotherapy for unresectable stage III NSCLC. *Radiat Oncol.* 2019;14(1):86.
26. Xu C et al.: The impact of the effective dose to immune cells on lymphopenia and survival of esophageal cancer after chemoradiotherapy. *Radiother Oncol.* 2020;146:180-186.
27. Damen PJJ et al.: The Influence of Severe Radiation-Induced Lymphopenia on Overall Survival in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;111(4):936-948.
28. Hoekstra N et al.: Long-term risks of secondary cancer for various whole and partial breast irradiation techniques. *Radiother Oncol.* 2018;128(3):428-433.
29. Moser EC et al.: Accelerated partial breast irradiation: the need for well-defined patient selection criteria, improved volume definitions, close follow-up and discussion of salvage treatment. *Breast.* 2012;21(6):707-715.
30. Tann AW et al.: Accelerated partial breast irradiation: Past, present, and future. *World J Clin Oncol.* 2016;7(5):370-379.