Radioonkologische Behandlung

S. U. Pigorsch, I. Bauerfeind, J. Engel, S. E. Combs, H. Lindner,
A. Lück, M. Riepl, B. R. Roskopf, P. Schaffer, H. Sommer,
C. Winkler, H. J. Wypior

SCHLAGWÖRTER

- Axillabestrahlung • (Hypo)fraktionierung • Intramammäre Rezidive
- Lokoregionäre Kontrolle • Lymphknotenmetastasierung
- (Neo)adjuvante Radiatio • Sequenzieller Boost
- Simultan integrierter Boost • Supraklavikuläre Lymphknotenrezidive
- Thoraxwandbestrahlung

Radiotherapie bei der Behandlung des Mammakarzinoms

Die leitlinienkonforme Strahlentherapie spielt eine entscheidende Rolle bei der Behandlung des Mammakarzinoms.

Durch zahlreiche Studien wurde die Gleichwertigkeit von Mastektomie und brusterhaltender Operation plus **adjuvanter Radiotherapie** mit einem Follow-up von mehr als 20 Jahren bewiesen (Fisher et al. 2002a, Veronesi et al. 2002, Litière et al. 2012). Auch nach Mastektomie ist bei ausgedehnten Tumoren mit Lymphknotenbefall die adjuvante Bestrahlung in definierten Untergruppen indiziert (Leitlinienprogramm Onkologie 2017, AGO 2017).

Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation

Rationale der Radiotherapie

Eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle durch die postoperative Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation ist durch zahlreiche randomisierte Studien eindeutig belegt. Nach kompletter Tumorentfernung ohne **adjuvante Strahlentherapie** liegt die Rate intramammärer Rezidive innerhalb von 10 Jahren zwischen 25 und 40 %, nach Bestrahlung der operierten Brust und Brustwand verringert sich das Rezidivrisiko auf 5–10 %.

Bestrahlung

Die Bedeutung der **lokoregionären Kontrolle** für das Gesamtüberleben wird insbesondere durch die gepoolten Datenanalysen der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG 2011) aufgezeigt. Durch die Ganzbrustbestrahlung wurde das lokale Rückfallrisiko von 25,1 % auf 7,7 % gesenkt. Mit zunehmender

Effektivität der Systemtherapie wird die Sicherstellung der lokalen Kontrolle daher weiter an Bedeutung gewinnen.

Die Radiotherapie der betroffenen Brustdrüse einschließlich der Thoraxwand nach brusterhaltender Chirurgie hat bei allen Tumoren einen positiven Effekt v.a. auf die lokale Kontrolle, unabhängig von der T- und N-Kategorie sowie der adjuvanten systemischen Therapie (Liljegren et al. 1999, Holli et al. 2009, Fisher et al. 2002b, Kilander et al. 2016). Auch wenn in verschiedenen Arbeiten nachgewiesen werden konnte, dass die medikamentöse Therapie in der Lage ist, die lokale Kontrolle zu verbessern, ist der Effekt der Strahlentherapie auf die lokale Kontrolle unerreichbar (Hughes et al. 2013). Daher sollte auf eine adjuvante Strahlentherapie gemäß den Leitlinienempfehlungen nicht verzichtet werden.

Adjuvante Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation

Im Rahmen der brusterhaltenden Therapie (BET) ist die Ganzbrustbestrahlung obligat. Es gibt verschiedene **Fraktionierungsschemata**, die zum Einsatz kommen. Die endgültige Festlegung des Fraktionierungskonzeptes hängt von vielen Faktoren, wie z.B. der Brustgröße, ab und sollte im Einzelfall mit der Patientin besprochen werden.

Die konventionelle Fraktionierung (50,4 Gy in 1,8-Gy- oder 50 Gy in 2-Gy-Fraktionen) hat sich über viele Jahrzehnte bewährt; neuere Studien zeigen eine vergleichbare Lokalkontrolle bei vermutlich gleicher bzw. eher reduzierter Toxizität. Dies hat zu umfangreichen Diskussionen bezüglich des Therapiekonzeptes geführt. Hierbei werden unter anderen auch die Vorteile durch verkürzte Therapieserien in die Argumentation mit einbezogen. Vor dem Hintergrund der Studienlage hat sich die interdisziplinäre Gruppe in der AGO und der S3-Leitlinie (2017) (Leitlinienprogramm Onkologie 2017, AGO 2017) darauf verständigt, die Hypofraktionierung (15–16 Fraktionen ± Boost) als bevorzugtes Konzept (LOE 1a, ++) gegenüber der konventionellen Fraktionierung (25–28 Fraktionen ± Boost) (LOE 1a, +) zu sehen. Das individuelle Konzept muss jedoch immer im Einzelfall vom behandelnden Strahlentherapeuten unter Berücksichtigung aller relevanten Faktoren festgelegt werden. Im Falle der Hypofraktionierung empfehlen wir an dieser Stelle, die Hypofraktionierung mit z.B. 16 × 2,66 Gy durchzuführen. In der START-B-Studie wurde die Hypofraktionierung mit 15 Fraktionen in 43,8% der Fälle mit einem zusätzlichen **sequenziellen Boost** (10 Gy in 2-Gy-Einzeldosen) kombiniert (Haviland et al. 2013). Gerade vor dem Hintergrund der modernen Techniken, die auch eine integrierte lokale Dosiserhöhung ermöglichen (SIB, siehe unten), kann hierdurch eine moderate Hypofraktionierung erzielt werden, die bezüglich der Behandlungszeit der hypofraktionierten Bestrahlung mit einem sequenziellen Boost vergleichbar ist.

Adjuvante Strahlentherapie der älteren Patientin

Aufgrund der dargestellten geringeren Rezidivraten bei Patientinnen jenseits des 70. Lebensjahres ist in verschiedenen Studien untersucht worden, inwieweit ein Verzicht auf die Strahlentherapie in diesem Alterskollektiv möglich ist. Zu diesem Thema liegen verschiedene, teilweise randomisierte Studien vor (Hughes et al.

2013, Kunkler 2012, Smith et al. 2013). In der Auswertung von Hughes et al. (2013) wurde bei Patientinnen mit einem frühen Brustkrebsleiden eine reine Tamoxifen-gabe mit einer Tamoxifengabe in Kombination mit einer adjuvanten Strahlentherapie verglichen.

Tamoxifengabe

Die Kombination zeigte eine hoch signifikante Lokalrezidivreduktion für das Kollektiv der bestrahlten Patientinnen, welche sich allerdings bei dem erhöhten Alter nicht auf das Überleben auswirkte. Unklar ist allerdings, weshalb in dieser Studie die beobachtete erhöhte lokale Rückfallrate ohne Strahlentherapie nicht zu einer erhöhten Mastektomie führte. Die **SEER-Datenbank-Analyse** durch Smith et al. (2006) hatte hier neben der Senkung der Lokalrezidivrate eine Verhinderung subsequenter Mastektomien gezeigt.

Da auch bei der älteren Patientin ein Lokalrezidiv bzw. wiederholte notwendige chirurgische Maßnahmen eine psychische und physische Belastung sowie Einschränkung der Lebensqualität darstellen und mit der Hypofraktionierung eine wenig belastende Therapiealternative vorliegt (siehe Unterkapitel), sollte ein Verzicht auf die Bestrahlung nach brusterhaltender Therapie kritisch diskutiert werden.

Dosisaufsättigung des Tumorbettes

Intramammäre Rezidive (IBTR – In-Brust-Tumorrezidive) treten häufig (70–80%) im Bereich des ursprünglichen Tumorbettes auf, daher erfolgt hier oft eine lokale Dosiserhöhung (Boost).

Die Ergebnisse der randomisierten Lyoner Studie (Romestaing et al. 1997) und die 20-Jahres-Resultate der EORTC-Studie Nr. 22881-10882 (Bartelink et al. 2015, Vrieling et al. 2017) belegen signifikant (HR 0,65; $p < 0,0001$) den Nutzen der Boost-Bestrahlung für die lokale Kontrolle. Zur **Lyoner Boost-Studie** liegen nur 5-Jahres-Daten aus der Publikation von 1997 vor (IBTR Boost vs. kein Boost 3,6% vs. 4,4%, $p = 0,044$; DFS Boost vs. kein Boost 86% vs. 82,2%, $p = 0,011$; OS Boost vs. kein Boost 92,9% vs. 90,4%, $p = 0,24$). In dieser Studie kam es nie zum Auftreten einer Fernmetastasierung vor dem Lokalrezidiv.

Boost

Für 1616 Patienten der EORTC-Studie mit R0-Resektion wurden nach einem medianen Follow-up von 18,2 Jahren die kumulativen 20-Jahres-IBTR-Inzidenzen geschätzt (Vrieling et al. 2017). Dabei ergab sich eine Reduktion der IBTR von 31% ohne Boost auf 15% bei Patientinnen mit High-Risk-Konstellation (höheres Grading, DCIS, jüngeres Alter) durch die Boost-Bestrahlung. Analysiert nach den histologischen Faktoren stellen sich ein höheres Grading und eine DCIS-Komponente in direkter Nachbarschaft als nachteilig für ein IBTR heraus. Höhergradige Tumoren rezidivieren früher als die Tumoren, die mit einer DCIS-Komponente vergesellschaftet waren. Der negative Einfluss des Gradings nimmt im Lauf des Follow-ups ab, der negative Effekt der DCIS-Komponente bleibt hingegen über die Jahre stabil.

Nach 10 Jahren lag die IBTR-Rate für alle Patientinnen der Studie ohne Boost bei 10,2%, sie stieg in der 20-Jahres-Auswertung auf 16,4%. Mit Boost traten nach 10 Jahren 6,4% IBTR und nach 20 Jahren 12% IBTR auf. Der primäre Endpunkt der Studie, eine Verbesserung des Überlebens, konnte durch die Boost-Bestrahlung nicht belegt werden (61,1% ohne Boost vs. 59,7% mit Boost; $p = 0,323$). Das

Hypofraktionierung

Entsprechende Untersuchungen am DBCG-Kollektiv nach Mastektomie (Tramm et al. 2014) ließen es allerdings nicht ganz als ausgeschlossen erscheinen, dass bei bestimmten, durch Genexpressionsanalyse bestimmten molekularen Faktoren die adjuvante Radiotherapie nicht hilfreich sein könnte, während die Bestimmung der immunhistochemischen Subtypen eher als unzuverlässig erschien.

Bei der Behandlung der prognostisch sehr ungünstigen Triple-negativ-Subgruppe der Mammakarzinome sollte die Radiotherapie nach bisherigen Erkenntnissen unbedingt eingeschlossen werden (Moran 2015), zumal keine ausreichenden Hinweise für eine Radioresistenz vorliegen.

Solange noch keine suffizienten retrospektiven oder klaren prospektiven Daten, besonders aus Studien mit genügend langem Follow-up, vorliegen – so müssen z. B. die Resultate der abgeschlossenen „Young Boost“-Studie abgewartet werden –, dürfen neue molekularbiologische Faktoren die Indikationsstellung zur Strahlentherapie noch nicht beeinflussen.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Hiermit erklären wir, dass keine Interessenkonflikte bezüglich dieses Artikels bestehen.

Was ist neu? Was sollte beachtet werden?

- 1 Die Radiotherapie der betroffenen Brustdrüse einschließlich der Thoraxwand nach brusterhaltender Chirurgie hat bei allen Tumoren einen positiven Effekt.
Auf eine adjuvante Strahlentherapie soll nicht verzichtet werden.
- 2 Die aktuelle Studienlage zur Hypofraktionierung legt eine vergleichbare Lokalkontrolle bei vermutlich gleicher bzw. eher reduzierter Toxizität nahe.
Die Hypofraktionierung (15–16 Fraktionen ± Boost) ist daher als bevorzugtes Konzept (LOE 1a, ++) gegenüber der konventionellen Fraktionierung (25–28 Fraktionen ± Boost) (LOE 1a, +) zu sehen.
- 3 Die 20-Jahres-Resultate der EORTC-Studie Nr. 22881-10882 belegen signifikant (HR 0,65; $p < 0,0001$) den Nutzen der Boost-Bestrahlung für die lokale Kontrolle. Aufgrund der insgesamt geringen Rezidivrate in höherem Alter nimmt der absolute Nutzen der Boost-Bestrahlung jedoch mit zunehmendem Alter ab.
Bei höherem Alter, z. B. ab 60 Jahren, kann auf einen Boost verzichtet werden.
- 4 Eine simultane Integration des Boosts in die homogene Ganzbrustbestrahlung in konventioneller Fraktionierung zur Verkürzung der Behandlungsdauer hat Einzug in den klinischen Alltag gefunden.
Bei den empfohlenen hypofraktionierten Konzepten sollte der Boost sequenziell erfolgen und der simultan integrierte Boost nur unter prospektiven Studienbedingungen durchgeführt werden.
- 5 Der absolute Überlebensvorteil durch die Lymphabflussbestrahlung betrug 1,6 % in der EORTC-Studie 22922/10925 bzw. 1 % in der NCIC-CTG-MA.20-Studie.
Bei Patientinnen mit einer pN0-Situation kann bei Erfüllung aller Faktoren (zentraler oder medialer Tumorsitz, G2–3-negativ, ER/PgR-negativ) eine Bestrahlung der paraklavikulären Lymphknoten indiziert werden.
- 6 Die 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate beträgt nach Auftreten von supraklavikulären Lymphknotenrezidiven ca. 20 %.
Das Expertenpanel der DEGRO bezeichnet die Bestrahlung des supraklavikulären Lymphabflussgebietes für Patientinnen mit > 3 axillären LK-Metastasen als obligatorische, für Patientinnen mit 1–3 axillären LK-Metastasen als sehr empfehlenswerte Therapie.
- 7 Eine Analyse der Therapieeffekte des Tumorregisters München, welche den Zeitraum 1988–2012 umfasste, zeigt, dass nach alleiniger brusterhaltender Operation 77,6 % der Patientinnen frei von einem lokoregionären Rezidiv waren.
Eine Bestrahlung des axillären Lymphabflusses ist nur bei manifesten Tumorresten in der Axilla nach ALND erforderlich. Alternativ zur ALND kann eine Bestrahlung der Axilla durchgeführt werden.
- 8 In einer Meta-Analyse zur Thoraxwandbestrahlung bei nodalnegativen Patientinnen wurde gezeigt, dass Patientinnen ohne Risikofaktoren ein Grundrisiko für ein lokoregionäres Rezidiv von 5 % aufweisen.
Durch eine Thoraxwandbestrahlung reduziert sich das Lokalrezidivrisiko.
- 9 Der Einsatz von prognostischen und prädiktiven molekularen Faktoren bei der Indikationsstellung zur adjuvanten Strahlentherapie steckt noch weitgehend in den Kinderschuhen.
Bei der Behandlung der prognostisch sehr ungünstigen Triple-negativ-Subgruppe der Mammakarzinome sollte die Radiotherapie nach bisherigen Erkenntnissen aber unbedingt eingeschlossen werden.

Literatur

- Adesiyun TA, Lee BT, Yueh JH et al (2011) Impact of sequencing of postmastectomy radiotherapy and breast reconstruction on timing and rate of complications and patient satisfaction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80: 392–397
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) (2017) Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs; Empfehlungen der AGO-Kommission Mamma. www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2017-03/AGO_deutsch/PDF_Gesamtdatei_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2017.pdf
- Azria D, Belkacemi Y, Romieu G et al (2010) Concurrent or sequential adjuvant letrozole and radiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer (CO-HO-RT): a phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 11: 258–265
- Bartelink H, Maingon P, Poortmans P et al (2015) Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16: 47–56
- Bellon JR, Harris JR (2005) Chemotherapy and radiation therapy for breast cancer: what is the optimal sequence? *J Clin Oncol* 23: 5–7
- Berry T, Brooks S, Sydow N et al (2014) Complication rates of radiation on tissue expander and autologous tissue breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 17(Suppl 3): 202–210
- Coles CE (2017) Another piece in the jigsaw of accelerated partial breast irradiation. *Lancet Oncol* 18: 168–169
- Corradini S, Bauerfeind I, Belka C et al (2017) Trends in use and outcome of postoperative radiotherapy following mastectomy: a population-based study. *Radiotherapy and oncology* 122(1): 2–10
- Corradini S, Niyazi M, Niemoeller OM et al (2015) Adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery – a comparative effectiveness research study. *Radiother Oncol* 114: 28–34
- Correa C, Harris EE, Leonardi MC et al (2017) Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol* 7: 73–79
- Cowen D, Gross E, Rouannet P et al (2010) Immediate post-mastectomy breast reconstruction followed by radiotherapy: risk factors for complications. *Breast Cancer Res Treat* 121: 627–634
- Darby SC, Ewertz M, Hall P (2013a) Ischemic heart disease after breast cancer radiotherapy. *N Engl J Med* 368: 2527.
- Darby SC, Ewertz M, McGale P et al (2013b) Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 368: 987–998
- Donker M, van Tienhoven G, Straver ME et al (2014) Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 15: 1303–1310
- Dörr W, Bertmann S, Herrmann T (2005) Radiation induced lung reactions in breast cancer therapy. Modulating factors and consequential effects. *Strahlenther Onkol* 181: 567–573
- Duma MN, Molls M, Trott KR (2014) From heart to heart for breast cancer patients – cardiovascular toxicities in breast cancer radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 190: 5–7
- Duma MN, Münch S, Oechsner M, Combs SE (2017) Heart-sparing radiotherapy in patients with breast cancer: What are the techniques used in the clinical routine?: A pattern of practice survey in the German-speaking countries. *Med Dosim* 2017; pii: S0958-3947(17)30033-X
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Darby S, McGale P, Correa C et al (2011) 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* 378: 1707–1716
- EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group); McGale P, Taylor C, Correa C et al (2014) Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 383: 2127–2135
- Engel J, Emeny RT, Hölzel D (2012) Positive lymph nodes do not metastasize. *Cancer Metastasis Rev* 31: 235–246
- Fisher B, Anderson S, Bryant J et al (2002a) 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* 347: 1233–1241
- Fisher B, Bryant J, Dignam JJ et al (2002b) 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* 20: 4141–4149
- Fitzal F, Filipits M, Rudas M et al (2015) The genomic expression test EndoPredict is a prognostic tool for identifying risk of local recurrence in postmenopausal endocrine receptor-positive, her2neu-negative breast cancer patients randomised within the prospective ABCSG 8 trial. *Br J Cancer* 112: 1405–1410
- Frey B, Rubner Y, Wunderlich R et al (2012) Induction of abscopal anti-tumor immunity and immunogenic tumor cell death by ionizing irradiation – implications for cancer therapies. *Curr Med Chem* 19: 1751–1764
- Gentilini O, Botteri E, Leonardi MC et al (2017) Ipsilateral axillary recurrence after breast conservative surgery: The protective effect of whole breast radiotherapy. *Radiother Oncol* 122: 37–44
- Giuliano AE, Ballman K, McCall L et al (2016) Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: long-term follow-up from the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 264: 413–420
- Gujral DM, Sumo G, Owen JR et al (2011) Ipsilateral breast tumor relapse: local recurrence versus new primary tumor and the effect of whole-breast radiotherapy on the rate of new primaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79: 19–25
- Halyard MY, Pisansky TM, Dueck AC et al (2009) Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *J Clin Oncol* 27: 2638–2644
- Haviland JS, Owen JR, Dewar JA et al (2013) The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 14: 1086–1094
- Hebert-Croteau N, Freeman C, Latreille J et al (2004) Delay of radiation therapy and outcomes of breast cancer. *J Clin Oncol* 22: 1342–1343; author reply 1343–1344
- Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S et al (2013) Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86: 860–866
- Hickey BE, Francis D, Lehman MH (2006) Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD005212
- Ho A, Cordeiro P, Disa J et al (2012) Long-term outcomes in breast cancer patients undergoing immediate 2-stage expander/implant reconstruction and postmastectomy radiation. *Cancer* 118: 2552–2559
- Ho AL, Tyldesley S, Macadam SA et al (2012) Skin-sparing mastectomy and immediate autologous breast reconstruction in locally advanced breast cancer patients: a UBC perspective. *Ann Surg Oncol* 19: 892–900
- Holland R, Velling SH, Mravunac M et al (1985) Histologic multifocality of Tis, T1–2 breast carcinomas: implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 56: 979–990
- Holli K, Hietanen P, Saaristo R et al (2009) Radiotherapy after segmental resection of breast cancer with favorable prognostic features: 12-year follow-up results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 27: 927–932
- Huang J, Barbera L, Brouwers M et al (2003) Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 21: 555–563
- Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR et al (2013) Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 31: 2382–2387
- Jagsi R, Chadha M, Moni J et al (2014) Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) trial. *J Clin Oncol* 32: 3600–3606
- Killander F, Karlsson P, Anderson H et al (2016) No breast cancer subgroup can be spared postoperative radiotherapy after breast-conserving surgery: fifteen-year results from the Swedish Breast Cancer Group randomised trial, SweBCG 91 RT. *Eur J Cancer* 67: 57–65
- Kraus-Tiefenbacher U, Welzel G, Brade J et al (2010) Postoperative seroma formation after intraoperative radiotherapy using low-kilovoltage X-rays given during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77: 1140–1145
- Kreike B, Hart AA, van de Velde T et al (2008) Continuing risk of ipsilateral breast relapse after breast-conserving therapy at long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71: 1014–1021
- Kunkler I (2012) Radiotherapy issues in elderly breast cancer patients. *Breast Care* 7: 453–459
- Lauber K, Ernst A, Orth M et al (2012) Dying cell clearance and its impact on the outcome of tumor radiotherapy. *Front Oncol* 2: 116
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF) (2017) S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Aktualisierung 15.08.2017
- Liljegren G, Holmberg L, Bergh J et al (1999) 10-year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 17: 2326–2333
- Litière S, Werutsky G, Fentiman IS et al (2012) Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 13: 412–419
- Liu FF, Shi W, Done SJ et al (2015) Identification of a low-risk luminal a breast cancer cohort that may not benefit from breast radiotherapy. *J Clin Oncol* 33: 2035–2040
- Livi L, Meattini I, Marrazzo L et al (2015) Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 51: 451–463
- McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH et al (2007) Post-mastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68: 1004–1009
- Moran MS (2015) Radiation therapy in the locoregional treatment of triple-negative breast cancer. *Lancet Oncol* 16: e113–e122
- Motwani SB, Strom EA, Schechter NR et al (2006) The impact of immediate breast reconstruction on the technical delivery of postmastectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66: 76–82
- Panoff JE, Takita C, Hurley J et al (2012) Higher chest wall dose results in improved locoregional outcome in patients receiving postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82: 1192–1199
- Penninkhof J, Quint S, Boer H et al (2009) Surgical clips for position verification and correction of non-rigid breast tissue in simultaneously integrated boost (SIB) treatments. *Radiother Oncol* 90: 110–115
- Peterson D, Truong PT, Parpia S et al (2015) Predictors of adverse cosmetic outcome in the RAPID trial: an exploratory analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 91: 968–976
- Polgar C, Fodor J, Major T et al (2013) Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol* 108: 197–202
- Polgar C, Ott OJ, Hildebrandt G et al (2017) 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* 18: 259–268
- Poortmans PM, Collette L, Horiot JC et al (2009) Impact of the boost dose of 10 Gy versus 26 Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomised EORTC boost trial. *Radiother Oncol* 90: 80–85