

# Intraoperative Radiotherapie bei frühem Brustkrebs

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

Decision Support Document Nr. 023  
ISSN online 1998-0469



# Intraoperative Radiotherapie bei frühem Brustkrebs

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

Wien, März 2009

Institut für Health Technology Assessment  
der Ludwig Boltzmann Gesellschaft

AutorInnen: Dr. med. Irmgard Schiller Frühwirth, MPH  
Dr. phil. Claudia Wild  
Dr. scient. med., MMag. pharm. Sabine  
Geiger-Gritsch

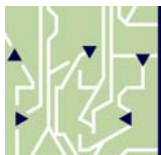
Literaturrecherche: Tarquin Mittermayer, BA (Hons)

Wien, März 2009

#### IMPRESSUM

**Medieninhaber und Herausgeber:**  
Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH  
Operngasse 6/5, Stock, A-1010 Wien  
<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

#### Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)  
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien  
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessments.

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen ausschließlich online und werden der Öffentlichkeit über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ zur Verfügung gestellt.

Decision Support Document Nr. 023  
ISSN online 1998-0469

<http://eprints.hta.lbg.ac.at/view/types/dsd.html>

© 2009 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

# Inhalt

Inhalt .....	3
1 Intraoperative Radiotherapie des Brustkrebs.....	5
1.1 Hintergrund .....	5
1.2 Beschreibung der Leistung .....	6
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel.....	6
1.4 Leistungsumfang und Kosten.....	7
2 Literatursuche und -auswahl .....	9
2.1 Fragestellungen .....	9
2.2 Einschlusskriterien.....	9
2.3 Literatursuche.....	10
2.4 Literaturauswahl .....	11
3 Beurteilung der Qualität der Studien.....	13
4 Datenextraktion .....	13
4.1 Darstellung der Studienergebnisse .....	13
4.2 Wirksamkeit.....	23
4.2.1 IORT als Boostbestrahlung mit nachfolgender Homogenbestrahlung .....	23
4.2.2 IORT als Ersatz der Homogenbestrahlung (Teilbrustbestrahlung) .....	24
4.2.3 Kosmetisches Ergebnis .....	24
4.3 Sicherheit und Mortalität .....	24
5 Stärke der Evidenz.....	25
6 Diskussion .....	29
7 Empfehlung.....	31
8 Anhang.....	33
9 Literaturverzeichnis.....	39

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien .....	9
Tabelle 4.1-1: Darstellung der Studienergebnisse – RCT .....	15
Tabelle 4.1-2: Darstellung der Studienergebnisse – comparative studies .....	16
Tabelle 4.1-3: Darstellung der Studienergebnisse – non-comparative studies .....	18
Tabelle 4.1-3: Darstellung der Studienergebnisse – non comparative studies (cont). .....	19
Tabelle 4.1-4: Darstellung der Studienergebnisse –non-comparative studies (Fragestellung 2.1.2) .....	21
Tabelle 5-1: Evidenzprofil - Wirksamkeit und Sicherheit der intraoperativen Radiotherapie als Ersatz der perkutanen Boostbestrahlung .....	26
Tabelle 5-2 Evidenzprofil - Wirksamkeit und Sicherheit der intraoperativen Radiotherapie als Ersatz der Homogenbestrahlung .....	28
Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage .....	31
Tabelle 8-1: Darstellung der eingeschlossenen Studien .....	33
Tabelle 8-2: Darstellung der ausgeschlossenen Studien .....	35
Tabelle 8-3: Lokalrezidivraten von IORT als Ersatz des perkutanen Boost .....	36
Tabelle 8-4: Lokalrezidivraten von IORT als Ersatz der Homogenbestrahlung .....	37
Tabelle 8-5:Komplikationsraten von IORT .....	37

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (QUOROM tree) .....	11
-----------------------------------------------------------------------	----

# 1 Intraoperative Radiotherapie des Brustkrebs

## 1.1 Hintergrund

Brustkrebs ist der häufigste Tumor bei Frauen in den entwickelten Ländern weltweit, und ist mit einem Anteil von 28% an allen Tumoren der Frauen seit langem die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Österreich. Die absolute Zahl der jährlichen Neuerkrankungen liegt bei ca. 4.800 Fällen. Brustkrebs wird durch das vermehrte Screening nicht nur häufiger, sondern auch in einem früheren Stadium erkannt [1].

Unter Brustkrebs in einem frühen Stadium versteht man einen Tumor, der auf die Brust beschränkt ist, mit oder ohne ipsilaterale Lymphknoten, der kleiner als 5 cm und ohne Fernmetastasen ist und chirurgisch entfernt werden kann. Das entspricht dem Stadium I und II [2]. Die chirurgische Therapie von Brustkrebs in einem frühen Stadium ist derzeit entweder die Entfernung der Brust (Mastektomie) oder die brusterhaltende Operation. Die sogenannte brusterhaltende Therapie (BCT/Breast Conserving Therapy) ist ein multimodales Verfahren und ist sowohl im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben als auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens der Mastektomie gleichwertig, wie das Ergebnis einer systematischen Übersichtsarbeit mehrerer großer Studien der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group [3] zeigt, allerdings sind Lokalrezidivraten bei Patientinnen mit brusterhaltender Therapie höher als bei Mastektomie [4]. Wenn brusterhaltend operiert wird, wird üblicherweise eine postoperative Strahlentherapie (Radiotherapie) angeschlossen.

Die perkutane homogene (gleichmäßige) postoperative Strahlentherapie des gesamten verbliebenen Brustgewebes (EBRT/ external breast radiotherapy) nach brusterhaltender Operation ist die Standardtherapie zur Senkung der Lokalrezidivrate. Ein zusätzlicher Benefit einer Boostbestrahlung (d.h. zusätzliche Dosisaufsättigung des Tumorbettes mit 16 Gy) wurde in den Studien der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) nachgewiesen [5] [6]. Die Rationale für diese zusätzliche erhöhte lokale Dosis im Bereich des Tumorbettes ist die Tatsache, dass die Tumorkontrolle einer Dosis-Wirkungs-Beziehung unterliegt und dass die Wahrscheinlichkeit von okkulten Tumorzellen im Bereich des ehemaligen Tumorbettes am höchsten ist [7]. Die Boostbestrahlung wird üblicherweise nach Ende einer konventionellen Bestrahlung appliziert und kann mit verschiedenen Techniken erfolgen, deren Ergebnisse sich in Bezug auf die Lokalrezidivraten nicht unterscheiden. Die während der Operation durchgeführte und damit vorgezogene Boostbestrahlung mittels IORT ist bisher als experimentell anzusehen.

Als Alternative zur perkutanen Homogenbestrahlung der gesamten Brust wird die Teilbrustbestrahlung (APBI/ Accelerated Partial Breast Irradiation) für Patientinnen mit vermutlich niedrigem Rezidivrisiko diskutiert; das sind vor allem ältere Frauen mit günstigen pathohistologischen und molekularen Prognosefaktoren. Teilbrustbestrahlung ist eine akzelerierte, also zeitlich verkürzte Strahlenbehandlung. Die Rationale für die Teilbrustbestrahlung liegt in der Tatsache, dass annähernd 90% der Lokalrezidive in oder in der Nähe des Tumorbettes auftreten. Folgende Techniken kommen in Betracht:

**bei Stadium I & II sind brusterhaltende Therapie und Mastektomie bezüglich Outcomes gleichwertig**

**Standard ist die perkutane homogene postoperative Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation häufig mit Boostbestrahlung am Ende**

**Teilbrustbestrahlung als Alternative nur bei niedrigem Rezidivrisiko**

verschiedene  
Techniken zur  
Teilbrustbestrahlung

- ☼ interstitielle Multikathetertechnik,
- ☼ 3-D-konformale perkutane Radiotherapie,
- ☼ Ballon-Katheter-Technik (MammoSite™) sowie
- ☼ intraoperative Bestrahlungen mit Linearbeschleuniger-Elektronen (IOERT) oder mit 50-kV-Röntgenstrahlen (Intrabeam™).

## 1.2 Beschreibung der Leistung

Die intraoperative Radiotherapie (IORT/IOERT) ist kein neues Konzept, sondern wurde bereits 1915 bei Tumorresektionen im Bauchraum angewendet [8]. In der Brustkrebschirurgie ist IORT allerdings eine relativ neue Alternative [9] [10, 11].

IORT ist Alternative zur  
perkutanen  
Boostbestrahlung:  
in Kombination mit  
mehrmaliger  
(perkutaner)  
Homogenbestrahlung:  
10-20 Gray (Gy)  
oder  
Teilbrustbestrahlung:  
15-35 Gy

Zurzeit werden zwei Techniken der intraoperativen Bestrahlung mit mobilen Linearbeschleunigern eingesetzt. Bei der *Novac 7 Technik* werden bis zu 22 Gy mit einem Tubus intraoperativ in das Tumorbett appliziert. Verschiedene Größen der Tuben können, abhängig von der Größe der Wundhöhle eingesetzt werden. Bei der *Intrabeam Technik* werden weiche Röntgenstrahlen durch das Auftreffen von beschleunigten Elektronen auf eine vergoldete Oberfläche innerhalb eines Applikators in der Wundhöhle freigesetzt [12].

Die intraoperative Bestrahlung ermöglicht eine sehr hohe einzeitige Dosis während des chirurgischen Eingriffs an einem Tumor oder Tumorbett unter Schonung des restlichen Brustgewebes und des umgebenden Gewebes zu applizieren, entweder bei Kombination mit perkutaner fraktionierter Bestrahlung etwa 10-20 Gray (Gy) oder bei alleiniger intraoperativer Bestrahlung etwa 15-35 Gy. Ziel ist die lokale Tumorkontrolle zu verbessern, das heißt die Lokalrezidivrate zu senken [13]. Hohe Einzeitdosen haben eine im Vergleich zur fraktionierten Bestrahlung um den Faktor 2-3 erhöhte Wirkung.

## 1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

2 Optionen

Verkürzung der Dauer  
der Strahlentherapie

Reduktion der  
Gesamtstrahlendosis  
und Ersatz der  
perkutanen Bestrahlung

Zwei Optionen der IORT wurden in Studien untersucht:

*1. IORT als Boost mit nachfolgender perkutaner Ganzbrustbestrahlung:* Therapeutisches Ziel der intraoperativen Radiotherapie ist die Minimierung der Lokalrezidivrate bei Verkürzung der Strahlentherapie von ungefähr einer Woche. Intraoperative Radiotherapie als vorgezogener Boost ersetzt die perkutane Boostbestrahlung, nicht aber die postoperative Homogenbestrahlung.

*2. Alleinige IORT als Teilbrustbestrahlung:* Therapeutisches Ziel der intraoperativ applizierten Anwendung der Strahlentherapie als alleinige Bestrahlung ist die Reduktion der Lokalrezidivrate bei Reduktion der Gesamtstrahlendosis, der strahlenbedingten Nebenwirkungen und der Behandlungsdauer bei Frauen mit niedrigem Rezidivrisiko. Intraoperative Radiotherapie als Teilbrustbestrahlung ersetzt die postoperative Homogenbestrahlung und ist ausschließlich bei niedrigem Rezidivrisiko indiziert.



## 1.4 Leistungsumfang und Kosten

Die Intraoperative Radiotherapie ist im Leistungskatalog als MEL 25.07 mit Fallpauschale 8.544 abgebildet. Im Jahr 2006 wurde die Leistung in 245 Fällen abgerechnet, davon in 187 Fällen in der Indikation Mammakarzinom.

**Evaluierung der MEL  
25.07**



## 2 Literatursuche und -auswahl

### 2.1 Fragestellungen

**2.1.1** Ist die IORT/intraoperative Radiotherapie als Boost mit nachfolgender postoperativer konventioneller Homogenbestrahlung eine wirksame und sichere Alternative zur konventionellen Homogenbestrahlung mit anschließender Boostbestrahlung bei Patientinnen mit Brustkrebs in einem frühen Stadium und brusterhaltender Operation?

**PICO-Fragen**

**2.1.2.** Ist die IORT/intraoperative Radiotherapie als alleinige Therapie im Rahmen einer brusterhaltender Operation bei Patientinnen mit Brustkrebs in einem frühen Stadium und brusterhaltender Operation eine wirksame und sichere Alternative zur konventionellen postoperativen Homogenbestrahlung?

### 2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

**Einschlusskriterien für Studien**

*Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien*

Population	Patientinnen mit operablem Brustkrebs im frühen Stadium (I oder II) und brusterhaltender Operation
Intervention	(1) Intraoperative Radiotherapie (IORT) als Boost mit nachfolgender postoperativer Homogenbestrahlung  (2) Intraoperative Radiotherapie (IORT) als alleinige Bestrahlung (Ersatz der postoperativen Homogenbestrahlung)
Kontrollintervention	brusterhaltende Operation mit konventioneller Homogenbestrahlung mit/ohne nachfolgender Boostbestrahlung
Outcomes (Zielvariablen)	Wirksamkeit: Lokalrezidivrate, krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Lebensqualität  Sicherheit: perioperative Morbidität/Mortalität, Komplikationen, akute/chronische Nebenwirkungen, kosmetisches Ergebnis
Studiendesign	Wirksamkeit: prospektive kontrollierte Studien  Sicherheit: prospektive Studien

## 2.3 Literatursuche

### systematische Literatursuche in Datenbanken und Websites

Die systematische Literatursuche wurde am 21.1.2009 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ Medline via Ovid
- ✿ Embase via Ovid
- ✿ The Cochrane Library
- ✿ NHS-CRD-HTA (INAHTA)

Darüber hinaus wurde auf folgenden Websites nach Assessments gesucht:

- ✿ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (<http://www.cadth.ca/index.php/en/home>)
- ✿ National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (<http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/>)
- ✿ NHS Institute for Health and Clinical Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/>)
- ✿ ASERNIP-S Australian Safety and Efficacy Register of New Inter-ventional Procedures - Surgical (<http://www.surgeons.org>)

### Literatursuche eingeschränkt auf Zeitraum 2002-2009

Die Suche wurde auf den Zeitraum 2002-01/2009 und in Medline auf englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschränkt. Acht Studien, welche in der systematischen "Übersichtsarbeit *A Systematic Review of Intraoperative Radiotherapy in Early Stage Breast Cancer*" [14] inkludiert wurden (systematische Literatursuche bis März 2002), wurden in die Suchergebnisse aufgenommen. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 266 bibliographische Zitate vor. Die genaue Suchstrategie kann auf Anfrage beim LBI-HTA angefordert werden.

### Herstellerinformation

An die Hersteller von Linearbeschleunigern zur IORT (Carl Zeiss Meditec AG/ Intrabeam und HITESYS/ Novac 7, IntraOP/ Mobetron) wurden Anfragen bzgl. Literatur und Informationen gestellt. Von der Fa. Carl Zeiss Meditec AG wurde Literatur zur Verfügung gestellt, 1 Studie wurde inkludiert.

### insgesamt 329 Arbeiten identifiziert

Durch Handsuche wurden zusätzliche 55 Arbeiten identifiziert, was die Gesamtzahl der Treffer auf 322 erhöhte.

## 2.4 Literatursuche und -auswahl

Insgesamt standen 322 Arbeiten für die Literatursuche zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.4-1 dargestellt:

### Literatursuche

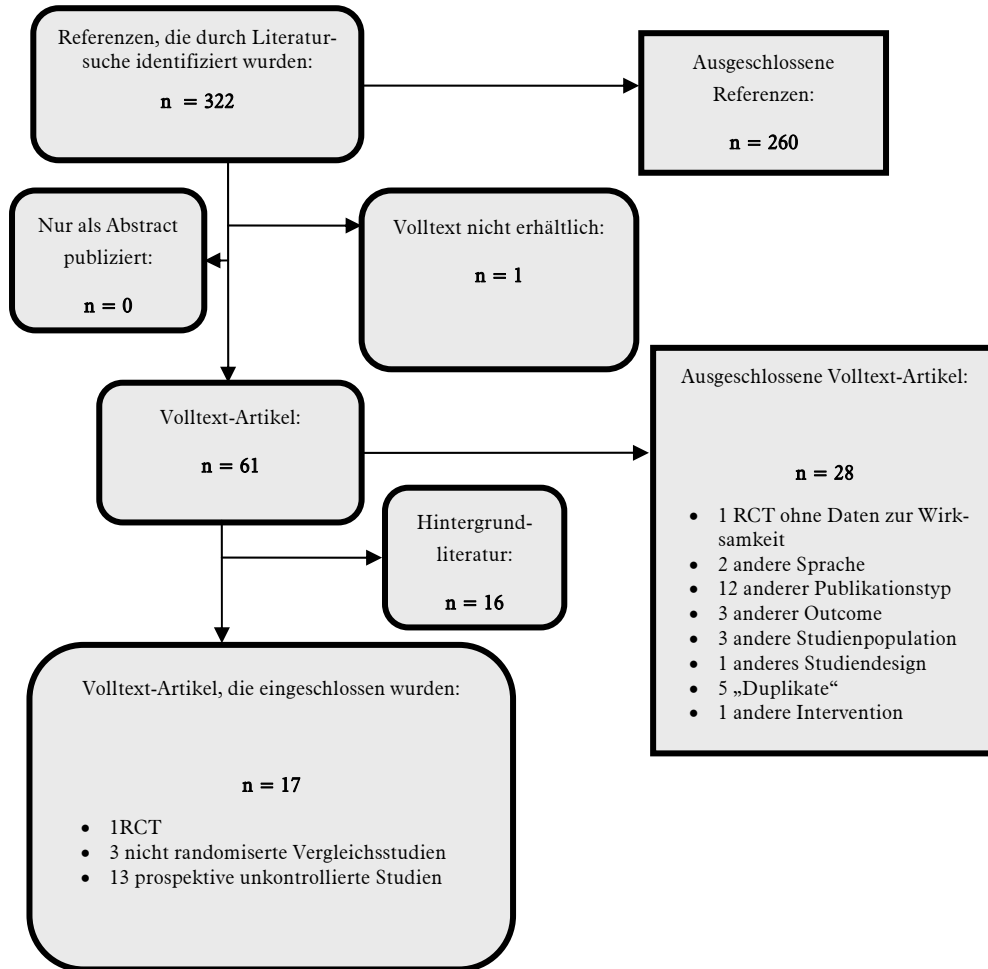


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (QUOROM tree)



## 3 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen, unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens gelöst. Eine Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA zu finden [http://eprints.hta.lbg.ac.at/713/3/HTA-Projektbericht\\_06\\_\(2.Auflage\).pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/713/3/HTA-Projektbericht_06_(2.Auflage).pdf).

**Qualitätsbeurteilung der Studien**

## 4 Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt. Eine zweite, unabhängige Person überprüfte die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

**Datenextraktion**

### 4.1 Darstellung der Studienergebnisse

Zur Beantwortung der Fragestellungen (siehe Kap. 2.1) liegen insgesamt 17 prospektive Studien vor. Obwohl die nicht-kontrollierten Studien sowohl für die Fragestellung 2.1.1 als auch 2.1.2 nicht den Einschlusskriterien für die Beurteilung der Wirksamkeit entsprechen, werden sie zur Darstellung der verfügbaren Evidenz in weiterer Folge dargestellt und v.a. in Hinblick auf Beurteilung der Sicherheit erwähnt.

**zu Aussagen zur Wirksamkeit: nur kontrollierte Studien für Sicherheit auch nicht-kontrollierte**

Für die Fragestellung 2.1.1 konnte eine randomisierte Studie [21] und 3 nicht-randomisierte, kontrollierte Studien [10, 22, 23] sowie weitere 7 nicht-kontrollierte Studien [11, 15-20] und eine „multizentrische Pilotstudie“ [24, 25] identifiziert werden. Einschränkend muss erwähnt werden, dass die seit April 1999 laufende randomisierte klinische Studie zwar im Jahr 2001 [26] und 2004 [21] mit vorläufigen Daten präsentiert wurde, die endgültigen Ergebnisse der Studie jedoch noch nicht publiziert sind.

**insgesamt 17 Studien: 12 zu IORT als Boost+konventionelle Bestrahlung**

In 3 nicht-kontrollierten Studien [19] [27] [16] zur Fragestellung 2.1.1 finden sich teilweise Überschneidungen in der Studienpopulation mit kontrollierten Studien [22] [10] [23, 28]. In der Studie von Vaidya 2008 [24, 25] sind Daten von Vaidya 2001 [17], von Joseph 2004 [15] und Tiefenbacher [19], sowie weitere Daten vom Medical College, New York, USA und dem Centro di Riferimento Oncologico, Aviano, Italien eingeflossen. Unklar bleibt allerdings, ob diese Pilotstudie multizentrisch konzipiert war.

**5 zu IORT als Ersatz**

Für die Fragestellung 2.1.2 liegen keine kontrollierten Studien, sondern lediglich 5 prospektive nicht-kontrollierte Studien [29-33] vor.

Zum Teil konnten Mehrfachpublikationen beobachtet werden. Falls mehrere Publikationen gefunden wurden, die dieselbe Studienpopulation untersuchen, wurde die jeweils aktuellste Publikation ausgewertet. Falls Studien mit teilweise derselben Studienpopulation unterschiedliche Fragestellungen

**Mehrfachpublikationen zu gleicher Studienpopulation**

untersuchen, wurden sie nicht exkludiert. In den Tabellen 4.1.-1 bis 4.1-4 sind die Studiencharakteristika und Ergebnisse dargestellt und es finden sich im Kommentarteil Hinweise auf die Überlappungen, wenn solche vorliegen. Nähere Informationen zu den Publikationen, die inkludiert wurden, finden sich im Anhang (Kapitel 8) in Tabelle 8.1, sowie zu den ausgeschlossenen Studien mit Angabe des Grundes für den Ausschluss (Tabelle 8.2).

**Studien liefern nur  
eingeschränkte Evidenz  
wegen geringer  
Vergleichbarkeit**

In den Studien mit Vergleichsgruppen [22] [10] [23, 28] zur Beurteilung der Wirksamkeit zur Frage 2.1.1 ist eine Über- oder Unterschätzung der wahren Wirkung der Intervention nicht auszuschließen, da eine Vergleichbarkeit der Gruppen entweder nicht nachvollziehbar ist oder die Vergleichbarkeit der Gruppen nicht gegeben ist. Diese Studien liefern daher nur eine eingeschränkte Evidenz zur Wirksamkeit, die einzige randomisierte Studie kann aufgrund fehlender Ergebnisse, vor allem hinsichtlich des Beobachtungszeitraumes, nicht herangezogen werden. Die nicht-kontrollierten Studien zu den Fragen 2.1.1 und 2.1.2 können mangels Vergleichsgruppe nicht für eine valide Aussage zur Wirksamkeit herangezogen werden.



Tabelle 4.1-1: Darstellung der Studienergebnisse – RCT

<b>IORT as boost followed by whole breast radiotherapy (WBRT)</b>		
Study design	<b>Randomised controlled study</b>	
Author, Year, Reference	Ciabattoni 2004[21]	
Country	Rome, Italy	
Aim of the study	Compare efficacy on local control of IORT boost after quadrantectomy versus conventional treatment with external electron beam boost	
IORT device	Novac 7	
Study time	Intervention	April 1999 – Mar 2004
	Control group	April 1999 – Mar 2004
included patients	Intervention	122
	Control group	112
Stage/ TNM	Intervention	T1-T2
	Control group	T1-T2
Follow up	Intervention	NR
	Control group	NR
Lost to follow up	Intervention	NR
	Control group	NR
Age (yrs)	Intervention	NR
	Control group	NR
Radiation dose	Intervention	10 Gy + 50 Gy WBRT
	Control group	50 Gy WBRT + 10 Gy external boost
Efficacy Outcomes		
Local Cancer Recurrence (n/%)	Intervention	0/122
	Control group	2/112
Distant recurrence	Intervention	NR
	Control group	NR
Disease free survival rate	Intervention	NR
	Control group	NR
Overall survival	Intervention	NR
	Control group	NR
Cosmesis	Intervention	86% good or excellent
	Control group	81% good or excellent
Adverse Events		
Postoperative complications	Intervention	7/122
	Control group	?/112
Wound infections/ Delayed wound healing	Intervention	6/122 infection, 2/122 delayed wound healing
	Control group	Infections not significantly higher, 1/122 delayed wound healing
Fibrosis/ Induration/ Sclerosis	Intervention	NR
	Control group	NR
Haematoseroma	Intervention	9/122 regressed in 3-6 mo
	Control group	NR
Comments: only preliminary data published yet		

Tabelle 4.1-2: Darstellung der Studienergebnisse – comparative studies

IORT as boost followed by whole breast radiotherapy (WBRT)				
Study design		Comparative Studies		
Author, Year, Reference		Dubois 1997 [10]	Kraus Tiefenbacher 2006b [22]	Reitsamer 2006[23]
Country		Montpellier, France	Mannheim Medical Center, University of Heidelberg, Germany	Salzburg, Austria
Aim of the study		feasibility study of IORT in early forms of breast cancer	acute toxicity and cosmesis after IORT	reduction of ipsilateral breast tumor recurrence by modern radiotherapy techniques
IORT device		portable IORT unit	Intrabeam (Zeiss)	linear accelerator (Philips Elektra SL 18)
Study time	Intervention	NR	Feb 2002 to May 2005	Nov 1998 to Mar 2001
	Control group	NR	Jan 2003 to Dec 2004	Jan 1996 to Oct 1998
included patients	Intervention	51	84	190
	Control group	50	53	188
Stage/ TNM	Intervention	pT1 34, pT2 17 N neg. 46, N pos. 5	Tis 0, T1b/c 57, T2 27, T4 0 pNo 61, pN1mic 4, pN1 14, pN2 3, pN3 2	T1 130, T2 60 N neg. 117, N1mic 14, N pos. 59
	Control group	NR	Tis 3, T1b/c 34, T2 15, T4 1 pNo 29, pN1mic 0, pN1 17, pN2 4, pN3 0, no nodal status for DICS 3	T1 128, T2 60 N neg. 126, N1mic 8, N pos. 54
Follow up	Intervention	minimum 2 yrs	4-6 mo	median 51 mo
	Control group	NR	4-6 mo	median 81 mo
Lost to follow up	Intervention	-	6	-
	Control group	NR	1	-
Age (yrs)	Intervention	mean age 54,4 (range 37-81)	median age 63 (range 35-81)	median 59 (31-82)
	Control group	NR	median age 56 (range 32-79)	median 57 (32-84)
Radiation dose	Intervention	10Gy (6 MeV) 90% isodose (51/51) WBRT: 45Gy (51/51)	20Gy (84/84) WBRT: 46Gy (84/84)	9Gy, 4 to 18 MeV (190/190) WBRT:51Gy (167/190), 56.1 Gy (23/190)
	Control group	NR	50Gy (3/53); 56Gy (34/53); 50Gy (16/53) 14-16Gy external targeted boost (16/53)	(163/188), 56Gy (25/188) 12Gy external beam electron boost (188/188)
Efficacy Outcomes				
Local Cancer Recurrence (n/%)	Intervention	0% at 2 yrs	NR	0% at median follow up 51mo
	Control group	NR	NR	12/188 at median follow up 81mo
Distant recurrence	Intervention	NR	NR	8/190; 4/8†, 4/8 alive
	Control group	NR	NR	24/188; 11/24†, 13/24 alive
Disease free survival rate	Intervention	NR	NR	95.8% at median 4,2 yrs 5 yr: 95.8% (p= 0.064)
	Control group	NR	NR	84.6 % at median 6,75yrs 5 yr: 90.9%
Overall survival	Intervention	NR	NR	98% at median 4,2 yrs
	Control group	NR	NR	94% at median 6,75yrs
Cosmesis	Intervention	**grade 4 sclerosis: 6/51 *** fair: 3/51, excellent: 48/51	excellent: 25/78 (32%); good: 46/78 (59%); fair:7/78 (9%) ****	NR

	Control group	NR	excellent: 27/53 (51%); good:24/53 (45%); fair: 2/53 (4%)	NR
		Adverse Events		
Postoperative complications	Intervention	-	-	rib necrosis 2/190
	Control group	-	-	-
Wound infections/ Delayed wound healing	Intervention	-	delayed wound healing 2/84	peri- and postoperative infections or wound-healing problems were very low and comparable in both groups
	Control group	-	delayed wound healing 3/53	
Fibrosis/ Induration/ Sclerosis	Intervention	sclerosis grade 4: 6/51	Induration tumor bed 4/84 at 4 wks; 12/78 at 4-6 mo Induration breast 2/78 at 4-6mo	NR
	Control group	NR	Induration tumor bed 8/52 at 4-6 mo Induration breast 9/52 at 4-6 mo	NR
Haematoseroma	Intervention	NR	12/84 at 4 wks; 1/78 at 4-6 mo	NR
	Control group	NR	1/53 at 4 wks; 0/52 at 4-6 mo	NR
Erythema	Intervention	NR	Grade 1:5/84 at 4 wks; 3/78 at 4-6 mo	NR
	Control group	NR	Grade 1: 0/53 at 4 wks; 6/78 at 4-6 mo	NR
Mastitis	Intervention	NR	3/84 at 4 wks; 2/78 at 4-6 mo	NR
	Control group	NR	-	NR
Edema	Intervention	NR	1/78 at 4-6 mo	NR
	Control group	NR	7/52 at 4-6 mo	NR
Hyperpigmentation	Intervention	NR	2/78 at 4-6 mo	NR
	Control group	NR	1/52 at 4-6 mo	NR
Comments		Possible patient overlap with Lemanski 2006	Patient overlap with Kraus Tiefenbacher 2006a	Data of adverse events reported in Reitsamer 2002, Patient overlap with Reitsamer 2002

NR = not reported = keine Daten aus Studie ablesbar

\* National Health and Medical Research Council 2000

\*\* 0= no visible sign; 1= slight skin pigmentation of the breast; 2= localised teleangiectasia or dyschromia; 3= scattered or diffuse and extended teleangiectasia or dyschromia; 4= sclerosis deformations; 5= frozen breast

\*\*\* Judgement of quality of cosmetic results: Degree 1: excellent result: no cutaneous or subcutaneous signs are visible; Degree 2: good result: cutaneous signs are visible, but are in no way disturbing; Degree 3: fair result: signs of cutaneous teleangiectasia, cutaneous or subcutaneous sclerosis with visible deformation; Degree 4: poor result: deformation, asymmetry, cutaneous signs, functional disturbances, pain

\*\*\*\* Score: excellent, good, fair, poor; evaluated by a single doctor

Tabelle 4.1-3: Darstellung der Studienergebnisse – non-comparative studies

IORT as boost followed by whole breast radiotherapy (WBRT)				
Study design	Non Comparative Studies			
Author, Year, Reference	Merrick 1997 [11]	Vaidya 2001 [17]	Reitsamer 2002 [16]	Joseph 2004 [15]
Country	Ohio, USA	University College London, UK	Leoben, Salzburg, Austria	Perth, Australia
Aim of the study	Report of long term results of IORT	feasibility, safety and acceptability of IORT	feasibility and safety	feasibility and tolerability
IORT device	MCO Varian 1800 linear accelerometer	Photon Radiosurgery System (PRS) portable electron-beam driven device	Philips Electra SL 18	Intrabeam
Study time	1984-1996	Since July 1998	Oct 1998 to Dec 2000	July 2001 to Oct 2003
included patients	21	25	156 (4 bilateral bc=160 procedures)	35 (36 procedures)
Stage/ TNM	stage I (T1No) 14, stage IIa (T1N1, T2No) 5, stage IIb (T2N1) 2	Tumor size 0.42 to 4.0 cm N pos: 3	T1 106, T2 53, T3 1 N neg 99, N pos 61	Tumor size 10mm (1-30) No 25, N1 6, Nx 5
Follow up	median 71 mo, up to 12 yrs	median 24 mo (16 to 35)	mean 18 mo (8 to 35)	median 8.9 mo (0.2-27.7)
Lost to follow up	-	-	-	3 (second mastectomy)
Age (yrs)	median 54 (33-75)	mean 51.5 (30-80)	mean 57.7 (23.6 - 86.5)	58 (42-82)
Radiation dose	10 Gy (18/21), 15Gy (3/21); WBRT 45-50 Gy 21/21	15 Gy (3/25 only) 15 Gy + WBRT: 50 Gy (22/25)	9 Gy 90% reference isodose (4 to 15 MeV) + WBRT 51 Gy 56 Gy	5 Gy at 10 mm depth from the applicator surface WBRT 45 Gy (31/35)
Efficacy Outcomes				
Local Cancer Recurrence (n)	0% at median 71 mo, up to 12 yrs	0% at median 24 mo	0% at mean 18 mo	0% at median 8,9 mo
Distant recurrence	NR	NR	NR	NR
Disease free survival rate	100% at median 5,9 yrs	NR	NR	NR
Overall survival	90,5% at median 5,9 yrs (contralateral bc 1†; lung ca 1†)	NR	NR	NR
Cosmesis	generally excellent	1.2 (95% CI 1.1-1.4) at 12-16 mo* 1.2 (95% CI: 1.0-1.4) at 12-16 mo**	very good and comparable to patients without IORT	NR
Adverse Events				
Postoperative complications	no early complications	NR	2/156 haematoma (reoperation) 2/156 abscess 2/156 fistula (1 secondary mastectomy) long term 1/156 rib resection (rib necrosis)	acute radiation toxicity RT dermatitis: 13/35 Grade 2 pain: 13/35 Grade 2; other: 1/35 Grade 3
Wound infections/ Delayed wound healing	NR	3/25	1/156 wound healing problem axilla long term 1/156 abscess incision at 6 mo	6/35 breast infection 5/35 axillary infection
Fibrosis/Induration/Sclerosis	asymptomatic fibrosis 2/21 palpable benign mass 2/21	NR	NR	NR
Haematoseroma	NR	NR	NR	6/35

Erythema	NR	3/25 (short-term)	NR	NR
Mastitis	NR	NR	NR	NR
Edema	NR	NR	NR	NR
Hyperpigmentation	NR	NR	NR	NR
Comments			Patient overlap with Reitsamer 2004/2006	local recurrence rate not an endpoint because of the small numbers of patients

\* Satisfaction index (observed/expected score) for breast appearance

\*\* Satisfaction index (observed/expected score) for breast texture

\*\*\* Common toxicity criteria (CTC)/ European Organization for Research and Treatment of Cancer and the LENT-SOMA score

\*\*\*\*based on global cosmetic score (1 = excellent, 2 = good, 3 = fair, 4 = poor)

Tabelle 4.1-3: Darstellung der Studienergebnisse – non comparative studies (cont).

IORT as boost followed by whole breast radiotherapy (WBRT)				
Study design	Non Comparative Studies			
Author, Year, Reference	Kraus Tiefenbacher 2006a [19]	Lemanski 2006 [27]	Ivaldi 2008 [18]	Vaidya 2008 [24]
Country	Mannheim MC, University of Heidelberg, Germany	Montpellier, France	Milan, Italy	London UK, Aviano Italy; Heidelberg Germany; Perth Australia; NY USA
Aim of the study	long term toxicity and cosmesis after IORT	long term results of Dubois 1997	acute and preliminary data on late toxicity of IORT followed by HEBRT*	feasibility, safety, and efficacy of TARGIT –pooled data
IORT device	Intrabeam (Zeiss)	Linac (Saturne 20, Varian, Buc, France)	Liac and Novac	Intrabeam (Zeiss)
Study time	Feb 2002 to Aug 2004	March 1989 to March 1999	June 2004 to March 2007	Since July 1998 to Aug 2005
included patients	73	50	211	301 (pooled data: UK 24; USA 50; Australia 31, Germany 85; Italy 112)
Stage/ TNM	median 15 mm (2-45) pN0 50, pN1 18, pN2 3, pN3 2	<10mm 20, 10-20mm 20, 20-30mm 6, unknown 4 N neg. 41, N pos.(1-3) 8, N pos.(4) 1	stage 0 4, stage I 94, IIA 73, IIB 18, IIIA 11, IIIC 4	<1cm 64, 1-2 cm 172, >2cm 62, T1 78%, T2 21% N pos 87, N neg. 205; unknown 10
Follow up	median 25 mo (18-44)	median 9.1 yrs (5-15)	median 8.9 mo (0.8-32.4) median for radiation toxicity 11 mo (6-14.6).	median 49 mo
Lost to follow up	-	-	7 excluded from analysis	1excluded (did not receive WBRT)
Age (yrs)	median 63.4 (35-83)	median 59 (37-76)	median 41 (24-49)	mean 54.4 (37-81)
Radiation dose	20 Gy+ WBRT 46 Gy (73/73)	9-20 Gy (6 -13 MeV)+ WBRT 50 Gy	12-Gy (5 and 7 MeV) + HEBRT 37.05 Gy (13 daily fractions 2.85 Gy)	20 Gy + WBRT 45-50 Gy (300/300)
Efficacy Outcomes				
Local Cancer Recurrence (n)	NR	2/50	0 at median 8,9 mo	5/300 at median 4 yrs, Kaplan Meier estimated 5 yr local recurrence rate 1,52% (SE=0,76%)
Distant recurrence	NR	6/50 distant metastasis	5/204 metastasis lymph node, liver,	5/300 metastasis pleura, brain, lung, liver, and liver plus brain
Disease free survival rate	NR	10-yr 83% (95% CI 63-92)	NR	NR
Overall survival	NR	10-yr 94% (95% CI, 82-98)	NR	96,6% at median 2 yrs (5† non-breast cancer, 5† metastatic bc)

Cosmesis	excellent or good: 90%, fair 10% 2/73 poor at 12-mo	good to excellent	NR	NR
	Adverse Events			
Postoperative complications	data of acute complication published in Kraus Tiefenbacher 2006b	NR	9/204 lyponecrosis 1/204 Grade 4 fat tissue necrosis RTOG cutaneous acute radiotherapy toxicity at 1mo after HEBRT: Grade 1: 79/204; Grade 2: 22/203; Grade 3: 3/204	acute toxicity was rare
Wound infections/ Delayed wound healing	NR	NR	NR	NR
Fibrosis/ Induration/ Sclerosis	fibrosis tumor bed: 19/73 Grade 1/2 1/73 Grade 3 fibrosis entire breast: 2/73 Grade 2 1/73 Grade 3 □ Mastectomy	6/50 Grade 2 subcutaneous fibrosis	**At 6–12 mo fu: G0 37/108 G1 50/108 G2 20/108 G3 1/108	NR
Haematoseroma	NR	NR	NR	NR
Erythema	NR	NR	NR	NR
Mastitis	NR	NR	NR	NR
Edema	NR	NR	NR **At 6–12 mo fu: G0 78/108 G1 24/108 G2 7/104	NR
Hyperpigmentation	2/73 at 12 mo	2/50 Grade 1 teleangiectasia	NR	NR
Comments	Patient overlap with Kraus Tiefenbacher 2006b	Possible patient overlap with Dubois 1997		

\*HEBRT: hypofractionated external beam radiotherapy of the whole breast

\*\*Chronic toxicity according to SOMA-LENT criteria

Tabelle 4.1-4: Darstellung der Studienergebnisse –non-comparative studies (Fragestellung 2.1.2)

<b>IORT as replacement of whole breast radiation therapy</b>					
Non Comparative Studies					
Study design	Non Comparative Studies				
Author, Year, Reference	Veronesi 2005 [33]	Frasson 2007 [29]	Ollila 2007 [31]	Mussari 2006 [30]	Proulx 2001 [32]
Country	Milan, Italy	Brazil	North Carolina, USA	Trento, Italy	Buffalo, NY, USA
Aim of the study	Full-Dose Intraoperative Radiotherapy With Electrons	Feasibility of ELI-OT	Feasibility of Accelerated partial breast irradiation (APBI)	Late Toxicity and Cosmetic Results**	Intraoperative radiation therapy (IORT) to the tumor bed only
IORT device	Novac 7, Liac (Info &Tech Roma Italy)	linear accelerator SL 75-10	Mobetron	nondedicated linac (Elekta Precise model)	modified Picker Zephyr 120 portable unit
Study time	July 1999 to Dec 2003	Jan 2004 to Jul 2005	Mar/2003 to Dec 2004	Oct 2000 to Nov 2002	
included patients	590	40	23	47	7
Stage/ TNM	≤5mm 26, >5 ≤10mm 144, >10 ≤15mm 216, >15mm ≤20mm 130, >20mm 62, missing 12, sentinel node neg. 394 (out of 479), sentinel node pos 66 (out of 479), N1mic 19, N pos 68 (out of 100) N neg 11 (out of 100)	Average tumor size 16mm, >25mm 4 N pos. 8	median tumor size (defined by ultrasound) 1,1 cm (0.5 to 2) pN2 were excluded from results	< 1cm 31, 1-2cm 16 N pos (<3) 7	stage I (T1No) 3, stage IIA (T1N1, T2No) 2, stage IIB (T2N1) 2 N neg. 4, N pos. 2
Follow up	mean 24 mo, median 20 mo (4 to 57 mo)	median 18mo (5-28)	median 6 mo (1-22)	median 48 mo (36 to 63)	mean 123 mo (86 to 139)
Lost to follow up	-	-	5/23 excluded, did not receive IORT	-	-
Age (yrs)	mean 59 (33-80)	mean 63	median 63 (55 to 82)	median 63 (46-79)	mean 58 yrs (43-70)
Radiation dose	21 Gy (574/590) 10 Gy + WBRT 44 Gy (9/590) 15 Gy + WBRT 40 Gy (7/590)	21Gy (8-10 MeV)	15,6 Gy (13 -18) (18/23)	20 Gy (7/47) 22 Gy (20/47) 24 Gy (20/47)	15 Gy – 20 Gy
<b>Efficacy Outcomes</b>					
Local Cancer Recurrence (n)	3/590	1/40	NR	0	2/7
Distant recurrence	distant metastases 13/590 Ipsilateral second bc 3/590 Contralateral carcinoma 5/590 lymph node metastases 1/590	NR	NR	contralateral bc (2/47) distant metastases (1/47)	
Disease free survival rate		NR	NR		
Overall survival	99,8% at mean 2 yrs	NR	NR		86%
Cosmesis		NR	*IORT alone: 1 (8/11); IORT+ whole breast radiotherapy: 1(1/11); 2(1/11); 3(1/11)	Physicians: good to excellent 42/47; fair 3/47; poor 1/47 overall: excellent or good 44/47, acceptable 2/47, bad 1/47	5/7 satisfaction with the results
<b>Adverse Events</b>					
Postoperative complications	15/590 Lyponecrosis			1/47 fat necrosis 1/47 Pain	No treatment related complications
Wound infections/ Delayed wound healing			1/18 wound healing delay after second re-excision, ultimately required mastectomy	4/47 wound infection	

Fibrosis/Induration/Sclerosis	1/590 Grade 3 severe fibrosis 18/590 Grade 1-2 fibrosis	6/40 fibrosis, second procedure: 2/40 core biopsy; 2/40 surgery		1/47 grade 3 fibrosis 14/47 grade 2 fibrosis	
Haematoseroma					
Erythema					
Mastitis			1/18 post-surgical mastitis		
Edema				1/47	
Hyperpigmentation				2/47 Pigmentation change grade 3	
Comments					

\* Satisfaction: 1: totally satisfied; 2: not totally satisfied, but would do same again; 3: not totally satisfied, would choose standard treatment; 4: dissatisfied.

\*\*RTOG/EORTC Late Morbidity Scoring Scale



Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl der Patientinnen in den einzelnen Studien sind im Anhang in Tabelle 8.1. angeführt. Die empfohlenen Einschlusskriterien (frühe Brusttumore, Stadium I und II) wurden weitgehend eingehalten, alle Patientinnen mussten für eine brusterhaltende Operation geeignet sein.

Das durchschnittliche Alter der in die Studien inkludierten Patientinnen lag bei 57 Jahren, bei einer großen Bandbreite von 23 bis 86 Jahren.

**Studienpopulation:  
Brusttumore Stadium I  
& II**

## 4.2 Wirksamkeit

### 4.2.1 IORT als Boostbestrahlung mit nachfolgender Homogenbestrahlung

Eine seit 1999 laufende randomisierte kontrollierte Studie hat bisher keine Studienergebnisse publiziert, die vorläufigen Daten, die im Oktober 2004 präsentiert wurden, können zur Beurteilung der Wirksamkeit nicht herangezogen werden. Erst Ende März 2004 war die Randomisierung von 234 Patientinnen abgeschlossen. Es werden zwar Angaben zur Lokalrezidivrate gemacht, aber kein medianer Beobachtungszeitraum, in dem diese aufgetreten sind. In der IORT Gruppe mit nachfolgender Homogenbestrahlung ist kein Lokalrezidiv aufgetreten, in der Gruppe mit Homogenbestrahlung und externer Boostbestrahlung ist es in 1,7% zu einem Lokalrezidiv gekommen.

**Wirksamkeit der IORT  
als Ersatz des  
perkutanen Boost in  
kontrollierten Studien:  
unterschiedliche  
Beobachtungs-  
zeiträume**

In der Studie von Dubois [10] ist kein Lokalrezidiv innerhalb des medianen Beobachtungszeitraumes von 2 Jahren in der Interventionsgruppe aufgetreten, Angaben zur Lokalrezidivrate in der Kontrollgruppe fehlen. Die Studie von Kraus Tiefenbacher [22] berichtet keine Daten zur Lokalrezidivrate, zum krankheitsfreien Überleben bzw. dem Überleben insgesamt. In der Studie von Reitsamer [23] ist kein Lokalrezidiv in der IORT Gruppe innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 4,25 Jahren aufgetreten, in der Kontrollgruppe liegt die Lokalrezidivrate in einem Beobachtungszeitraum von 6,75 Jahren bei 6,3%. Das hochgerechnete 5 Jahres Überleben (krankheitsfrei) beträgt in der Interventionsgruppe 95,8% gegenüber 90,9% in der Kontrollgruppe, das Überleben insgesamt liegt nach 4,2 Jahren in der IORT Gruppe bei 98% und nach 6,75 Jahren bei 94% in der Kontrollgruppe (vgl. Anhang - Tabelle 8.3).

Die vorliegenden Daten zur Wirksamkeit zeigen einen Benefit der intraoperativen Radiotherapie als Boost gegenüber der herkömmlichen Bestrahlungsmodalität, allerdings kann die Frage nach der Wirksamkeit der IORT nicht verlässlich beantwortet werden, da fehlende Randomisierung gemeinhin zu einer Überschätzung des Effekts führt.

**möglicher Bias durch  
fehlende  
Randomisierung**

## 4.2.2 IORT als Ersatz der Homogenbestrahlung (Teilbrustbestrahlung)

keine Studien mit  
Vergleichsgruppe

4 der 5 nicht-kontrollierten Studien, die IORT als Ersatz der gesamten konventionellen postoperativen perkutanen Homogenbestrahlung untersuchen, berichten Daten zu Lokalrezidivraten, da jedoch keine Vergleichsgruppen vorliegen, lassen sich keine zuverlässigen Aussagen zur Wirksamkeit machen (vgl. Anhang - Tabelle 8.4).

## 4.2.3 Kosmetisches Ergebnis

kosmetische Ergebnisse  
wegen unterschiedlicher  
Messart nicht  
vergleichbar

In der Fragestellung 2.1.1 berichten 2 Studien [21, 22] zum kosmetischen Ergebnis, in der Interventionsgruppe wird in 86% bzw. in 91% ein gutes oder exzellentes Ergebnis angegeben, in der Kontrollgruppe in 81% bzw. 96%. In der Fragestellung 2.1.2 wird in 3 der nicht-kontrollierten Studien [30-32] ein gutes oder sehr gutes kosmetisches Ergebnis in 72%, 95% bzw. 71% berichtet. Kosmetische Ergebnisse wurden auf unterschiedliche Weise gemessen, sodass Vergleiche zwischen den Studien schwierig sind.

## 4.3 Sicherheit und Mortalität

Komplikationen:  
Wundheilung, Fibrose,  
Fettgewebsnekrose

In keiner Studie wird die perioperative Mortalität innerhalb von 30 Tagen berichtet. In nahezu allen Studien werden Angaben zu postoperativen Komplikationen und/oder unerwünschten Ereignissen nach Strahlentherapie gemacht (vgl. Anhang - Tabelle 8.5). Die wichtigsten sind:

- ✿ Wundinfektionen und /oder verzögerte Wundheilung,
- ✿ Fibrose bzw. Sklerose im Bereich des Tumorbettes oder der gesamten Brust,
- ✿ Fettgewebsnekrose.

Wundinfektionen und /oder verzögerte Wundheilung sind mit einer Häufigkeit zwischen 0% und 17% aufgetreten, nur in einer kontrollierten Studie [22] wird eine verzögerte Wundheilung sowohl in der IORT Gruppe (2,3%) als auch in der Kontrollgruppe (5,6%) angegeben. In der Fragestellung 2.1.1 wird eine Fibrose bzw. Sklerose im Bereich des Tumorbettes geringen Grades (Grad 0-2) in bis zu 26% angegeben, während eine höhergradige Fibrose (Grad 3) des Tumorbettes oder der gesamten Brust in 1,3% der Fälle aufgetreten ist. In der Fragestellung 2.1.2 ist eine Fibrose geringen Grades (Grad 0-1) in bis zu 80% aufgetreten, Grad 2 in bis zu 30%, Grad 3 in bis zu 2%, eine Fettgewebsnekrose in bis zu 4,4%.

## 5 Stärke der Evidenz

Zur Beurteilung der Stärke der Evidenz wird das Schema der GRADE Working Group verwendet (siehe [34]). GRADE benutzt folgende Klassifizierungen und Definitionen, um die Stärke der Evidenz zu beurteilen:

- ❖ hoch: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ❖ mittel: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ❖ niedrig: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ❖ sehr niedrig: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

Die Anwendung des GRADE- Schemas für die Fragestellungen ist in den Tabellen 5.1 und 5.2 dargestellt. Insgesamt ist die Evidenzstärke für die Wirksamkeit und Sicherheit der IORT als Ersatz der Boostbestrahlung bei Patientinnen mit frühem Brustkrebs und brusterhaltender Operation niedrig, für die Wirksamkeit und Sicherheit der IORT als Teilbrustbestrahlung sehr niedrig.

Die einzige randomisiert klinische Studie kann aufgrund fehlender Angaben zum Beobachtungszeitraum nicht für die Wirksamkeit herangezogen werden.

**Stärke der Evidenz nach GRADE**

**niedrige Evidenzstärke für Intervention**

Tabelle 5-1: Evidenzprofil - Wirksamkeit und Sicherheit der intraoperativen Radiotherapie als Ersatz der perkutanen Boostbestrahlung

Anzahl der Studien/ Patienten	Design	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Direktheit	Größe des Effektes	andere modifizierende Faktoren*	Stärke der Gesamtheit der Evidenz
<b>Outcome: Lokalrezidivrate (median 2 -6,75 Jahre)</b>							
2/479	Nicht randomisierte kontrollierte Studien	Eingeschränkt, 1 Studie unterschiedliche Beobachtungs- zeiträume für Interventions-, und Kontrollgruppe	ja	ja	0% versus 6,3	1 Studie keine Angabe zur Lokalrezidivrate der Kontrollgruppe	niedrig
<b>Outcome: krankheitsfreies Überleben (5 Jahre)</b>							
1/378	Nicht randomisierte kontrollierte Studie	eingeschränkt	ja	ja	95,8% versus 90,9%	keine	niedrig
<b>Outcome: Überleben insgesamt (median 4,2 -6,75 Jahre)</b>							
1/378	Nicht randomisierte kontrollierte Studie	eingeschränkt, unterschiedliche Beobachtungszeiträume für Interventions-, und Kontrollgruppe	ja	ja	98% versus 94%	keine	niedrig
<b>Outcome: Komplikationsraten (1-4 Wochen)</b>							
3/472	2 nicht randomisierte kontrollierte Studien, 1 RCT	eingeschränkt	ja	ja	Wundinfektion/verzögerte Wundheilung 6,5% versus 5,6%	2 Studien keine Angaben für Kontrollgruppe	niedrig
4/252	unkontrollierte prospektive Studie	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	Wundinfektion/verzögerte Wundheilung 0 bis 17%	keine	sehr niedrig

Stärke der Evidenz

Anzahl der Studien/ Patienten	Design	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Direktheit	Größe des Effektes	andere modifizierende Faktoren*	Stärke der Gesamtheit der Evidenz
<b>Outcome: Komplikationsraten (4-6 Monate)</b>							
1/137	Nicht randomisierte kontrollierte Studie	eingeschränkt	ja	ja	Fibrose/Sklerose Tumorbett: 14% vs 15% Gesamte Brust: 3% vs 17%	keine	niedrig
3/106	Prospektive unkontrollierte Studien	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	Fibrose/Sklerose Grad 3 1,3% Ohne Angaben zu Schweregrad 9,5% bis 26%	inkonsistente Qualität der Erhebung von Komplikationen	sehr niedrig

*\*niedrige Ereignisrate oder unpräzise Daten; starke oder sehr starke Assoziation; hohes Risiko von Reporting Bias; Dosis-Wirkungs Gradient; Residual Confounding plausibel*

Tabelle 5-2 Evidenzprofil - Wirksamkeit und Sicherheit der intraoperativen Radiotherapie als Ersatz der Homogenbestrahlung

Anzahl der Studien/ Patienten	Design	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Direktheit	Größe des Effektes	andere modifizierende Faktoren*	Stärke der Gesamtheit der Evidenz
<b>Outcome: Lokalrezidivrate (median 1,6 -11,2 Jahre)</b>							
4/684	Prospektive unkontrollierte Studien	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	0% bis 28,5%	bis auf eine Studie sehr kleine Studienpopulation	sehr niedrig
<b>Outcome: krankheitsfreies Überleben (5 Jahre)</b>							
<b>Outcome: Überleben insgesamt (median 1,6 – 11,2 Jahre)</b>							
2/597	Prospektive unkontrollierte Studien	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	86% bis 99,8%	keine	sehr niedrig
<b>Outcome: Komplikationsraten (1-4 Wochen)</b>							
2/54	Prospektive unkontrollierte Studien	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	Wundinfektion/verzögerte Wundheilung 0% bis 8,5%	keine	sehr niedrig
<b>Outcome: Komplikationsraten (4-6 Monate)</b>							
3/848	Prospektive unkontrollierte Studien	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	Fibrose/Sklerose Grad 3 0,1% bis 2%, Grad 2 3% bis 30%, Grad 0-1 bis 80% Fettgewebsnekrose 2% bis 4,4%	keine	sehr niedrig

\*niedrige Ereignisrate oder unpräzise Daten; starke oder sehr starke Assoziation; hohes Risiko von Reporting Bias; Dosis-Wirkungs Gradient; Residual Confounding plausibel

## 6 Diskussion

Im Rahmen der brusterhaltenden Therapie von Brustkrebs im frühen Stadium ist eine homogene perkutane Bestrahlung der Brust integraler Bestandteil des Behandlungskonzepts. Die zusätzliche Bestrahlung des Tumorbettes (Boost) verbessert die lokale Kontrolle und kann die lokale Rezidivrate insbesondere bei Frauen mit höherem Lokalrezidivrisiko weiter senken.

In einer Subgruppenanalyse der EORTC wurde der Einfluss verschiedener Techniken der Boostbestrahlung im Rahmen der Ganzbrustbestrahlung bei brusterhaltender Operation evaluiert, es fand sich kein Unterschied in Hinblick auf die Lokalrezidivrate, der Toxizität oder dem kosmetischen Ergebnis, intraoperative Radiotherapietechniken wurde allerdings nicht evaluiert [35].

Es gibt deutliche Limitationen hinsichtlich der in dieser Übersichtsarbeit inkludierten Studien. Die Mehrzahl der Studien sind prospektive nicht-kontrollierte Studien ohne entsprechende Vergleichsgruppe. In der Fragestellung IORT als Ersatz der perkutanen Bestrahlung haben nur 3 Studien eine Vergleichsgruppe. 2 dieser Studien berichten Daten zur Lokalrezidivrate, nur 1 Studie auch zum krankheitsfreien Überleben und Gesamtüberleben. Eine seit 1999 laufende randomisierte kontrollierte Studie hat bisher keine Studienergebnisse publiziert, im Jahr 2004 wurde die Randomisierungsphase beendet. Die vorläufigen Daten, die 2004 präsentiert wurden, können zur Beurteilung der Wirksamkeit nicht herangezogen werden, da keine Angaben zum Beobachtungszeitraum gemacht werden. Aufgrund der geringen Anzahl der in die Studien mit einer Vergleichsgruppe inkludierten Patientinnen, der methodischen Schwächen und der relativ kurzen Beobachtungsdauer von im Median 24 bis 51 Monaten lassen sich keine zuverlässigen Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit der IORT als Ersatz der perkutanen Boostbestrahlung treffen.

Allen Studien zur IORT als Ersatz der gesamten Homogenbestrahlung fehlt die Vergleichsgruppe, sodass sich diesbezüglich keinerlei Aussagen zur Wirksamkeit treffen lassen. Ebenso können Nebenwirkungs- und Spätkomplikationsrate nicht beurteilt werden. Auch unter Berücksichtigung der Tatsache, dass Rezidive des Mammakarzinoms zeitlich verzögert auftreten können, ist eine abschließende Beurteilung der bisher publizierten prospektiven nicht-kontrollierten Studien mit einer relativ zur Biologie des Mammakarzinoms noch zu kurzen Nachbeobachtungszeit unzmöglich.

Seit November 2000 läuft eine Phase III Studie, in der die IORT (mit Elektronen, ELIOT) prospektiv gegen die postoperative fraktionierte Homogen-therapie nach brusterhaltender Operation untersucht wird [36]. Weiters läuft seit März 2000 eine andere Studie: TARGIT (TARGeted Intraoperative radio-Therapy) ist eine internationale, multizentrische, prospektiv randomisierte, klinische Studie, welche die Hypothese testet, dass die Strategie, eine intraoperativ applizierte einmalige Bestrahlungsdosis nur bei Risikofaktoren durch eine perkutane Homogenbestrahlung zu ergänzen einer konventionell fraktionierten perkutanen Bestrahlungsserie äquivalent ist. Der primäre Endpunkt ist die Lokalrezidivrate. Die Ergebnisse der beiden Studien sind 2011 zu erwarten.

Die Teilbrustbestrahlung mittels IORT unter Verzicht auf die Homogenbestrahlung der Brust kann derzeit nur als experimentelle Therapie eingestuft

**homogene perkutane Bestrahlung bei brusterhaltender Therapie ist „State of the Art“**

**verschiedene Techniken der Boostbestrahlung von EORTC evaluiert, nicht aber IORT**

**1999 begonnener RCT – noch keine Ergebnisse**

**vorliegende Studien haben große methodische Mängel & kurze Beobachtungsdauer**

**keine definitiven Aussagen zu IORT als Boost**

**IORT als Ersatz: nur Fallserien, experimentell**

**laufende klinische Studien (ELIOT & TARGET) – Ergebnisse 2011 zu erwarten**

werden, die nur im Rahmen prospektiv geplanter und kontrollierter klinischer Studien durchgeführt werden sollte [37].

**IORT als Boost:  
Abwarten der laufenden  
RCTs**

Die IORT als Ersatz der perkutanen Boostbestrahlung sollte ebenfalls nur in Studien durchgeführt werden, bis Daten aus prospektiven, randomisierten Studien mit einer längeren Nachbeobachtungszeit vorliegen. Die Homogenbestrahlung der gesamten Brust und externe Boostbestrahlung im Rahmen der brusterhaltenden Operation des Mammakarzinoms ist weiterhin als Standardtherapie anzusehen.



## 7 Empfehlung

Ein Verbleib im Leistungskatalog wird derzeit nur mit Einschränkung (unter Studienbedingungen) empfohlen. Die vorhandene Evidenz deutet auf einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention hin, allerdings nur für die Anwendung der IORT als Ersatz der externen Boostbestrahlung. Neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben. Eine neuerliche Evaluierung der Evidenz zu einem späteren Zeitpunkt wird empfohlen. In Tab. 7-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

**Verbleib derzeit mit  
Einschränkung:  
Studienbedingungen**

*Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage*

1	Ein Verbleib im Leistungskatalog wird empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention.
2	Ein Verbleib im Leistungskatalog wird <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig, dass <i>kein</i> Netto-Nutzen der evaluierten Intervention vorhanden ist.
3	Ein Verbleib im Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen. Die vorhandene Evidenz deutet auf einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention hin, neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben. Eine neuerliche Evaluierung der Evidenz zu einem späteren Zeitpunkt wird empfohlen.
4	Ein Verbleib im Leistungskatalog wird derzeit <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um den Netto-Nutzen der evaluierten Intervention beurteilen zu können.



## 8 Anhang

*Tabelle 8-1: Darstellung der eingeschlossenen Studien*

Author, Year	Study type	Country	Study time	Patients (n) (intervention/ control group)	Inclusion criteria	Comments
Ciabattoni 2004 [21]	RCT	Rome, Italy	4/1999 – March 2004	234 (122/112)	T1 –T2 bc	End of study April 2004, study not published so far
Dubois 1997 [10]	non-randomised, comparative	Montpellier France	NR	101 (51/50)	IORT group: early, operable forms of bc, controls: same study period, pair-matched method	Presumably same study population as in Lemanski 2006 (intervention group), longer follow up (Lemanski)
Lemanski 2006 [27]	non-comparative	Montpellier France	3/1989 - 3/1999	50	tumor diameter $\leq 3$ cm and American Joint Committee Stage I/II, no neoadjuvant treatment before surgery	
Kraus Tiefenbacher 2006a [19]	non-comparative	Heidelberg, Mannheim Germany	2/ 2002 - 8/2004	73	Biologically proven bc, unifocal on preop imaging (mammography, ultrasound), max. tumor diameter 45 mm, distance to the skin $\geq 2$ mm	Partially same study population (intervention group), longer period of patient recruitment in Kraus Tiefenbacher
Kraus Tiefenbacher 2006b [22]	non randomised, comparative	Heidelberg, Mannheim Germany	2/2002 - 5/2005	137 (84/53)	IORT group: Early stage bc, distance to the skin $\geq 2$ mm, tumor bed not larger than 5-6cm controls: consecutive, not suitable for IORT due to tumor location, size of tumor bed, non invasive histology	2006b), 85 patient data (accrual 2/2002-8/2005) included in Vaidya 2006/2008. control group not similar to intervention group, observation period different
Joseph 2004 [15]	non-comparative	Perth Australia	7/2001 - 10/2003	35	16/35 lower risk patients (postmenopausal, unifocal tumours, $< 20$ mm, Grade $\leq 2$ , N negative	IORT+WBRT, 31 patient data included in Vaidya 2006/2008

Vaidya 2001 [17]	non-comparative	London, UK	7/1998	25	Operable bc, suitable for breast conserving therapy	3/25 only IORT, 22/25 IORT+WBRT, 24 patient data included in Vaidya 2006/2008 (accrual 7/1998-3/2000: 22, 11/2004-12/2004: 2)
Vaidya 2008 [24]	Pooled data	5 centers	7/1998 - 8/2005	300 (21 excluded)	unselected patients, suitable for breast-conserving surgery, tumors unifocal (mammography) up to 4 cm, no restriction by tumor type, tumor grade, receptor status, or axillary lymph node involvement	Pooled data UK (24) Vaidya 2001 USA (50), Australia (31) Joseph 2004, Germany (85) Kraus-T. 2006, Aviano Italy (112), unclear, if pooling of data was planned
Reitsamer 2002 [16]	non-comparative	Salzburg Austria	10/1998 - 12/2000	156 (4 bilateral bc=160 procedures)	All patients in whom breast-conserving surgery was probable or possible	Patient overlap with Reitsamer 2006
Reitsamer 2006 [23]	non-randomised, comparative	Salzburg Austria	11/1998 - 3/2001	378 (190/188)	Inclusion criteria not explicitly mentioned, stage I or II bc, IORT group: accrual 10/1998-3/2001 Controls: accrual 1/1996 - 10/1998	1 study, sequential intervention, groups comparable with regard to age, menopausal status, tumor size, histological type, grading, and nodal status
Merrick 1997 [11]	non-comparative	Ohio, USA	1984-1996	21	Only patients with Stage I or Stage II	Single study IORT+WBRT
Ivaldi 2008 [18]	non-comparative	Milan Italy	6/2004 - 3/2007	211	Premenopausal women <49 yrs, invasive bc, clinical Stage T1-T2, No-N1, suitable for conservative surgery exclusion criteria: clinical Stage T4, multicentric disease	IORT + HEBRT(37.05 Gy/ 13 fractions instead of 50 Gy/25 fractions)

Veronesi 2005 [33]	non-comparative	Milan Italy	7/1999 to 12/2003	590	consecutive recruitment, infiltrating bc, unifocal bc, mammographic or echographic $\leq$ 2.5cm exclusion criteria: contraindications to RT, tumour in axillary tail of breast (possible risk of brachial plexopathy), in situ ca, invasive ca with extensive intraductal component	574 IORT as sole radiation treatment modality
Frasson 2007 [29]	non-comparative	Brazil	1/2004-7/2005	40	Unifocal bc, < 25mm, > 45yrs, candidates for conservative surgery	replacement for all post-operative radiotherapy
Mussari 2006 [30]	non-comparative	Trento Italy	10/2000-11/2002	47	Consecutive patients with unifocal bc clinical stage T1 No, tumor <2cm, N neg., G1-G2, pos. estrogen/ progesterone receptors; no intraductal ca	replacement for all post-operative radiotherapy
Proulx 2001[32]	non-comparative	Buffalo, NY, USA	NR	7	No inclusion criteria	intraoperative radiation (IORT) alone
Ollila 2007 [31]	non-comparative	North Carolina USA	3/2003 - 12/2004.	23 (5 excluded)	$\geq$ 55yrs. ultrasonographically defined tumors $\leq$ 3 cm, invasive ductal carcinoma	replacement for all post-operative radiotherapy

Tabelle 8-2: Darstellung der ausgeschlossenen Studien

Author, Year	Study type	Reason for exclusion
Fortuna 2001[26]	RCT	Preliminary data only on cosmesis, no publication of final results (planned in 2004)
Odantini 2001[38]	non-comparative	Publication in Italian
Baum 2000[39]	non-comparative	Fulltext not available
Tiefenbacher 2005[40]	non-comparative	Wrong population
Wasser 2007[41]	non-randomised retrospective comparative	Evaluation of mammographic and echographic changes, wrong outcome
Intra 2005a[36]	Retrospective case series	wrong population
Della Sala 2006[42]	non-randomised comparative	Evaluation of mammographic and echographic changes, wrong outcome
Sacchini 2008[43]	non-comparative	Wrong intervention, Intraoperative Brachytherapy
Holmes 2007[44]	Presentation of ongoing RCT(TARGET trial)	Wrong Publication type

Wenz 2007[45]	Presentation of on-going RCT(TARGET trial)	Wrong Publication type
Gui 2008[46]	Retrospective cohort study	Wrong Outcome
Nairz 2006[47]	Article	Wrong Publication type
Vaidya 2007[48]	Review Article	Wrong Publication type (background literature)
Stitzenberg 2007[49]	Abstract	Wrong Publication type
Orecchia 2006[50]	Review Article	Wrong Publication type
Tobias 2006[51]	Review Article	Wrong Publication type
Orecchia, 2005a [52]	Article	Wrong Publication type
Intra 2005b[53]	non-comparative	Wrong study population
Orecchia 2005b[54]	Review Article	Wrong Publication type
Sauer 2005[55]	Review Article	Wrong Publication type
Cuncins-Hearn 2004[56]	Systematic review	Wrong publication type, background literature
Orecchia 2003 [57]	Review Article	Wrong Publication type
Intra 2002[58]	Review Article	Wrong Publication type
Simsek 2004 [59]	Article	Wrong language
Intra 2004[60]	Letter	Wrong Publication type
Luini 2005[61]	Non comparative	Patient overlap with Veronesi 2005
Veronesi 2001[62]	Non comparative	Patient overlap with Veronesi 2005, same study as Luini 2005
Veronesi 2003[63]	Non comparative	Patient overlap with Veronesi 2005
Reitsamer 2004[28]	non-randomised comparative	Same study population as Reitsamer 2006
Sedlmayer 2007[64]	Retrospective pooled analysis	Retrospective study design
Vaidya 2006[24, 25]	pooled analysis	Same study population as Vaidya 2008

Tabelle 8-3: Lokalrezidivraten von IORT als Ersatz des perkutanen Boost

IORT als Ersatz des perkutanen Boost				
Studie	Autor/Jahr	N (IORT/Kontrolle)	F/U (Jahre) median	Rate %
<b>Lokalrezidivrate</b>				
<b>mit Vergleichsgruppe</b>	Dubois 1997	51 50	2 2	0 k.A.
	Reitsamer 2006	190 188	4,25 6,75	0 6,3
	Ciabattoni 2004	122 112	k.A. k.A.	0 1,7
<b>ohne Vergleichsgruppe</b>	Merrick 1997	21	5,9	0
	Vaidya 2001	25	2	0
	Joseph 2004	35	0,9 (9mo)	0
	Lemanski 2006	50	9,1	4
	Ivaldi 2008	211	0,9 (9mo)	0
	Vaidya 2008	301	4	1,6
<b>Krankheitsfreies Überleben</b>				
<b>mit Vergleichsgruppe</b>	Reitsamer 2006	190 188	5 5	95,8 90,9

ohne Vergleichsgruppe	Lemanski 2006	50	10	83
<b>Überleben insgesamt</b>				
mit Vergleichsgruppe	Reitsamer 2006	190 188	4,2 6,75	98 94
ohne Vergleichsgruppe	Vaidya 2008	301	2	96,6
	Lemanski 2006	50	10	94
	Merrick 1997	21	5,9	90,5

Tabelle 8-4: Lokalrezidivraten von IORT als Ersatz der Homogenbestrahlung

IORT als Ersatz der Homogenbestrahlung				
Studie	Autor/Jahr	n	F/U (Jahre) median	Rate %
<b>Lokalrezidivrate</b>				
ohne Vergleichsgruppe	Veronesi 2005	590	1,6	0,5
	Frasson 2007	40	1,5	2,5
	Mussari 2006	47	4	0
	Proulx 2001	7	11,2	28,5
<b>Überleben insgesamt</b>				
ohne Vergleichsgruppe	Veronesi 2005	590	1,6	99,8
	Proulx 2001	7	11,2	86

Tabelle 8-5: Komplikationsraten von IORT

	Studie	N (IORT/Kontrolle)	Prozent (IORT/Kontrolle)
Wundinfektion/verzögerte Wundheilung			
	Dubois 1997	101 (51/50)	0/k.A.
	Ciabattoni 2004	234 (122/112)	6,5/k.A.
	Kraus Tiefenbacher 2006b	137 (84/53)	2;3/5,6
	Reitsamer 2002	156	4,4
	Merrick	21	0
	Vaidya 2001	25	12
	Joseph 2004	35	17
	Ollila 2007	23	5,5
	Frasson 2007	40	15
	Proulx 2001	7	0
	Mussari 2006	47	8,5
Fibrose/Sklerose			
	Merrick 1997	21	9,5
	Kraus Tiefenbacher 2006a	73	Tumorbett: 1,3 (Grade 3) 26 (Grad 1-2) gesamte Brust : 1,3 (Grad 3) □ Mastectomy 2,7 (Grad 2)
	Kraus Tiefenbacher 2006b	137 (84/53)	Tumorbett: 14/15 gesamte Brust : 3/17
	Lemanski	50	12
	Ivaldi 2008	211	19 (Grad 2 bis 3) 80 (Grad 0 bis 1)

	Veronesi 2005	590	0,1 (Grad 3) 3 (bis Grad 2)
	Mussari 2006	47	2 (Grad 3) 30 (Grad 2)
Serom/ Hämatoserom			
	Joseph 2004	35	17
	Ciabattoni 2004	324 (122/112)	7,3/k.A.
Mastitis			
	Ollila 2007	23	5,5
Ödem			
	Ivaldi 2008	211	6 (Grad 2)
	Mussari 2006	47	2
Hyperpigmentierung			
	Kraus Tiefenbacher 2006a	73	3
	Lemanski	50	4
	Mussari 2006	47	4
Liponekrose/ Fettgewebsnekrose	Ivaldi 2008	211	4,4
	Veronesi 2005	590	2,5
	Mussari 2006	47	2
Schmerz			
	Joseph 2004	35	37 (Grade 2)
	Mussari 2006	47	2
Dermatitis			
	Joseph 2004	35	37 (Grade 2)
	Ivaldi 2008	211	2,2 (Grad 3)
	Mussari 2006	47	4
Rippennekrose			
	Reitsamer 2002	156	1,3



## 9 Literaturverzeichnis

- [1] Statistik Austria. [cited 1.3.2009]; Available from: [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html)
- [2] Clinical Practice Guidelines For The Management Of Early Breast Cancer National Breast Cancer Centre N. [cited 3.3.2009]; Available from: <http://www.nbcc.org.au>
- [3] National Breast Cancer Centre N. Clinical Practice Guidelines For The Management Of Early Breast Cancer. [cited 3.3.2009]; Available from: <http://www.nbcc.org.au>
- [4] Baum M, Houghton J, Baum M, Houghton J. Contribution of randomised controlled trials to understanding and management of early breast cancer. *BMJ*. 1999 Aug 28;319(7209):568-71.
- [5] Antonini N, Jones H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882.[see comment]. *Radiotherapy & Oncology*. 2007 Mar;82(3):265-71.
- [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. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(22):3259-65.
- [7] Holland R VS, Mravunac M, et al. . Histologic multifocality of Tis, T1–2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast conserving surgery. *Cancer* 1985;56:979–90.
- [8] Beck C. On external roentgen treatment of internal structures. . *New York Medical Journal* 1919; 89: 621-622.
- [9] Dobelbower RR MH, Eltaki A, Bronn DG Intraoperative electron beam therapy and external photon beam therapy with lumpectomy as primary treatment for early breast cancer. *Ann Radiol* 1989, 6, 497–501.
- [10] Dubois JB, Hay M, Gely S, Saint-Aubert B, Rouanet P, Pujol H. IORT in breast carcinomas. *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology* 1997:131-7.
- [11] Merrick HW, Battle JA, Padgett BJ, Dobelbower Jr RR. IORT for early breast cancer: A report on long-term results. *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology* 1997:126-30.
- [12] Blohmer JU, Kimmig R, Kummel S, Costa SD, Kramer S, Rezai M, et al. [Intraoperative radiotherapy of breast cancer]. *Gynakologisch-Geburtshilfliche Rundschau*. 2008;48(2):63-7.
- [13] Valentini V BM, Tortoreto F, Morganti AG, De Giorgi U, Fiorentini G. . Intraoperative radiotherapy: current thinking. . *European Journal of Surgical Oncology* 2002; 28: 180-185
- [14] Cuncins-Hearn A et al. A Systematic Review of Intraoperative Radiotherapy in Early Stage Breast Cancer. [cited 16.1.2009]; Available from: [http://www.surgeons.org/AM/Template.cfm?Section=ASERNIP\\_S\\_Publications&Template=/CM/ContentDisplay.cfm&ContentFileID=885](http://www.surgeons.org/AM/Template.cfm?Section=ASERNIP_S_Publications&Template=/CM/ContentDisplay.cfm&ContentFileID=885)
- [15] Joseph DJ, Bydder S, Jackson LR, Corica T, Hastrich DJ, Oliver DJ, et al. Prospective trial of intraoperative radiation treatment for breast cancer. *ANZ Journal of Surgery*. 2004 Dec;74(12):1043-8.

- [16] Reitsamer R, Peintinger F, Sedlmayer F, Kopp M, Menzel C, Cimpoca W, et al. Intraoperative radiotherapy given as a boost after breast-conserving surgery in breast cancer patients. *European Journal of Cancer*. 2002 Aug;38(12):1607-10.
- [17] Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, D'Souza DP, Naidu SV, Morgan S, et al. Targeted intra-operative radiotherapy (Targit): An innovative method of treatment for early breast cancer. *Annals of Oncology*. 2001;12(8):1075-80.
- [18] Ivaldi GB, Leonardi MC, Orecchia R, Zerini D, Morra A, Galimberti V, et al. Preliminary Results of Electron Intraoperative Therapy Boost and Hypofractionated External Beam Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery in Premenopausal Women. 2008:485-93.
- [19] Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Scheda A, Fleckenstein K, Keller A, Herskind C, et al. Long-term toxicity of an intraoperative radiotherapy boost using low energy X-rays during breast-conserving surgery. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2006 Oct 1;66(2):377-81.
- [20] Lemanski C, Azria D, Thezenas S. Intraoperative radiotherapy given as a boost for early breast cancer: Long term clinical and cosmetic results. *Radiother Oncol*. 2004;73(SUPPL. 1).
- [21] Ciabattoni A, Fortuna G, Ciccone V. IORT in breast cancer as boost: Preliminary results of a pilot randomized study on use of IORT for Stage I and II breast cancer. *Radiother Oncol*. 2004;73.
- [22] Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Kehrer T, Hermann B, Melchert F, Wenz F, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with early-stage breast cancer -- acute toxicity. *Onkologie*. 2006 Mar;29(3):77-82.
- [23] Reitsamer R, Sedlmayer F, Kopp M, Kametrisinger G, Menzel C, Deutschmann H, et al. The Salzburg concept of intraoperative radiotherapy for breast cancer: results and considerations. *International Journal of Cancer*. 2006 Jun 1;118(11):2882-7.
- [24] Vaidya J.S. BM, Tobias S, Massarut S, Wenz FK, Hilaris B, Corica T, Kraus Tiefenbacher U, Roncadin M, Keshtgar M, Saunders C, Josef D. . Efficacy of targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) boost after breast conserving surgery: Updated results. . *J Clin Oncol* 26: 2008 (May Supplement; abstr 565). 2008.
- [25] Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Massarut S, Wenz F, Murphy O, et al. Targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) yields very low recurrence rates when given as a boost. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2006 Dec 1;66(5):1335-8.
- [26] Fortuna G CV, Palloni T, Siniscalchi A, Ciabattoni A Randomised study on IORT for T1–T2 breast cancer Proceedings from the International Congress of Radiation Oncologists (ICRO), Melbourne, Australia, 2001
- [27] Lemanski C, Azria D, Thezenas S, Gutowski M, Saint-Aubert B, Rouanet P, et al. Intraoperative radiotherapy given as a boost for early breast cancer: long-term clinical and cosmetic results. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2006 Apr 1;64(5):1410-5.
- [28] Reitsamer R, Peintinger F, Kopp M, Menzel C, Kogelnik HD, Sedlmayer F, et al. Local recurrence rates in breast cancer patients treated with intraoperative electron-boost radiotherapy versus postoperative external-beam electron-boost irradiation. A sequential intervention study. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2004 Jan;180(1):38-44.

- [29] Frasson AL, Zerwes FP, Braga AP, Barbosa FS, Koch HA, Frasson AL, et al. Intraoperative radiotherapy in the conventional linear accelerator room for early breast cancer treatment: an alternative choice in developing countries. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2007 Sep;26(3):379-84.
- [30] Mussari S, Sabino Della Sala W, Busana L, Vanoni V, Eccher C, Zani B, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast cancer. First report on late toxicity and cosmetic results from a single-institution experience. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2006 Oct;182(10):589-95.
- [31] Ollila DW, Klauber-DeMore N, Tesche LJ, Kuzmiak CM, Pavic D, Goyal LK, et al. Feasibility of breast preserving therapy with single fraction in situ radiotherapy delivered intraoperatively. *Annals of Surgical Oncology*. 2007 Feb;14(2):660-9.
- [32] Proulx GM HT, Lee RJ, Stomper PC, Podgorsak MB, Edge SB Intraoperative radiation therapy (IORT) to the tumor bed only for breast cancer: technique and outcome. . *Rad Oncol* 35: 35-41, 2001. 2001.
- [33] Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Gatti G, Intra M, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery: experience with 590 cases. *Annals of Surgery*. 2005 Jul;242(1):101-6.
- [34] Institut für Health Technology Assessment der Ludwig Boltzmann Gesellschaft. (Internes) Manual Abläufe und Methoden - Teil 2. HTA-Projektbericht 2007(006):77.
- [35] Poortmans P, Bartelink H, Horiot JC, Struikmans H, Van Den Bogaert W, Fourquet A, et al. The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC 'boost versus no boost' randomised trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2004;72(1):25-33.
- [36] Intra M, Leonardi C, Luini A, Veronesi P, Gennari R, Gatti G, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast surgery: broadening the indications. *Archives of Surgery*. 2005 Oct;140(10):936-9.
- [37] Sautter-Bihl ML BW, Dunst J, Feyer P, Haase W, Harms W, Sedlmayer F, Souchon R, Wenz F, Sauer R; German Society of Radiation Oncology; German Cancer Society. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer I: breast-conservingtherapy. *Strahlenther Onkol* 2007 Dec;183(12):661-6. 2007.
- [38] Odantini R MR, Bellia SR, Di Pietro A, al Sayyad S, Capua A. . Intraoperative electron radiotherapy (IOERT) in the QUART sequence: a phase I study. . *Chirurgia Italiana* 2001; 53(3): 349-354. 2001.
- [39] Baum M. Intraoperative radiotherapy following local excision for early breast cancer. . Lexington, Massachusetts: Photoelectron Literature, 2000.
- [40] Kraus-Tiefenbacher U, Scheda A, Steil V, Hermann B, Kehrer T, Bauer L, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer using the Intrabeam(trademark) system. 2005:339-45.
- [41] Wasser K, Schoeber C, Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Brade J, Teubner J, et al. Early mammographic and sonographic findings after intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with breast cancer. *European Radiology*. 2007 Jul;17(7):1865-74.
- [42] Della Sala SW, Pellegrini M, Bernardi D, Franzoso F, Valentini M, Di Michele S, et al. Mammographic and ultrasonographic comparison between intraoperative radiotherapy (IORT) and conventional external

- radiotherapy (RT) in limited-stage breast cancer, conservatively treated. *European Journal of Radiology*. 2006 Aug;59(2):222-30.
- [43] Sacchini V, Beal K, Goldberg J, Montgomery L, Port E, McCormick B, et al. Study of quadrant high-dose intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancer. *British Journal of Surgery*. 2008 Sep;95(9):1105-10.
- [44] Holmes DR, Baum M, Joseph D, Holmes DR, Baum M, Joseph D. The TARGIT trial: targeted intraoperative radiation therapy versus conventional postoperative whole-breast radiotherapy after breast-conserving surgery for the management of early-stage invasive breast cancer (a trial update). *American Journal of Surgery*. 2007 Oct;194(4):507-10.
- [45] Wenz F, Steil V, Herskind C, Sommer H, Friese K, Sutterlin M, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) with the INTRABEAM system in breast cancer. Current status of the TARGIT study. 2007:464-7.
- [46] Gui G. Factors associated with negative margins of lumpectomy specimen: Potential use in selecting patients for intraoperative radiotherapy. 2008:26%N 1.
- [47] Nairz O, Deutschmann H, Kopp M, Wurstbauer K, Kametrise G, Fastner G, et al. A dosimetric comparison of IORT techniques in limited-stage breast cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2006 Jun;182(6):342-8.
- [48] Vaidya JS, Vaidya JS. Partial breast irradiation using targeted intraoperative radiotherapy (Targit). *Nature Clinical Practice Oncology*. 2007 Jul;4(7):384-5.
- [49] Stitzenberg KB, Klauber-Demore N, Chang XS, Calvo BF, Ollila DW, Goyal LK, et al. In vivo intraoperative radiotherapy: a novel approach to radiotherapy for early stage breast cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2007 Apr;14(4):1515-6.
- [50] Orecchia R, Luini A, Veronesi P, Ciocca M, Franzetti S, Gatti G, et al. Electron intraoperative treatment in patients with early-stage breast cancer: data update. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2006 Apr;6(4):605-11.
- [51] Tobias JS, Vaidya JS, Keshtgar M, Douek M, Metaxas M, Stacey C, et al. Breast-conserving surgery with intra-operative radiotherapy: the right approach for the 21st century? *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)*. 2006 Apr;18(3):220-8.
- [52] Orecchia R, Ciocca M, Tosi G, Franzetti S, Luini A, Gatti G, et al. Intraoperative electron beam radiotherapy (ELIOT) to the breast: a need for a quality assurance programme. *Breast*. 2005 Dec;14(6):541-6.
- [53] Intra M, Gentilini O, Veronesi P, Ciocca M, Luini A, Lazzari R, et al. A new option for early breast cancer patients previously irradiated for Hodgkin's disease: intraoperative radiotherapy with electrons (ELIOT). *Breast Cancer Research*. 2005;7(5):R828-32.
- [54] Orecchia R, Veronesi U, Orecchia R, Veronesi U. Intraoperative electrons. *Seminars in Radiation Oncology*. 2005 Apr;15(2):76-83.
- [55] Sauer G, Strnad V, Kurzeder C, Kreienberg R, Sauer R, Sauer G, et al. Partial breast irradiation after breast-conserving surgery. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2005 Jan;181(1):1-8.
- [56] Cuncins-Hearn A, Saunders C, Walsh D, Borg M, Buckingham J, Fizzle F, et al. A systematic review of intraoperative radiotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Research & Treatment*. 2004 Jun;85(3):271-80.

- [57] Orecchia R, Ciocca M, Lazzari R, Garibaldi C, Leonardi MC, Luini A, et al. Intraoperative radiation therapy with electrons (ELIOT) in early-stage breast cancer. *Breast*. 2003 Dec;12(6):483-90.
- [58] Intra M, Gatti G, Luini A, Galimberti V, Veronesi P, Zurrada S, et al. Surgical technique of intraoperative radiotherapy in conservative treatment of limited-stage breast cancer. *Archives of Surgery*. 2002 Jun;137(6):737-40.
- [59] Simsek S, Gatti G, Luini A, Intra M, Lazzari R, Ciocca M, et al. Electron beam radiotherapy in breast conserving surgery, ELIOT: A randomized "European Institute of Oncology" study. 2003:8-10.
- [60] Intra M, Orecchia R, Veronesi U. Intraoperative radiotherapy: the debate continues. 2004:340%N 6.
- [61] Luini A, Orecchia R, Gatti G, Intra M, Ciocca M, Galimberti V, et al. The pilot trial on intraoperative radiotherapy with electrons (ELIOT): update on the results. *Breast Cancer Research & Treatment*. 2005 Sep;93(1):55-9.
- [62] Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: Long-term results of a randomized trial. *Annals of Oncology*. 2001;12(7):997-1003.
- [63] Veronesi U, Gatti G, Luini A, Intra M, Ciocca M, Sanchez D, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery. *Archives of Surgery*. 2003 Nov;138(11):1253-6.
- [64] Sedlmayer F, Fastner G, Merz F, Deutschmann H, Reitsamer R, Menzel C, et al. IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: results of an ISIORT pooled analysis. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2007 Dec;183 Spec No 2:32-4.