

# WISSEN AKTUELL



## ESTRO 2018 – Radiotherapie und Onkologie

Die Universitätsklinik für Radio-Onkologie des Inselspitals und das Zentrum für Radio-Onkologie KSA-KSB des Kantonsspitals Aarau haben sich unter Leitung von Prof. Dr. med. Daniel Aebersold und Prof. Dr. med. Stephan Bodis mit ihrem Team für unsere Fortbildungszeitschrift [info@onkologie](mailto:info@onkologie) engagiert und die Highlights vom ESTRO 2018 für Sie, liebe Leserinnen und Leser, ausgewählt und aufbereitet.

Wir bedanken uns bei Prof. Dr. med. Daniel M. Aebersold, Prof. Dr. med. Stephan Bodis, Dr. med. Hossein Hemmatzad, Dr. med. Mohamed Shelan, Dr. med. Emanuel Stutz und Dr. med. Patrick Wolfensberger für ihre exzellente Abbildung der relevanten Daten des Kongresses.



Prof. Dr. med.  
Daniel Aebersold  
Bern



Prof. Dr. med.  
Stephan Bodis  
Aarau

Vom 20. bis 24. April 2018 fand in Barcelona der 37. Jahreskongress der Europäischen Gesellschaft für Radio-Onkologie (ESTRO) mit einer Beteiligung von 6211 Teilnehmer aus 100 Ländern statt. Für diese 5 Tage waren 289 geladene Redner, 179 Sessionen, 1710 Poster und 117 ausstellende Firmen gelistet. Im Folgenden soll eine Auswahl der klinisch dominierenden Themen einleitend zusammengefasst, und dann im Hauptteil zusammen mit potentiellen «practice-changing trials» und Highlights ausführlich erläutert werden.

Das klar dominierende Thema an dieser ESTRO war die **Kombination der Radiotherapie (RT) mit Immun-Checkpoint Inhibitoren (ICI)**. In der Keynote-001 und PACIFIC-Studie beim NSCLC konnte bereits ein Benefit der Kombination der ICI und RT gezeigt werden. Die genaue Wirkungsweise, den Effekt der Fraktionierung und die zeitliche Abfolge der Kombination ist immer noch nicht geklärt. Viele molekularbiologische und klinische Projekte sind diesbezüglich am Laufen, die in den nächsten Jahren präsentiert werden dürften.

Die **Behandlung der «oligometastatic disease»** mit der stereotaktischen Radiotherapie bleibt weiterhin ein vorrangiges Thema. Auch an dieser ESTRO konnten hingegen (noch) keine Studienergebnisse mit einem «Overall Survival»-Benefit präsentiert werden.

In der **kurativen Anwendung** der RT scheint sich eine Stärkung der organerhaltenden Radiotherapie gegenüber der Chirurgie in der urologischen Onkologie abzuzeichnen. Mit der moderaten Hypofraktionierung beim Prostatakarzinom wird eine halbierte Therapiedauer, grösserer Patientenkomfort und geringere Gesundheitskosten erreicht. Die primäre Radiotherapie der Prostata eta-

bliert sich somit immer mehr zur ebenbürtigen Alternative zur Prostatektomie. Basierend auf den Resultaten der Studien mit Blasenerhalt durch kombinierte Radio-Chemotherapie, kommt von radio-onkologischer Seite her immer mehr Druck auf, diese als gleichgestellt zur radikalen Zystektomie anzuerkennen.

Auch aus dem Bereich der **Hypofraktionierung** stammen die prominentesten, möglicherweise «practice-changing» Phase-III-Studien dieses Jahres. Bei der primären Radiotherapie der Prostata und der adjuvanten Radiotherapie nach Brust-erhaltender Therapie bei Mammakarzinom, konnte eine «Isoeffectiveness» der extremen Hypofraktionierung gezeigt werden. Zum **Trend zu einer Verkürzung der Bestrahlungsdauer**, sei es durch Hypofraktionierung oder Akzelerierung, passen auch neue Daten aus der GEC-ESTRO Studie für die adjuvante, akzelerierte Radiotherapie beim Mammakarzinom.

### «Oligometastatic disease»

Die Behandlung der «oligometastatic disease» war wie schon in den vergangenen ESTRO's ein «Hot Topic». In den letzten zwei Jahren konnten zwei randomisierte Phase-II-Studien (1, 2) in oligometastatischem NSCLC ein verbessertes Progressionsfreies Überleben (PFS) durch konsequente Behandlung aller Metastasen durch RT zeigen. Weiterhin kann aber immer (noch) nicht dargelegt werden, dass oligometastasierte Patienten von lokalen Interventionen wie der Stereotaktischen Radiotherapie, Chirurgie oder interventionellen Radiologie hinsichtlich eines verlängerten Overall Survivals (OS) profitieren. Mit dieser Fragestellung sind zwei Phase-III-Studien mit RT seit 2016/2017 am Rekrutieren (SARON, NCT02417662 und LU-002, NCT03137771).

Durch technische Innovationen und bisherige positive klinische Erfahrungen fasst diese Therapiemethode aber trotzdem immer

mehr Fuss im radio-onkologischen Alltag, wobei sie bei ca. zwei Drittel aller radio-onkologischen Zentren schon ein fester Bestandteil ist. Gerade folgend auf die ESTRO wurde über die «OligoCare», eine «pragmatic observational basket study» (=Registrierungsstudie) unter dem Patronat der ESTRO und EORTC informiert. Diese soll prospektiv Tumorentitäten-übergreifend eine Evaluation der Radiotherapie in dieser Patientengruppe möglich machen. Immer mehr tut sich somit die «oligometastatic disease», so heterogen sie auch sein mag, als neue, eigene Zwischengruppe zwischen «palliativ» und «kurativ» hervor.

### Immuno-Checkpoint-Inhibitoren und Radiotherapie

Was bei den medizinischen Onkologen schon seit einigen Jahren die Fachkongresse dominiert, hat nun auch in der Radio-Onkologie Einzug gehalten – Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI). Nun liegen auch Daten bezüglich der Kombination RT und ICI vor. Ausgehend von der sekundären Analyse der Phase-I KEYNOTE-001 Studie (3) konnte festgestellt werden, dass Patienten mit NSCLC, die Pembrolizumab (PD-1-Inhibitor) und vorgängig RT erhielten, eine signifikant bessere DFS und OS ohne relevante zusätzliche Toxizität hatten.

In der PACIFIC Studie (4) wurde dann erstmals in einer Phase-III-Studie der Effekt der Kombination RT und ICI evaluiert. Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, durchgeführter definitiver Radio-Chemotherapie und darauf keiner «progressive disease», erhielten im experimentellen Arm adjuvant Durvalumab (PD-L1-Inhibitor) versus Placebo im Kontrollarm. In der publizierten Interim-Analyse zeigte sich ein signifikanter Vorteil im PFS, Zeit bis zum Tod und Zeit bis zur Progression für die Kombination. Die OS-Daten werden in Zukunft erwartet.

Der zugrundeliegende Mechanismus wird in der durch die RT-induzierten Verstärkung der Immunantwort und somit höheren Effektivität der ICI gesehen, wobei die genauen Abläufe noch nicht aufgeschlüsselt sind. Weiter stellen sich grundsätzliche Fragen nach der Kombinationssequenz von RT und ICI (sequentiell, früh vs. spät kombiniert), der Fraktionierung (Dosis pro Fraktion, Anzahl Fraktionen, Häufigkeit der Bestrahlungen pro Woche) und des zu bestrahlenden Volumens (Primärtumor, Metastase, Lymphabflussgebiet). Welches Krankheitsstadium schliesslich am meisten profitieren wird, bleibt abzuwarten.

Aktuell erscheint die simultane RT und ICI besser als die sequentielle ICI nach RT, Einzelfraktion besser als multiple Fraktionen und die hypofraktionierte Radiotherapie besser als konventionelle Fraktionierung zu sein.

Basierend auf der Publikation von Tang et al. (5) sind nun mit PD-1 / -L1 ICI und RT 64 klinische Kombinations-Studien am Laufen. In diesem Sinne wurde von Prof. Sandra Demaria, USA, folgender Satz geprägt: «We are in danger of rushing ahead clinically, without sufficient pre-clinical and translational research».

### Definitive moderate - und ultrahypofraktionierte Radiotherapie beim Prostatakarzinom

Nach den nun publizierten Langzeitdaten mehrerer Phase-III-Studien, allen voran CHHiP, PROFIT und RTOG 0415 (6-8), und mittlerweile mehreren Meta-Analysen (9, 10), konnte für die **moderate Hypofraktionierung** (um 20 x 3 Gy über 4 Wochen) beim Prostatakarzinom eine Isoeffektivität betreffend Lokalkontrolle, Überleben und Langzeittoxizität gezeigt werden. Die PROM

des CHHiP Trials bestätigen Letzteres aus Sicht des Patienten. Die klinische Umsetzung dieser Daten wurde an der ESTRO diskutiert, wobei sich in einer ad hoc Umfrage im ESTRO-Publikum zeigt, dass schon ca. zwei Drittel die moderate Hypofraktionierung durchführen oder durchführen möchten. Dies führt zu einer Halbierung der Therapiezeit, erhöhtem Therapiekomfort und Kosteneinsparung. Weiter stärkt dies die definitive Radiotherapie gegenüber der Prostatektomie und macht sie attraktiver. Der nächste Schritt - eine noch extremere Hypofraktionierung - wurde dazu passend an dieser ESTRO in der Rubrik «practice-changing trials» vorgestellt. **Prof. A. Widmark** (Umea, Schweden) präsentierte die noch unpublizierten Daten der ersten randomisierten non-inferiority Phase-III-Studie (HYPO-RT-PC, Abstract Nr. OC-0599) der **primären ultra-hypofraktionierten RT beim Prostatakarzinom** mit 1200 Patienten (intermediate/high risk, keine ADT) und einem Follow-up von 5 Jahren. Diese zeigt, dass zwar vorübergehend im ultra-hypofraktionierten Arm eine höhere akute Rektumtoxizität resultiert, betreffend Lokalkontrolle, krankheitsspezifischem Überleben und Spättoxizität (adverse event reporting zu Rektum, Blase und Sexualfunktion gemäss RTOG und PROM), kein signifikanter Unterschied zwischen der konventionellen, normofraktionierten RT über 8 Wochen (39 x 2 Gy) und der **Ultra-hypofraktionierten RT** über 2.5 Wochen (7 x 6.1 Gy) besteht. Wie aber auch bei der moderaten Hypofraktionierung stellt sich die Frage, ob vor der bedenkenlosen Umsetzung zuerst noch die 10-Jahres Daten abgewartet werden müssen.

### Organerhaltende Radio-Chemotherapie beim muskelinvasiven Blasenkarzinom

Der Stellenwert der kombinierten Radio-Chemotherapie in der Behandlung des muskelinvasiven Blasenkarzinoms wurde ausgedehnt besprochen. Vorweggenommen, «clinical-practice changing trials» wurden nicht präsentiert. Doch ging es v.a. darum, die Ebenbürtigkeit der kombinierten Radio-Chemotherapie und der radikalen Zystektomie zu diskutieren, obwohl letztere von den Kollegen der Urologie vielerorts immer noch als der «Goldstandard» propagiert wird.

Bekannterweise scheiterte der Versuch eines direkten Vergleiches durch die randomisierte Phase-III-Studie SPARE aufgrund mangelnder Rekrutierung. Vergleichende retrospektive Analysen zwischen RT (ohne konkumitierende CT) und Zystektomie hinsichtlich OS und krebsspezifisches Überleben zeigen keinen Vorteil der Zystektomie (11, 12), obwohl die Gruppe der RT-Patienten fortgeschrittenere Tumoren hatten und älter waren. Die ab 2010 publizierten 2 randomisierten Phase-III-Studien (BC2001, BCON) und eine Phase-II-Studie (GemX) (13-15), konnten nachweisen, dass die kombinierte Radio-Chemotherapie besser als die alleinige RT ist. In Annahme, dass das Überleben beim muskelinvasiven Blasenkarzinom v.a. vom Vorkommen okkulten Metastasen zur Zeit der Lokaltherapie und nicht von der Lokaltherapie-Modalität als solcher abhängig ist, wird die konkumitierende Radio-Chemotherapie aus radio-onkologischer Sicht immer mehr auch als Goldstandard gehandelt. U.a. auch, da Lokalrezidive mittels Salvage-Zystektomie ohne zusätzliche Überlebenseinbusse (16) oder OP-bedingten Nebenwirkungen (17) behandelt werden können.

Weiter wurde über das Bestrahlungsvolumen diskutiert. Die Beckenbestrahlung ist der alleinigen Blasenbestrahlung nicht überlegen, ebenso wenig die Teil- im Vergleich zur Totalblasenbe-

strahlung. Ein simultan integrierter Boost auf den Tumor scheint hingegen erfolgsversprechend. Ein weiterer Punkt liegt im adaptiven Planen. Diesbezüglich wurde von **Prof. R. Huddart** (Royal Marsden, Sutton, Grossbritannien) eine Vorauswertung der randomisierten **HYBRID Studie** (Abstract Nr. OC-0058) mit 65 Patienten präsentiert. Alte, polymorbide Patienten wurden im RT-Schema «6 Gy wöchentlich über 6 Wochen» in den Kontrollarm mit Standard-RT-Plan und den experimentellen Arm mit adaptivem RT-Plan randomisiert. Dabei zeigte sich bereits ein Trend für geringere Nebenwirkungen im adaptiven Arm.

### Image-guided Radiotherapie (IGRT) – Vorteile und Nachteile

In der Rubrik «selected randomized trials» präsentierte **Prof. R. De Crevoisier** (Rennes, Frankreich) eine randomisiert kontrollierte Studie (Abstract Nr. OC-0538) mit 470 Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom (cN0, Totale RT-Dosis 70-80 Gy, RT-Zielvolumen: nur Prostata), welche im einen Arm mit täglicher IGRT- und im anderen Arm mit einmal wöchentlicher IGRT behandelt wurden. Zu 80% wurde ein Cone-Beam-Computer-Tomogramm (CBCT) zur IGRT verwendet. Bei einem medianen Follow-Up von 4.2 Jahren zeigte sich ein signifikanter Vorteil der täglichen IGRT bezüglich biochemischer Kontrolle und rektaler Toxizität. Überraschend stellte sich in der täglichen IGRT ein signifikant schlechteres OS (HR 2.12) und eine erhöhte Zweitkarzinom-Inzidenz heraus. Zweitkarzinome erschienen im median 31 Monate nach Randomisierung und waren nur zu 18% im Becken lokalisiert. Es wurde diskutiert, ob die erhöhte Strahlenbelastung durch die CBCT dazu ursächlich waren. Diese Zeitspanne hingegen, scheint für Strahlen- und v.a. somit CBCT assoziierte Zweitmalignome eher zu kurz, weiter ist deren Lokalisation zu 82% ausserhalb des Beckens anzutreffen. Weitere Analysen der Dosisverteilung und möglichen Confoundern sind im Gange.

### Quality of Life für die akzelerierte Teilbrustbestrahlung (APBI) mit Multikatheter-Brachytherapie

Die **GEC-ESTRO Studie** ist eine multizentrische, randomisiert kontrollierte Phase-III-Non-Inferiority Studie (Abstract Nr. OC-0326 und nun auch Schäfer et al., Lancet Oncol, 2018 (18)), die eine Akzelerierung der adjuvanten Radiotherapie bei ausgewählten invasiv-duktalem Mammakarzinomen im Frühstadium und dem Duktalen Carcinoma-in-situ (DCIS) untersuchte. Total 1184 Frauen wurden eingeschlossen, wobei der Kontrollarm aus einer RT der gesamten Brust mit 50 – 50.4 Gy plus einen Boost von 10 Gy über 6 – 6.5 Wochen bestand. Im experimentellen Arm wurde eine interstitielle Multikatheter-Brachytherapie auf 3 verschiedene Arten durchgeführt, die im stationären Setting innert 4-5 Tagen abgeschlossen waren.

Es konnte in vorangehenden Publikationen eine «Non-Inferiority» bezüglich des 5-Jahres Gesamtüberlebens (OS), der Lokalkontrollrate und der Toxizität gezeigt werden (19-21).

Aktuell wurden durch **Dr. R. Schäfer** (Würzburg, Deutschland) die Quality of life (QoL) evaluiert. Von den behandelten 1184 Patientinnen gab es einen Rücklauf der Fragebogen von 55%, wobei die QoL im APBI-Arm identisch mit dem Kontrollarm war. Interessanterweise zeigte sich auch, dass die subjektiven Beschwerden im RT-Bereich wie Brustschwellung, Schmerzen und Hautaffektionen v.a. gerade nach der Therapie und nach 3 Monaten, im ABPI-Arm subjektiv besser waren.

Diese Ergebnisse erhöhen nun weiter die Evidenz für eine APBI mittels Multi-Katheter-Brachytherapie als mögliche Alternative für Mammakarzinom-Patientinnen im Frühstadium.

### Weitere mögliche «practice-changing trials»

#### Adjuvante extrem-hypofraktionierte RT bei brusterhaltender Mamma-Therapie

Bei der adjuvanten RT beim invasiven Mammakarzinom hat sich die moderate Hypofraktionierung mittlerweile durchgesetzt. **Dr. M. Brunt** (Stoke, Grossbritannien) führte die **FAST-forward randomisierte Phase-III-Studie** (Abstract Nr. OC-0595) durch, die eine extreme Hypofraktionierung prüft. Invasive Mammakarzinome (pT1-3) nach brusterhaltender Therapie oder Mastektomie wurden in einen Standardarm mit 40 Gy in 15 Fraktionen über 3 Wochen, oder in 2 experimentelle Arme mit 27 Gy oder 26 Gy in 5 Fraktionen innerhalb einer Woche randomisiert. Wo angebracht, wurde in allen 3 Armen ein Boost mit 10 oder 16 Gy in 2-Gy-Einzeldosen durchgeführt. Der mediane Follow-up der 4100 rekrutierten Patientinnen liegt derzeit bei 4 Jahren, einem Zeitpunkt, bei dem noch keine Aussage betreffend Lokalkontrolle und Überleben getätigt werden kann. Hingegen wurden aktuell die Daten der lokalen kutanen Nebenwirkungen der RT, der «Normal tissue effect» präsentiert. Dieser wurde subjektiv durch die Patientinnen selbst und objektiv durch Radio-Onkologen und Fotografien-Vergleich bewertet, wobei das Schema mit 26 Gy in 5 Fraktionen der Standard-Hypofraktionierung ebenbürtig zu sein scheint.

#### Pleuramesotheliom

Die Gruppe um **Dr. N. Bayman** (Christie, Manchester, Grossbritannien) führte zur Untersuchung der prophylaktischen Bestrahlung des Punktionskanals beim Pleuramesotheliom eine randomisierte Phase-III-Studie (Abstract Nr. OC-0537) mit 375 Patienten durch. Die Kontrollgruppe erhielt mittels eines Elektronenfeldes 7 Gy an drei aufeinanderfolgenden Tagen (total 21 Gy), wobei die experimentelle Gruppe keine RT erhielt. Die kumulative 1-Jahres-Inzidenz von Implantationsmetastasen lag bei 8.5% im Kontroll- (21 Gy) und 10.9% im experimentellen Arm, war aber nicht signifikant. Von allen Patienten mit Implantationsmetastasen berichteten dabei nur 50% von einem um 20% erhöhten VAS Schmerz Score. Basierend auf diesen Daten erachten die Autoren die prophylaktische RT des Punktionskanals als nicht mehr sinnvoll.

**Dr. med. Emanuel Stutz**<sup>1,2</sup>

**Dr. med. Patrick Wolfensberger**<sup>2</sup>

**Dr. med. Mohamed Shelan**<sup>2</sup>

**Dr. med. Hossein Hemmatzad**<sup>2</sup>

**Prof. Dr. med. Daniel M. Aebersold**<sup>2</sup>, daniel.aebersold@insel.ch

**Prof. Dr. med. Stephan Bodis**<sup>1</sup>, stephan.bodis@ksa.ch

<sup>1</sup>Zentrum für Radio-Onkologie KSA-KSB, Kantonsspital Aarau

<sup>2</sup>Universitätsklinik für Radio-Onkologie, Inselspital, Bern

☒ **Interessenskonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu deklarieren.

☒ **Literatur:** am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

## Literatur

1. Gomez DR, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1672-1682.
2. Iyengar P, et al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018, Epub 2018 Jan 11.
3. Shaverdian N, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):895-903.
4. Antonia SJ, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919-1929.
5. Tang J, et al. Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape. *Ann Oncol.* 2018;29(1):84-91.
6. Dearnaley D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):1047-1060.
7. Catton CN, et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(17):1884-1890.
8. Lee WR, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(20):2325-2332.
9. Datta NR, et al. Conventional Versus Hypofractionated Radiation Therapy for Localized or Locally Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis along with Therapeutic Implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(3):573-589.
10. Royce TJ, et al. Conventional Versus Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Meta-analysis of Randomized Noninferiority Trials. *Eur Urol Focus.* 2017 Nov 4. [Epub ahead of print]
11. Kotwal S, et al. Similar treatment outcomes for radical cystectomy and radical radiotherapy in invasive bladder cancer treated at a United Kingdom specialist treatment center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(2):456-463.
12. Booth CM, et al. Curative therapy for bladder cancer in routine clinical practice: a population-based outcomes study. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2014;26(8):506-514.
13. James ND, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(16):1477-1488.
14. Hoskin PJ, et al. Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder carcinoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(33):4912-4918.
15. Choudhury A, et al. Phase II study of conformal hypofractionated radiotherapy with concurrent gemcitabine in muscle-invasive bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(6):733-738.
16. Addla SK, et al. Longterm survival outcome following radical cystectomy for TCC of the bladder – comparison between primary and salvage cystectomy. *J Urology.* 2009;181(4):633
17. Ramani VA, et al. Differential complication rates following radical cystectomy in the irradiated and nonirradiated pelvis. *Eur Urol.* 2010;57(6):1058-63.
18. 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 Apr 20. [Epub ahead of print]
19. 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.
20. Ott J, et al. GEC-ESTRO multicenter phase 3-trial: Accelerated partial breast irradiation with interstitial multicatheter brachytherapy versus external beam whole breast irradiation: Early toxicity and patient compliance. *Radiother Oncol.* 2016;120(1):119-123.
21. Polgar 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.