

Intraoperative Radiotherapie bei frühem Brustkrebs

Systematischer Review

1. Update 2012



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: 23/ Update 2012
ISSN-online: 1998-0469

Intraoperative Radiotherapie bei frühem Brustkrebs

Systematischer Review

1. Update 2012



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, Mai 2012

Projektteam

Projektleitung: Dr. med. Irmgard Schiller Frühwirth, MPH

Projektbearbeitung: Dr. med. Irmgard Schiller Frühwirth, MPH

PD Dr. phil. Claudia Wild

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA

Interne Begutachtung: Dr. med. Marisa Warmuth, MPH

Korrespondenz

Claudia Wild, claudia.wild@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden:

Schiller-Frühwirth I, Wild C. Intraoperative Radiotherapie bei frühem Brustkrebs. 1. Update. Decision Support Dokument Nr. 23; 2012. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

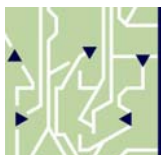
Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog systematisch bewertet.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstraße 64, 6 Stock, A-1090 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 LBI-HTA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die Berichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über das Internetportal „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt:

Decision Support Dokument Nr.: 23/ Update 2012
ISSN-online: 1998-0469

© 2012 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

1	Zusammenfassung des Reviews 2009.....	5
1.1	Hintergrund und Leistungsbeschreibung.....	5
1.2	Fragestellung, Einschlusskriterien.....	6
1.3	Wirksamkeit und Sicherheit.....	6
1.4	Empfehlung.....	6
2	Update 2012	7
2.1	Fragestellung, Einschlusskriterien.....	7
2.2	Literatursuche und –auswahl.....	7
2.3	Beurteilung der Qualität der Studien und Datenextraktion	9
2.4	Darstellung der Studienergebnisse.....	9
2.5	Wirksamkeit.....	20
2.5.1	IORT als Boostbestrahlung mit nachfolgender Homogenbestrahlung.....	20
2.5.2	IORT als Ersatz der Ganzbrustbestrahlung (Teilbrustbestrahlung).....	21
2.6	Sicherheit und Mortalität.....	23
2.6.1	IORT als Boostbestrahlung mit nachfolgender Homogenbestrahlung.....	23
2.6.2	IORT als Ersatz der Ganzbrustbestrahlung (Teilbrustbestrahlung).....	23
2.7	Qualität der Evidenz	24
2.8	Diskussion.....	27
2.8.1	IORT als Boostbestrahlung kombiniert mit externer Ganzbrustbestrahlung (whole breast irradiation/ WBI).....	27
2.8.2	IORT als Ersatz der Ganzbrustbestrahlung (Teilbrustbestrahlung).....	28
3	Empfehlung	31
4	Anhang	33
5	Literaturverzeichnis.....	41
Anhang	45

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.2-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)	8
---	---

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1-1: Einschlusskriterien.....	7
Tabelle 2.4-2: IORT as boost followed by whole breast radiotherapy (WBRT): Results from non comparative studies	11
Tabelle 2.4-3: IORT as boost followed by whole breast radiotherapy (WBRT): Results from non comparative studies (cont).....	13
Tabelle 2.4-4: IORT as replacement of whole breast radiation therapy: Results from randomised controlled trial.....	15
Tabelle 2.4-5: IORT as replacement of whole breast radiation therapy: Results from non comparative studies	17
Tabelle 2.4-6: IORT as replacement of whole breast radiation therapy: Results from non comparative studies (cont).....	19
Tabelle 2.7-1: Evidence profile: efficacy and safety of IORT as boost followed by whole breast radiotherapy.....	25
Tabelle 2.7-2: Evidence profile: efficacy and safety of IORT as replacement of whole breast radiotherapy.....	26
Tabelle 3-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage.....	31
Tabelle 8-1: Darstellung der eingeschlossenen Studien (IORT- Boost).....	33
Tabelle 8-2: Darstellung der eingeschlossenen Studien (IORT-PBRT).....	34
Tabelle 8-3: Darstellung der ausgeschlossenen Studien.....	35

1 Zusammenfassung des Reviews 2009

1.1 Hintergrund und Leistungsbeschreibung

Die Standardtherapie für Brustkrebs im Stadium I und II ist die brusterhaltende Operation mit Segmentresektion, Quadrantenresektion oder weiter Tumorexzision, ein chirurgisches axilläres Staging und eine Bestrahlung der gesamten verbliebenen Brust [1, 2].

Die postoperative perkutane homogene (gleichmäßige) Strahlentherapie des gesamten verbliebenen Brustgewebes (EBRT/ external beam radiotherapy) mit einer Dosis von ca. 50 Gy in konventioneller Fraktionierung ($5 \times 1,8-2,0$ Gy/Woche) führt zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle. Metaanalysen [3, 4, 5, 6] haben gezeigt, dass darüber hinaus auch die Mortalität relevant gesenkt wird. Eine postoperative Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation verringert das 10 Jahres Risiko für das erste Rezidiv (loko-regionär oder Fernmetastasen) statistisch signifikant um 15,7% und das 15 Jahres Risiko für die brustkrebspezifische Mortalität um 3,8% [7].

Ein zusätzlicher Benefit einer Boostbestrahlung *nach* der perkutanen Bestrahlung wurde in den Studien der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) nachgewiesen [8, 9]. Eine lokale Dosisaufsättigung (Boost-Bestrahlung) des Tumorbettes senkt die lokale Rezidivrate in der Brust in allen Altersgruppen, ohne dadurch einen Überlebensvorteil zu bewirken [8, 9, 10]. Die empfohlene Boost-Dosis beträgt 10–16 Gy in konventioneller Fraktionierung ($5 \times 1,8-2,0$ Gy/Woche).

Die Boostbestrahlung des Tumorbettes wird in der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network zu Brustkrebs aus dem Jahr 2012 [15] vor allem bei PatientInnen mit erhöhtem lokalen Rezidivrisiko, wie Alter unter 50 Jahren, positiven axillären Lymphknoten, Lymph-oder Gefäßinvasion und knappem Resektionsrand empfohlen. Die Teilbrustbestrahlung sollte Studienpatientinnen vorbehalten sein.

Bei der intraoperativen Radiotherapie (IORT) erfolgt im Rahmen der brusterhaltenden Operation die Verabreichung einer tumoriziden Dosis als Einzelapplikation. Die dabei eingesetzten Verfahren verwenden Elektronen oder niedrigenergetische Röntgenstrahlen [18,19]. Tumorbiologische Untersuchungen und der Einsatz mathematischer Modelle zeigten die biologische Gleichwertigkeit der einmaligen Bestrahlung auch mit niedrigenergetischen Röntgenstrahlen und der konventionellen perkutanen Bestrahlung über einen Zeitraum von 6 Wochen [16]. Ein Nachteil der IORT ist die Unkenntnis der Tumorparameter wie intraduktale Komponenten, Resektionsränder, Lymphknotenstatus und exakte Tumorgöße zum Zeitpunkt der Bestrahlung [38].

IORT kann einerseits als „vorgezogener“ Boost im Rahmen der brusterhaltenden Therapie anstelle des perkutanen Boost nach Ganzbrustbestrahlung eingesetzt werden und andererseits als alleinige Bestrahlung des Tumorbettes, sog. Teilbrustbestrahlung als Ersatz der perkutanen Ganzbrustbestrahlung.

Standardtherapie für Brustkrebs im Stadium I und II :

postoperative perkutane homogene (gleichmäßige) Strahlentherapie

Reduktion von Rezidiven und brustkrebspezifischer Mortalität

zusätzlicher Benefit einer Boostbestrahlung NACH der perkutanen Bestrahlung : Senkung der Rezidivrate, ohne Überlebensvorteil

NCCN 2012: Boostbestrahlung bei Risiko-Patientinnen, Teilbrustbestrahlung nur in Studien

Deutschen Krebsgesellschaft Interdisziplinären S3-Leitlinie:

verschiedene Techniken/ Bestrahlungsformen für Boost (vor oder nach) – akzeptiert,

IORT dabei (noch) nicht einbezogen

1.2 Fragestellung, Einschlusskriterien

Fragestellungen
2009 wie 2012:
IORT als Boost VOR
einer perkutanen
Strahlentherapie oder
IORT als alleinige
Radiotherapie

Die Fragestellungen des systematischen Reviews 2009 (http://eprints.hta.lbg.ac.at/832/1/DSD_23.pdf) befassten sich mit

- ✿ der Wirksamkeit der intraoperativen Radiotherapie (IORT) als Boost *vor* einer perkutanen Strahlentherapie als Alternative zur Boostbestrahlung *nach* einer konventionellen Homogenbestrahlung sowie
- ✿ mit der Wirksamkeit der IORT anstatt einer perkutanen Strahlentherapie bei brusterhaltender Operation.

Die intraoperativ bei einer Teilbrustbestrahlung eingesetzten Verfahren verwenden Elektronen oder Röntgenstrahlen [18, 19].

Fragestellung und Einschlusskriterien sind diesem update ident (vgl. update, Kap. 2.1)

1.3 Wirksamkeit und Sicherheit

2009:
insgesamt 17 Studien:
12 zu IORT als
Boost+konventionelle
Bestrahlung
5 zu alleiniger IORT:
IORT als alleinige
Bestrahlungs-
behandlung;
experimentelles
Verfahren

Für die Fragestellung zur IORT als Boost *vor* einer perkutanen Strahlentherapie mit anschließender Homogenbestrahlung lagen 2009 1 randomisierte Studie[14], 3 nicht-randomisierte kontrollierte Studien [11,12,13] sowie weitere 7 nicht-kontrollierte Studien und eine „multizentrische Pilotstudie“ vor. Die vorliegenden Daten zur Wirksamkeit zeigten einen Benefit der IORT als Boost gegenüber der herkömmlichen Bestrahlungsmodalität, die Frage nach der Wirksamkeit der IORT konnte aber nicht verlässlich beantwortet werden.

Für die Fragestellung zur alleinigen IORT lagen keine kontrollierten Studien vor. Die beste verfügbare Evidenz waren 5 prospektive nicht-kontrollierte Studien.

1.4 Empfehlung

Einschränkung:
nur unter
Studienbedingungen

Insgesamt wurde die Evidenzstärke für die Wirksamkeit und Sicherheit der IORT

- ✿ als Ersatz der Boostbestrahlung bei Patientinnen mit frühem Brustkrebs und brusterhaltender Operation als *niedrig*,
- ✿ als Teilbrustbestrahlung als *sehr niedrig* beurteilt.

Die Empfehlung lautete, dass die bislang vorhandene Evidenz auf einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention hinweist und daher eine (eingeschränkte) Aufnahme in den Katalog Medizinischer Einzelleistungen bei Durchführung der IORT unter Studienbedingungen ermöglicht sein sollte.

2 Update 2012

Das vorliegende Update 2012 beschreibt die Studienlage und Evidenz seit Veröffentlichung der Systematischen Übersichtsarbeit im Jahr 2009.

2.1 Fragestellung, Einschlusskriterien

1.) Ist die IORT 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?

Ist IORT

1. als Boost mit nachfolgender Homogenbestrahlung

2.) Ist die IORT 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. als alleinige Therapie eine wirksame und sichere Alternative?

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

Tabelle 2.1-1: 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, kosmetisches Ergebnis Sicherheit: perioperative Morbidität/Mortalität, Komplikationen, akute/chronische Nebenwirkungen
Studiendesign	Wirksamkeit: prospektive kontrollierte Studien Sicherheit: prospektive Studien

2.2 Literatursuche und –auswahl

Die 2009 erstellte Übersichtsarbeit wird an dieser Stelle aktualisiert, d.h. es wird mittels gleicher/adaptierter Suchstrategie für die formulierte Fragestellung (PIKO) in den ausgewählten Datenbanken nach neuer Evidenz gesucht

gleiche Suchstrategie wie 2009

und eine neuerliche Evaluierung vorgenommen. Die systematische Literatursuche wurde am 17.2.2012 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ Medline via Ovid
- ✿ Embase
- ✿ Cochrane CENTRAL

281 Zitate: 81 im Volltext, 13 klinische Studien ausgewählt

Die Suche wurde auf den Zeitraum 2009-2012 eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 281 bibliographische Zitate vor, durch Handsuche wurden keine weiteren gefunden. Die Suchstrategie befindet sich im Anhang.

Insgesamt standen 81 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. 2.2-1 dargestellt:

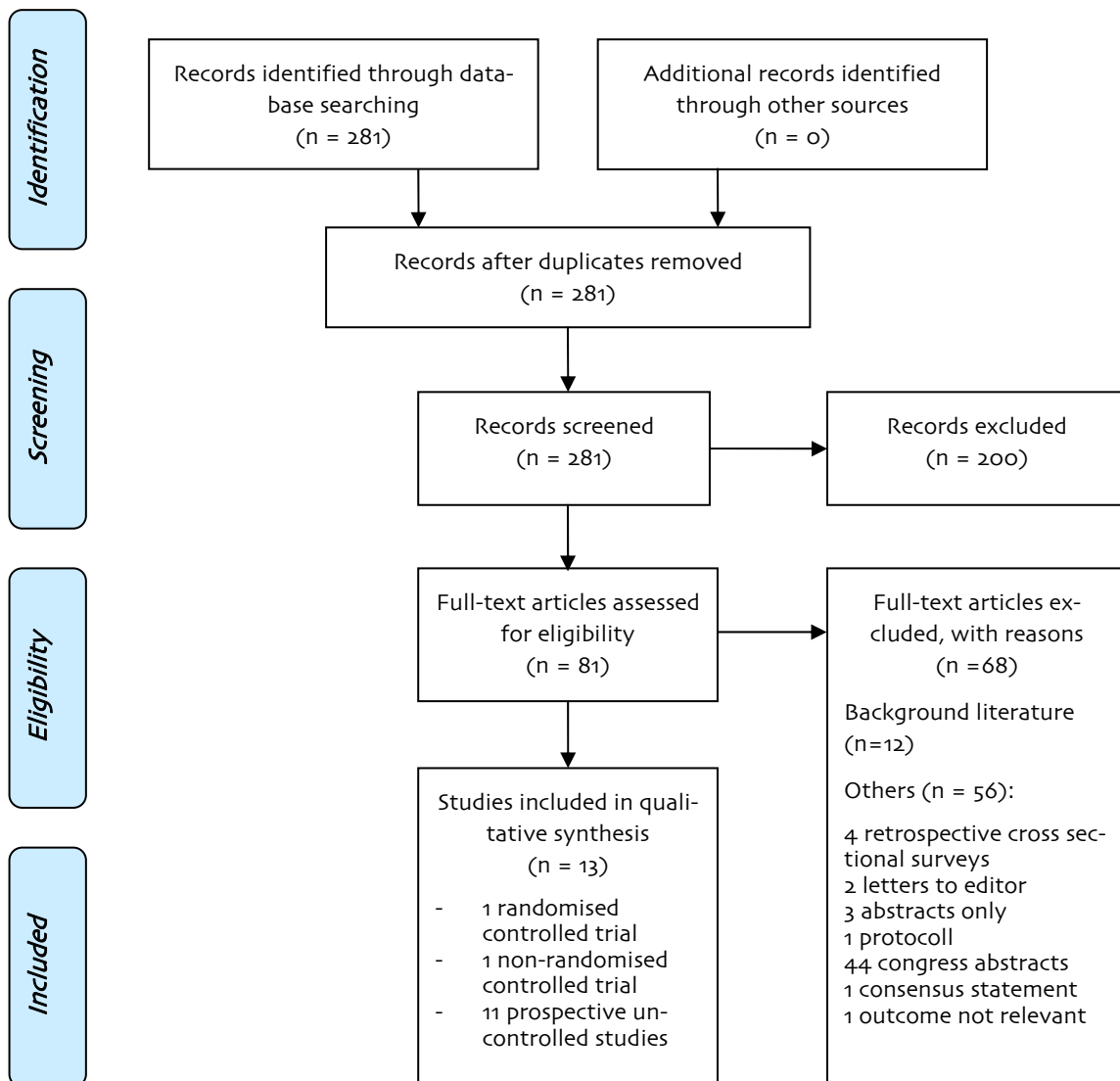


Abbildung 2.2-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)

2.3 Beurteilung der Qualität der Studien und Datenextraktion

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.

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

2.4 Darstellung der Studienergebnisse

Zur Beantwortung der 2 Fragestellungen (siehe Kap. 2.1) liegen nunmehr 13 weitere prospektive Studien vor. Obwohl die nicht-kontrollierten Studien für beide Fragestellungen 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 herangezogen.

Zur 1. Fragestellung, ob IORT als Boost mit nachfolgender postoperativer konventioneller Homogenbestrahlung eine wirksame und sichere Alternative zur konventionellen Boostbestrahlung darstellt, konnten 6 prospektive Studien identifiziert werden, 5 nicht kontrollierte [20, 21, 22, 23, 24] und 1 kontrollierte, aber nicht-randomisierte Studie [25]. Diese Studie vergleicht das Auftreten von Seromen (postoperatives Auftreten von flüssigkeitsgefüllten Pseudozysten). 4 Studien berichten über Strahlentoxizität, 2 Studien über lokale Rezidivraten. Eine seit April 1999 laufende randomisierte klinische Studie [14] hat bis dato keine Ergebnisse publiziert.

Zur 2. Fragestellung der IORT als alleinige Bestrahlungsbehandlung (single-dose partial-breast irradiation, sog. Teilbrustbestrahlung) unter Verzicht auf eine Bestrahlung der gesamten Brust konnten 7 Studien identifiziert werden, 1 randomisierte kontrollierte Studie [26] und 6 nicht kontrollierte Studien, wobei 2 Studien [Kimple 2011a, Kimple 2011b [31, 32] dieselbe Studienpopulation mit unterschiedlichen Fragestellungen untersuchten. In der Tabelle 2.4-5 werden beide Studien gemeinsam dargestellt. Der primäre Endpunkt des RCT ist das Auftreten von Lokalrezidiven in der Interventions- und Kontrollgruppe, in allen nicht kontrollierten Studien wird über Strahlentoxizität, Nebenwirkungen oder Komplikationen berichtet, 5 Studien berichten über das Auftreten von Lokalrezidiven, jedoch nur 2 Studien [22, 23] mit einem Follow-up von mehr als 3 Jahren.

4 Augen Prinzip bei Datenextraktion

nur kontrollierte Studien für Aussagen zur Wirksamkeit

alle 13 Studien für Aussagen zur Sicherheit

IORT als Boost mit nachfolgender konventioneller Homogenbestrahlung: 6 prospektive Studien, nur 1 davon kontrolliert, aber nicht-randomisiert

IORT als alleinige Bestrahlungsbehandlung:

7 prospektive Studien, davon nur 1 kontrolliert, randomisiert/ RCT

Tabelle 2.4-1: IORT as boost followed by whole breast radiotherapy (WBRT): Results from non-randomised comparative study

Author, Year, Reference		Kraus-Tiefenbacher 2010 [25]	
Country		Mannheim, Germany	
Conflicts of interest		Not mentioned	
Financing of the study		Not mentioned	
Aim of the study		Frequency and volume of seroma after breast-conserving surgery with or without intraoperative radiotherapy (IORT)	
Study design		Non-randomised controlled trial	
Inclusion criteria		Not mentioned	
Exclusion criteria		Not mentioned	
IORT device		Intrabeam; Carl Zeiss	
Study time	Intervention IORT group	2005-2007	
	Control group non IORT group	2005-2007	
Included patients	Intervention	71	
	Control group	86	
Age (yrs)	Intervention	63.3	n.s.
	Control group	63.8	
Tumor type	Intervention	n.r.	
	Control group	n.r.	
Tumour size (cm)	Intervention	1.8	n.s.
	Control group	1.7	
Follow up	Interval BCS to CT Intervention	33d	p = 0.04
	Interval BCS to CT Control group	41.5d	
Lost to follow up	Intervention	0	
	Control group	0	
Radiation dose	Intervention	20 Gy 50-kV X-rays prescribed at the applicator surface	
	Control group	no IORT	
Outcomes			
Efficacy			
Overall survival		n.r.	
Disease-free survival		n.r.	
Recurrence rate		n.r.	
Quality of life		n.r.	
Safety			
Mortality		n.r.	
Seroma clinical findings	Intervention	No seroma palpable 56 (77%) Seroma palpable 14 (19%) Palpable and puncture required 3 (4%)	
	Control group	No seroma palpable 68 (77%) Seroma palpable 10 (11%) Palpable and puncture required 10 (11%)	
Seroma CT findings	Intervention	CT-seroma 59 (81%) No CT-seroma 14 (19%) CT-seroma but no clinical finding 42 (58%) No clinical or CT finding 14 (20%)	
	Control group	CT-seroma 46 (52%) No CT-seroma 42 (48%) CT-seroma but no clinical finding 26 (20%) No clinical or CT finding 42 (49%)	
Volumes of CT-seromas	Intervention	33.7 +/- 38.4 ml	p < 0.001
	Control group	18.8 +/- 34.5 ml	
Results	Seroma formation in CT significantly more often after IORT, rate of clinically palpable seroma or seroma requiring puncture after BCS with IORT not increased as compared with BCS alone		
Comments	significantly shorter interval between BCS and CT in the IORT group		

Tabelle 2.4-2: IORT as boost followed by whole breast radiotherapy (WBRT): Results from non comparative studies

Author, Year, Reference	Chua 2011 [21]	Blank 2010 [20]
Country	Australia	Germany
Conflicts of interest	Not mentioned	None
Financing of the study	Not mentioned	Ministry financed/grant FKZ 01ZP0508
Aim of the study	Feasibility rate, surgical and radiation toxicities of IORT	Long-Term Follow-Up After Intraoperative Radiotherapy as a Boost
Study design	Non comparative study	Non comparative study
Inclusion criteria	>18 years, unifocal histologically proven non-metastatic invasive carcinoma, ≤3 cm	n.r.
Exclusion criteria	Skin involvement or chest wall invasion, tumour <5 mm from the skin surface on ultrasound examination	Pts randomized in TARGIT trial (n = 54), isolated IORT for local recurrence in a previously irradiated breast (n = 22), isolated IORT due to comorbidity or distant metastases at diagnosis, or patient refusal (n = 41)
IORT device	Intrabeam; Carl Zeiss	Intrabeam; Carl Zeiss
Study time	February 2003 - May 2005	February 2002 - December 2008
Included patients	60 (2 excluded from analysis)	197
Stage/ TNM	Median tumour size 13 mm (range, 4–62 mm) Invasive ductal carcinoma 48 (83%) Invasive lobular carcinoma 10 (17%) Histologically node-negative 47 (81%)	Median tumour size 16 mm (range, 5–45 mm) T1 129 (65%), T2 67 (34%), Tx 1 (1%) N0 144 (73%), N1 36 (18%), N2 15 (8%), N3 2 (1%) M0 195 (99%), M1 2 (1%)
Age (yrs)	Median 57 (range, 39–83)	Median 61.8 (range, 30–84)
Follow up (months)	21 (range, 3–36)	median 37 (range 11–75)
Lost to follow up	n.r.	6 pts.
Radiation dose	Beam energy of 50 kV, dose of 5 Gray (Gy) at 10 mm from the outer surface of the applicator	50 kV x-rays, single dose of 20 Gy at the applicator surface (median dose 20 Gy; range 6–20 Gy)
Outcomes		
Efficacy		
Overall survival	median follow-up of 21 months (range, 3–36) 100%	5 yr 91.3%
Disease-free survival	Median follow-up of 21 months (range, 3–36) 100%	5 yr 81.0%
Recurrence rate	Median follow-up of 21 months (range, 3–36) 0%	5-year recurrence in boosted patients 3%
Quality of life	n.r.	n.r.
Safety		
Toxicity	Acute surgical and radiation toxicities of IORT*	Late Toxicity LENT-SOMA scale follow-up of 5 years (n = 58)
Wound infections/ Delayed wound healing	None 51 (88%) Cellulitis requiring antibiotics 6 (10%) Abscess requiring open drainage 1 (2%)	n.a.
Haematoseroma	None 48 (83%) Not requiring drainage 9 (16%) Requiring open drainage 1 (2%)	n.a.
Erythema	Radiation dermatitis°° 0 3 (5%) 1 16 (28%) 2 35 (60%) 3 1 (2%) 4 3 (5%)	n.a.

Fibrosis	n.a.	0	26 (45%)
		1	10 (17%)
		2	20 (35%)
		3	2 (3%)
Pain	n.a.	0	5 (9%)
		1	44 (76%)
		2	8 (14%)
		3	1 (2%)
		4	0 (0%)
Hyperpigmentation	n.a.	0	55 (95%)
		1	2 (3%)
		2	1 (2%)
Lymphedema	n.a.	0	56 (97%)
		1	2 (3%)
Telangiectasia	n.a.	0	51 (88%)
		1	7 (12%)
Retraction	n.a.	0	41 (71%)
		1	17 (29%)
Results	Feasibility rate: IORT alone: 58pts, 97% (95% CI, 89–99%) IORT and WBI: 55 pts, 92% (95% CI, 83–97%) severe surgical complication or grade 3 or 4 acute radiation toxicity : 10% (6/58) 9 pts (15%) breast wound infection	5 local invasive relapses, 1 local DCIS, 1 axillary relapse, 6 secondary contralateral cancers, and 11 metastases occurred until Dec. 2009 follow-up of 5 years (n = 58) 22 pts (38%) fibrosis II/III	
Comments	Fifty-eight pts received IORT and 55 patients completed IORT and WBI Short follow up 21 mo late radiation toxicity, cosmetic outcome and longer term local control rate will be reported	Reports about long-term outcome regarding effectiveness and toxicity of the IORT boost followed by WBRT are rare 5 local invasive recurrences in 197 patients 11–75 months after IORT	

*Acute adverse events were defined as events that occurred from IORT through day 90

° Acute radiation toxicity scoring criteria (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 2.0)

n.a. = not applicable

n.r. = not reported

Tabelle 2.4-3: IORT as boost followed by whole breast radiotherapy (WBRT): Results from non comparative studies (cont)

Author, Year, Reference	Vaidya 2011* [23]	Wenz 2010 [24]	Piroth 2010 [22]	
Country	UK, Germany, Australia, Italy, US	Germany	Germany	
Conflicts of interest	Yes (Zeiss)	Yes (Zeiss grant)	None	
Financing of the study	Zeiss	Ministry + Dietmar Hoppe Stiftung financed/ grants	Not mentioned	
Aim of the study	Long-term results of targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) boost	Long-term results of Intraoperative radiotherapy (IORT) in a single-center experience	If boost irradiation is indicated, is intraoperative radiotherapy (IORT) an alternative to a percutaneous boost	
Study design	Non comparative study	Non comparative study	Non comparative study	
Inclusion criteria	Consecutive patients, any age, invasive breast cancer, suitable for BCS, no restriction by tumor type, tumor grade, receptor status, or axillary lymph node involvement.	Not reported	Age ≤ 50 yrs and/or tumor size ≥ 2 cm in preoperative imaging	
Exclusion criteria	Excluded from further analysis: incompletely excised positive margins, re-excision due to positive margins, mastectomy	Inclusion in TARGIT trial (n=40), IORT alone (n=18), no EBRT after BCS plus IORT (n= 35)	Extensive intraductal component (EIC), suspicion of EIC, skin or subcutaneous involvement	
IORT device	Intrabeam; Carl Zeiss	Intrabeam; Carl Zeiss	Mobile linear accelerator NOVAC7®	
Study time	July 1998 -August 2005	February 2002 - December 2007	Jan 2006 – Feb 2009	
Included patients	299	154	54	
Age (yrs)	Median 57 (range, 28–83)	Median 63 (range, 30–83)	Median 57 (30–87)	
Stage/ TNM	Tumor size: <1 cm 1–2 cm 2.1– 3 cm >3 cm Unknown LN negative LN positive Unknown	63 (21%) 172 (58%) 52 (17%) 9 (3%) 4 (1%) 204 (68%) 87 (29%) 9 (3%) Tumor size: n.r. T1 T2 No N1 N2 N3	100 (65%) 55 (36%) 108 (70%) 34 (22%) 11 (7%) 2 (1%) Tumor size: n.r. pT1a–c pT2 pT3 pNo pN1 pN2–3	24 (44.4%) 26 (48.2%) 4 (7.4%) 33 (61.1%) 16 (29.6%) 5 (9.3%)
Follow up (months)	Median 60.5 (range, 10–122)	Median 34 (max. 80)	Median 25 (range, 6–56)	
Lost to follow up	20 pts. excluded from analysis	1 pt.	n.r.	
Radiation dose	18 Gy to 20 Gy at the surface of the applicator, 5–7 Gy at 1 cm into the surrounding tissues	Single dose 20 Gy (mean +/-SD, 19.7+/- 1.5 Gy)	Boost dose 10 Gy	
Outcomes				
Efficacy				
Overall survival	n.r.	5 yr 87.0%	follow-up mean 25 mo 96.3%	
Disease-free survival	n.r.	5yr local (in-breast) relapse-free 98.5%	follow-up mean 25 mo local relapse free 98.2%	
Recurrence rate	5-year Kaplan Meier estimate for ipsilateral recurrence 1.73% (SE 0.77) 5-year Kaplan Meier tumor bed recurrence rate 1.04% (SE 0.59)	5yr 1.5%	follow-up mean 25 mo 1,8%	
Quality of life	n.r.	n.r.	n.r.	
Safety				
Toxicity	Acute toxicity reported in [12, 33, 34] No late toxicity data reported	late toxicity LENT-SOMA scale at 3 yrs (n=79)	acute and late toxicity (LENT/SOMA-Score)	

Wound infections/ Delayed wound healing	n.r.	n.a.		Due to hematoma/seroma	5 (9.2%)
Haematoseroma	n.r.	n.a.		hematoma requiring drainage	2 (3.7%)
Erythema	n.r.	n.a.		Seroma Grad III requiring drainage	3 (5.6%)
				grade I/II	38 (70.4%)
Fibrosis	n.r.	0 1 2 3	43% 22% 30% 5%	Grade I	14 (25.9%)
Pain	n.r.	0 1 2 3	80% 10% 9% 1%	Grade I	14 (25.9%)
Hyperpigmentation	n.r.	0 1 2	94% 5% 1%	Grade I/II	4 (7.4%)
Lymphedema	n.r.	0 1 2 3	93% 6% 0% 1%	Grade I/II	12 (22.2%)
Telangiectasia	n.r.	0 1	94% 6%	Grade I/II	3 (5.6%)
Retraction	n.r.	0 1	81% 19%	Grade I	4 (7.4%)
Results	EORTC study [9]: 5-year recurrence in boosted patients 4.3%; START-B [35]: 2.8%. 5-year recurrence in TARGIT group: 1.73%;	5-year recurrence in boosted patients 1,5%; late toxicity: 5% fibrosis Grade 3 after 3 y, 1pt. secondary mastectomy due to fibrosis		2y recurrence in boosted patients 1,8%. No grade III/IV toxicity. Mild erythema in 70.4%, hyper-pigmentation in 7.4%, telangiectasia in 5.6%, fibrosis in 25.9%	
Comments	TARGIT as boost dose is included in several national guidelines as an option. Targit boost might be superior to conventional external beam boost, Targit Boost trial (RCT) is launched.	Potential disadvantages of IORT boost: lack of final histopathologic report due to uncertainty regarding the definition of the resection margin. High single doses: increased risk of chronic toxicity.		Potential disadvantages of IORT boost: lack of final histopathologic report, re-resection in 7 (13%) cases. 1 local relapse, data only from short follow-up 25 mo	

*Follow up study of Vaidya JS 2006 [18]

n.r. = not reported

n.a. = not applicable

Tabelle 2.4-4: IORT as replacement of whole breast radiation therapy: Results from randomised controlled trial

Author, Year, Reference		Vaidya 2010 [26]
Country		multicentre (28 centers in nine countries)
Conflicts of interest		None
Financing of the study		University College London Hospitals (UCLH)/UCL Comprehensive Biomedical Research Centre. Funding was provided by UCLH Charities, National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme, Ninewells Cancer Campaign, National Health and Medical Research Council, and German Federal Ministry of Education and Research
Aim of the study		Comparison of targeted intraoperative radiotherapy with the conventional policy of whole breast external beam radiotherapy
Study design		prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial / TARGIT A
Inclusion criteria		Women with early breast cancer, suitable for wide local excision for invasive ductal carcinoma, unifocal on conventional examination and imaging; age ≥ 45 years; tumour size preferably smaller than 3.5 cm; no restrictions for grade and nodal status.
Exclusion criteria		Preoperative diagnosis of lobular carcinoma
IORT device		Intrabeam; Carl Zeiss
Study time	Intervention (targeted intraoperative radiotherapy)	March 2000 - May 2010
	Control group (external beam radiotherapy*)	March 2000 - May 2010
Included patients	Intervention	1113 pts (854 IORT only, 142 IORT+RT)
	Control group	1119 pts
Age (yrs)	Intervention	<45 17/1113(2%) 45-54 212/1113(19%) 55-64 443/1113(40%) 65-74 355/1113(32%) >74 86/1113(8%) median 63(IQR 57-69)
	Control group	<45 10/1119(1%) 45-54 167/1119(15%) 55-64 464/1119(41%) 65-74 381/1119(34%) >74 97/1119(9%)
Tumor type	Intervention	Invasive ductal carcinoma 1012/1070 (95%) Invasive lobular carcinoma 47/1070 (4%) Mixed 32/1070 (3%) Unknown 43/1113 (4%)
	Control group	Invasive ductal carcinoma 1018/1079 (94%) Invasive lobular carcinoma 45/1079 (4%) Mixed 35/1079 (3%) Unknown 40/1119 (4%)
Tumour size	Intervention	<1cm 381/1056 (36%); 1-2cm 531/1056 (50%); >2cm 144/1056 (14%); unknown 57/1113 (5%)
	Control group	<1cm 388/1061 (37%); 1-2cm 519/1061 (49%) ; >2cm 154/1061 (15%); unknown 58/1119 (5%)
Follow up	Intervention	median 2 yrs
	Control group	
Lost to follow up	Intervention	4 withdrawn 13 unknown
	Control group	11 withdrawn 17 unknown
Radiation dose	Intervention	20 Gy that attenuates to 5-7 Gy at 1 cm depth
	Control group	typically 40-56 Gy with or without a boost of 10-16 Gy

Outcomes			
Efficacy			
Overall survival	n.r.		
Disease-free survival	n.r.		
Local recurrence rate at 4 yrs	Intervention	6 (1.2% ; 0.53-2.71)	p = 0.41
	Control group	5 (0.95% ; 0.39-2.31)	
Distant recurrence	Intervention	axillary recurrences uncontrolled local recurrences at the time of death	4 1
	Control group	axillary recurrences uncontrolled local recurrences at the time of death	3 1
Quality of life	n.r.		
Safety			
Seroma needing more than three aspirations	Intervention	23 (2.1%)	p = 0.012
	Control group	9 (0.8%)	
Skin breakdown or delayed wound healing*	Intervention	31 (2.8%)	p = 0.155
	Control group	21 (1.9%)	
Infections needing intravenous antibiotics or surgical intervention	Intervention	20 (1.8%)	p = 0.292
	Control group	14 (1.3%)	
Hematoma needing surgical intervention	Intervention	11 (1.0%)	p = 0.338
	Control group	7 (0.6%)	
(RTOG)* toxicity grade of 3 or 4†	Intervention	6 (0.5%)	p = 0.002
	Control group	23 (2.1%)	
Major toxicity‡	Intervention	37 (3.3%)	p = 0.443
	Control group	44 (3.9%)	
Results	Local recurrence rate in the targeted intraoperative radiotherapy group not significantly different from external beam radiotherapy group (1.2% vs 0.95%, p=0.41 at 4 yrs)		
Comments	Rates of overall complications and major complications similar in the targeted intraoperative radiotherapy and external beam radiotherapy groups. Higher risk of seroma needing aspiration in targeted intraoperative radiotherapy than in external beam radiotherapy. Targeted intraoperative radiotherapy non-inferior in terms of efficacy to control local recurrence in 4yrs (period at maximum hazard for such events).		

† No patient had grade 4 toxicity

‡ Defined as skin breakdown or delayed wound healing and RTOG toxicity grade of 3 or 4

*RTOG=Radiation Therapy Oncology Group

Tabelle 2.4-5: IORT as replacement of whole breast radiation therapy: Results from non comparative studies

Author, Year, Reference	Veronesi 2010 [30]	Sawaki 2011 [29]	Kimble 2011 [31, 32]
Country	Italy	Japan	USA
Conflicts of interest	Unclear	None	None
Financing of the study	Supported by American-Italian Cancer Foundation, New York, Jacqueline Seroussi Foundation, Tel Aviv		Supported by UNC/Lineberger Comprehensive Cancer Center, Sisko, Rodney and Ruth James Foundation
Aim of the study	Intraoperative radiotherapy in a single session during breast conserving surgery, a study on 1,822 cases treated with electrons	Phase I/II study of intraoperative radiotherapy for early breast cancer	Local Control following Single-Dose Intraoperative Radiotherapy
Study design	Non comparative study	Non comparative study	Non comparative study
Inclusion criteria	Unicentric primary carcinoma, < 2.5 cm	T < 2.5cm, age > 50 yrs, surgical margin > 1cm, intraoperative pathologically free margins, sentinel node neg.	Pts. > 48yrs, invasive ductal cancers <3 cm, clinically negative lymph nodes
Exclusion criteria	Not considered in this report: 651 pts part of a RCT, 319 previous cancer event	Contraindications to radiation, past radiation therapy for the same breast or chest, extensive intraductal component, tumor located in the axillary tail of breast	Multicentric disease, bilateral breast cancer, contraindications to BCT, skin or chest wall involvement, ductal carcinoma in situ, invasive lobular carcinoma, or who had received neoadjuvant chemotherapy or previous irradiation to the involved breast
IORT device	Intraoperative radiotherapy with electrons (ELIOT), 2 mobile linear accelerators Novac7 (Hitesys Srl, Latina, Italy), Liac (Info&Tech, Roma, Italy)	Mobetron (electron beam radiation)	Mobetron
Study time	January 2000 - December 2008	Phase I Dec 2007 - September 2008 Phase II Oct 2008 - April 2010	March 2003 - July 2007
Included patients	1822	38 (6 excluded from analysis)	71 (53 IORT alone)
Age (yrs)	Mean 58 (range 33-83) <50 368 (20.2%) 50-59 665 (36.5%) 60+ 789 (43.3%)	Mean 65.1 (range 55-80)	Mean 64.8 (48-92)
Stage/ TNM	Median tumor size 1.3cm (0.01-5.5) < 0.5 cm 108 (5.9%) 0.5-1.0 cm 503 (27.6%) 1.0-2.0 cm 938 (51.5%) 2.0-5.0 cm 261 (14.3%) >5.0 cm 3 (0.2%) Not evaluable 9 (0.5%) Ductal carcinoma 1426 (78.3%) Lobular carcinoma 202 (11.1%) Others 194 (10.6%)	Median tumor size n.r. Tis 3 (9.4%) ≤ 5mm 2 (6.3%) >5mm≤10mm 16 (50%) >10mm≤ 20mm 10 (31.3%) ≥ 20mm 1 (3.1%) Ductal carcinoma in situ 3 (9.4%) Invasive ductal carcinoma 28 (87.5%) Mucinous carcinoma 1 (3.1%)	Median tumor size 1.2 cm (0.5-2.4) cT1a 2 (2.8%) cT1b 18 (25%) cT1c 35 (49%) cT2 (<3 cm) 16 (23%) cNo 71 (100%)
Follow up	36.1 mo (1-122 mo)	26.0 mo (range 11.0 - 39.5)	Median 3.5 yrs (range 0.24-6.1)
Lost to follow up	60	n.r.	n.r.
Radiation dose	2 pts 16 Gy 6 pts 17 Gy 7 pts 18 Gy 7 pts 19 Gy (as part of the initial dose-finding study) 1,800 pts 21 Gy	Phase I: 3 pts 19, 3 pts 20, 3 pts 21 Gy Phase II 21 Gy	15 Gy
Outcomes			
Efficacy			
Overall survival	10 yr estimate 89.7% (95% CI 85.6-93.7)	n.r.	3 yr 98%
Disease-free survival	10 yr estimate 94.6% (95% CI 91.8-97.3)	Follow up 26.0 mo (range 11.0 - 39.5)	Actuarial 3-yr 92% (95% CI 82-98%)
Lokal recurrence rate	True local recurrence 42 (2.3%) Ipsilateral breast cancer 24 (1.3%) Distant metastasis 26 (1.4%) Regional metastasis 18 (1.0%)	No local recurrence	3 yr 8% (95% CI 2-18%)
Distant recurrence rate		No distant recurrence	n.r.
Quality of life	n.r.	n.r.	n.r.
Cosmetic results	n.r.	n.r.	1 yr follow-up n= 56 Excellent 33 (59%) Good 12 (21%) Fair 10 (18%) Poor 1 (2%)

Safety			
Wound infections/ Delayed wound healing	Postoperative infection	24 (1.3%)	Infection in musculoskeletal soft tissue Level II 20 Gy (n=3) Grade 1 2 (66.7%) Level III 21 Gy (n=26) Grade 1 4 (15.4%) Soft tissue necrosis Level III 21 Gy (n=26) Grade 2 3 (11.5%) 0 (0%)
Fibrosis/Induration/Sclerosis	Mild fibrosis Severe fibrosis	32 (1.8%) 2 (0.1%)	Level I 19 Gy (n=3) Grade 1 2 (66.7%) Grade 2 1 (33.3%) Level II 20 Gy (n=3) Grade 1 3 (100%) Level III 21 Gy (n=26) Grade 1 23 (88.5%) Grade 2 2 (7.7%) RTOG/EORTC (n=32) Grade 1 16 (50%) Grade 2 1 (3.1%) n.r.
Haematoseroma	Hematoma Seroma	101 (5.5%) 235 (12.9%)	Level II 20 Gy (n=3) Grade 1 2 (66.7%) Level III 21 Gy (n=26) Grade 1 9 (34.6%) hematoma Grade 1 3 (4.2%)
Pain		13 (0.7%)	Level I 19 Gy (n=3) Grade 1 2 (66.7%) Level II 20 Gy (n=3) Grade 1 3 (100%) Level III 21 Gy (n=26) Grade 1 22 (84.6%) Grade 2 1 (1.4%)
Erythema	Liponecrosis (localised collection of brown fluid with skin erythema) 78 (4.2%)		n.a.
Mastitis	n.r.		n.a.
Edema	24 (1.3%)		n.a.
Telangiectasia	n.r.		n.a.
Hyperpigmentation	n.r.		n.a.
Results	No side effect in 1434pts (78.7%) median time of appearance for local recurrences 29.2 mo (range 10.0–92.5)		No Grade 3 or 4 toxicities, no serious adverse events related to the IORT. Grade 1 or 2 toxicity in 4/71 (5.6%) pts (95% CI: 2–14%) Local tumor recurrences in 4 of 53 pts undergoing IORT alone, in 0 of 11 undergoing IORT plus WBRT
Comments	mean follow-up is relatively short		53 pts. IORT, 11 pts. IORT + WBRT, 7 pts. Mastectomy * Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) cosmetic rating scale Excellent = perfect symmetry, no visible distortion or skin change; Good = slight skin distortion, retraction, or edema, any visible telangiectasia or mild hyperpigmentation; Fair = moderate distortion of the nipple or breast symmetry, moderate hyperpigmentation, or prominent skin retraction, edema, or telangiectasia; Poor = marked distortion, edema, fibrosis, or severe hyperpigmentation.
	RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Scheme		longer follow up needed for late side effects and recurrences Early Toxicity: Common terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v3.0) RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Scheme for subcutaneous tissue

n.r. = not reported

n.a. = not applicable

Tabelle 2.4-6: IORT as replacement of whole breast radiation therapy: Results from non comparative studies (cont)

Author, Year, Reference	Elliott 2011 [27]	Lemanski 2010 [28]
Country	USA	France
Conflicts of interest	None	None
Financing of the study	Supported by Sallie Astor Bundine Breast Foundation	Not mentioned
Aim of the study	Accelerated partial breast irradiation - initial experience with the Intrabeam System	Phase II trial evaluating IORT delivered to the tumor bed as the exclusive adjuvant RT
Study design	Non comparative study	Non comparative study
Inclusion criteria	Postmenopausal women; invasive ductal carcinoma < 3,5cm	Age of ≥ 65 yrs, T1NoMo invasive unifocal ductal carcinoma
Exclusion criteria	Multicentric and systemic disease	Metastatic disease
IORT device	Intrabeam Carl Zeiss	linear accelerator (Saturne 43, Varian, France)
Study time	October 2004 - July 2008	November 2004 - November 2007
Included patients	67	42
Age (yrs)	60 (10 pts. < 50; 57 pts. > 50)	72 (range, 66–80)
	Median tumor size 1,2 cm	
	T1 50 (75%)	Median tumor size 10 mm
	T2 10 (15%)	
	Positive nodes 6 (9%)	<10 mm 22 pts(52%)
	Negative nodes 55 (82%)	10-20 mm 20 pts(48%)
Stage/ TNM		
Follow up	Median 28.2 mo	30 mo (range, 12–49 mo)
Lost to follow up	n.r.	n.r.
Radiation dose	5 Gy at 10mm from the surface of applicator (same dose as in TARGIT trial)	21 Gy
Outcomes		
Efficacy		
Overall survival	n.r.	follow up 30mo 100%
Disease-free survival	follow up 28.2 mo 97%	follow up 30mo 95.2%
Recurrence rate	follow up 28.2 mo 0 (0%)	follow up 30mo 2 (4.8%)
Distant recurrence	follow up 28.2 mo 2 (3%)	n.r.
Quality of life	n.r.	Pretreatment quality-of-life scores were maximal, and no significant decrease was observed during follow-up.
Cosmetic results	Harvard criteria Excellent and good 57 (85%) Fair to poor 10 (15%)	At 6 mo good to excellent
Safety		
Wound infections/ Delayed wound healing	n.r.	Acute wound complications 3 (7.1%) delayed wound healing 1 (2.4%)
Fibrosis/Induration/Sclerosis	Severe fibrosis/fat necrosis (1.5%) 1	Grade 2 subcutaneous fibrosis 4 (9.5%)
Haematoseroma	Postop seroma 67 (100%) Seroma requiring aspiration 17 (25%) Seroma requiring excision 1 (1.5%)	Hematoma 5 (12%)
Pain	n.r.	Moderate local pain 6 (14%)
Erythema	n.r.	n.r.
Mastitis	n.r.	n.r.
Edema	n.r.	n.r.
Telangiectasia	2 (3%)	0 (0%)
Hyperpigmentation	1 (1.5%)	n.r.
Results	Follow up not long enough to assess the efficacy of the Intrabeam IORT in preventing local recurrence; 1 pt. died of metastatic disease without local recurrence	Among 42 pts, 36 procedures were assessable, 35 were measured as acceptable according to the primary endpoint QI (97%). The median measured dose was 23 Gy (range, 19.6–26.5 Gy), with a high concordance with the prescribed dose (21 Gy at the 90% isodose, corresponding to 23 Gy at the 100% level)

Comments	52 pts. BCS+IORT, 4 pts. mastectomy, 11 pts. IORT + total breast irradiation	2 pts mastectomy, no grade 3 or greater side effects were observed
		Cosmetic evaluation using common toxicity criteria version 3.0 scale IORT reproducibility using the quality index (QI= 100 x [measured dose - prescribed dose] /measured dose)

2.5 Wirksamkeit

In den Tabellen 2.4-1 bis 2.4-6 sind die Studiencharakteristika und Ergebnisse dargestellt¹.

**Einschlusskriterien
(früher Brustkrebs,
Stadium I und II)**

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl der Patientinnen in den einzelnen Studien sind in Tabellen 2.4-1 bis 2.4-6 angeführt. Die empfohlenen Einschlusskriterien (früher Brustkrebs, Stadium I und II) wurden weitgehend eingehalten, alle Patientinnen mussten für eine brusterhaltende Operation geeignet sein.

**durchschnittliches Alter:
60-64 Jahre**

Das durchschnittliche Alter der in den Studien inkludierten Patientinnen für die 1. Fragestellung lag bei 60 Jahren, bei einer großen Bandbreite von 30 bis 87 Jahren, für die 2. Fragestellung bei 64 Jahren mit einer Bandbreite von 33 bis 92 Jahren.

2.5.1 IORT als Boostbestrahlung mit nachfolgender Homogenbestrahlung

**919 Patientinnen mit
IORT behandelt**

**kein RCT zur
Wirksamkeit**

Beobachtungsstudien:

Insgesamt wurden 919 Patientinnen mit IORT und nachfolgender Homogenbestrahlung behandelt. Bis auf eine kontrollierte, nicht randomisierte Studie [25], die jedoch nur Aussagen zur Häufigkeit klinisch tastbarer Serome sowie computertomografisch nachweisbarer Serome macht, jedoch keine Daten zur Wirksamkeit berichtet, konnten nur nicht kontrollierte Studien identifiziert werden. Wie bereits in der systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2009 berichtet, hat die seit 1999 laufende randomisierte kontrollierte Studie [14] bisher keine Studienergebnisse publiziert.

¹ Eine Zusammenstellung der Publikationen, die inkludiert wurden, sowie jenen, die ausgeschlossen wurden (unter Angabe des Ausschlussgrundes) findet sich im Anhang.

In 2 der 3 Studien wird die 5 Jahres-Gesamtüberlebensrate mit 87,0% [24] bzw. 91,3% [20] angegeben. In 3 [20, 23, 24] der 5 nicht kontrollierten Studien mit einem medianen Follow up von 34 bis 60 Monaten beträgt die berichtete 5 Jahres-Lokalrezidivrate 1,7%, 1,5% bzw. 3%. In insgesamt 4 Studien wird das krankheitsfreie Überleben berichtet, das 2 Jahres Überleben wird mit 98.2% bis 100% angegeben, das 5 Jahres Überleben mit 81.0% bis 98.5%. Zur Lebensqualität liegt keine Evidenz vor.

Anhand der vorliegenden Studien lässt sich, wie bereits 2009, keine zuverlässige Aussage zur Wirksamkeit treffen, da keine Vergleichsgruppen vorliegen, eine Über- oder Unterschätzung der wahren Wirkung der Intervention ist nicht auszuschließen. Werden als Benchmark für die Wirksamkeit zwei große randomisierte kontrollierte Studien zur Boostbestrahlung, die EORTC Studie [9] und die START-B Studie [35] herangezogen, sind die Lokalrezidivraten der drei nicht kontrollierten Studien vergleichbar mit der EORTC Studie und der START-B Studie, die eine 5-Jahres Lokalrezidivrate der Boostbestrahlung von 4,3% bzw. von 2,8% berichten.

Unter Berücksichtigung der methodischen Einschränkung könnte eine vergleichbare Wirksamkeit von IORT als Boost bezüglich der lokalen Kontrolle wie bei einer perkutanen Boostbestrahlung gegeben sein. Ob eine tatsächliche Überlegenheit oder eine Nicht - Unterlegenheit der IORT Boostbestrahlung besteht, kann aber nur anhand einer randomisierten kontrollierten Studie bestätigt werden.

**5 Jahres-
Lokalrezidivrate :**
1,5% bis 3%

**5 Jahres-
Gesamtüberlebensrate**
87.0% bzw. 91.3%

**Benchmark EORTC und
START-B: 5-Jahres
Rezidivrate**
4,3% bzw. 2,8%

**keine zuverlässige
Aussage zur
Wirksamkeit ohne
Randomisierung, aber
Trend: vergleichbare
Wirkung**

2.5.2 IORT als Ersatz der Ganzbrustbestrahlung (Teilbrustbestrahlung)

Zur Beantwortung dieser Fragestellung liegt eine randomisierte kontrollierte Studie (2.232 Patientinnen, davon 1.113 mit IORT behandelt) - TARGIT A [26] - vor, die die Nicht-Unterlegenheit der Teilbrustbestrahlung gegenüber einer konventionellen Bestrahlung der gesamten verbliebenen Brust untersuchte. Die Teilbrustbestrahlung erfolgte mit 20 Gy Röntgenweichstrahlen (niederenergetische 50 kV Röntgenstrahlen), die Ganzbrustbestrahlung mit 40–56 Gy mit oder ohne Boost mit 10–16 Gy. Die vordefinierte Festlegung der Nicht-Unterlegenheitsgrenze betrug 2,5%. Das bedeutet, dass eine absolute Differenz der Lokalrezidivrate, dem primären Endpunkt, von nicht mehr als 2,5% zwischen den Studienarmen als „akzeptabel“ bzw. in der Wirksamkeit der Kontrollintervention als nicht unterlegen angesehen wird. In der Interventionsgruppe erhielten 854 Patientinnen (86%) eine Teilbrustbestrahlung, 142 (14%) hatten eine Kombination aus Teilbrustbestrahlung und Ganzbrustbestrahlung, in der Kontrollgruppe mit Ganzbrustbestrahlung (40–56 Gy ± Boost 10–16 Gy) waren 1.025 Patientinnen. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 2 Jahre. Die geschätzte 4 Jahres Lokalrezidivrate war in der IORT Gruppe mit 1,2% nicht signifikant unterschiedlich gegenüber 0,95% in der Kontrollgruppe. Die Inklusionskriterien für die Studie waren ein Alter über 45 Jahren, mit frühem Brustkrebs und eine Tumorgröße unter 3,5cm. Obwohl es keine restriktiven Vorgaben hinsichtlich Lymphknotenstatus und Tumor Grading gab, hatten 82% in der IORT Gruppe bzw. 84% in der Kontrollgruppe negative Lymphknoten und nur in 15% bestand ein G3 Tumor.

**1.113 mit alleiniger IORT
in RCT behandelt
(TARGIT A, unabhängig/
öffentlich finanziert)**

**Untersuchung von
Nicht-Unterlegenheit:
bei <2,5% Unterschied
angesetzt**

**(geschätzte) 4 Jahres-
Lokalrezidivrate :**
1,2% vs. 0,95%

**2.016 mit alleiniger
IORT in
Beobachtungsstudien**
**3 Jahres-
Lokalrezidivrate :
3,6% (ELIOT-Studie)
resp. 7,5%**

2.016 Patientinnen wurden in Studien ohne Kontrollgruppe behandelt. Die 5 (resp. 6²) nicht kontrollierten Studien [27, 28, 29, 30, 31, 32] berichten ebenfalls über das Auftreten von Lokalrezidiven, aber nur 2 Studien [30,32] mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von mehr als 3 Jahren. Die Studie von Veronesi [30] berichtet über 1.822 Patientinnen, die nach dem ELIOT Konzept behandelt wurden, außerhalb der randomisierten Studie, die noch nicht publiziert wurde. Die intraoperative Bestrahlung erfolgte mit Elektronen als Einzeldosis mit 21 Gy. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren beträgt die Lokalrezidivrate insgesamt 3,6%, von denen 2/3 („true local recurrence“) im Indexquadranten und 1/3 („ipsilateral breast cancer“) außerhalb des Indexquadranten aufgetreten sind. In der oben genannten TARGIT Studie wird keine diesbezügliche Information berichtet.

**Patientinnen mit
günstigem Risikoprofil:**
**kleine Tumore,
negative Lymphknoten
und positive
Hormonrezeptoren**
**ABER: in ELIOT:
Subgruppe von unter
50-jährigen hat 7%
Lokalrezidivrate nach 3
Jahren vs. 2,75% der
über 50 jährigen**

In beiden Studien - TARGIT A und ELIOT - [26,30] waren Patientinnen mit einem relativ niedrigen Risikoprofil inkludiert, d.h. überwiegend kleine Tumore (TARGIT A: 86%, ELIOT: 85% bis 2 cm), negative Lymphknoten und positive Hormonrezeptoren. Die prognostischen Kriterien waren mit etwas mehr G3 Tumoren und mehr positiven Lymphknoten in der ELIOT Studie tendenziell aber ungünstiger. Beide Studien haben auch Frauen unter 50 Jahren eingeschlossen, in der ELIOT Studie 20,2%, in der TARGIT Studie auch eine kleine Anzahl (2%) unter 45-Jährige. Frauen in der ELIOT Studie waren jünger als in der TARGIT Studie mit 58 Jahren vs. 63 Jahren. In der Subgruppe der 368 Patientinnen unter 50 Jahren in der ELIOT Studie beträgt die Lokalrezidivrate insgesamt 7% nach 3 Jahren und liegt damit deutlich höher als in der Gruppe der über 50-Jährigen mit 2,8%. Dies steht in Einklang mit anderen Publikationen, die das Alter als einen wichtigen prädiktiven Faktor für das Auftreten von Lokalrezidiven sehen [8]. In [32] mit einer sehr kleinen Studienpopulation, wird eine 3 Jahres Lokalrezidivrate von 8% (95% CI 2%, 18%) angegeben.

**ELIOT:
5 Jahresüberleben
97,4%,
geschätztes 10 Jahres-
Gesamtüberlebens-rate
89,7%**

Die ELIOT Studie [30] berichtet ein 5 Jahres Gesamtüberleben von 97,4%, und ein geschätztes 10 Jahres Gesamtüberleben von 89,7%. In den restlichen Studien liegen aufgrund der kurzen Follow-ups keine Daten zum Gesamtüberleben über 3 Jahre vor.

Das krankheitsfreie Überleben wird bei einer medianen Nachbeobachtungszeit zwischen 26 und 30 Monaten mit 100%, 97% und 95,2%, angegeben [27, 28, 29], das 3 Jahres krankheitsfreie Überleben [32] liegt in einer Studie bei 92%.

Nur in einer Studie[28] wurde die Lebensqualität erhoben, in der medianen Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten ist es zu keiner signifikanten Änderung der erhobenen Lebensqualitätsparameter gekommen.

² Wie bereits erwähnt, beinhalten 2 Studien dieselbe Studienpopulation und werden daher als 1 Studie ausgewertet.

2.6 Sicherheit und Mortalität

In keiner der Studien wird die perioperative Mortalität innerhalb von 30 Tagen berichtet.

2.6.1 IORT als Boostbestrahlung mit nachfolgender Homogenbestrahlung

In der Fragestellung zu IORT als Boost gefolgt von Homogenbestrahlung werden in 4 der 5 nicht kontrollierten Studien [20, 21, 22, 24] Angaben zu postoperativen Komplikationen und/oder unerwünschten Ereignissen nach Strahlentherapie gemacht.

Wundinfektionen und /oder verzögerte Wundheilung sind mit einer Häufigkeit bis 10% aufgetreten. In der einzig kontrollierten Studie [25] wird das Auftreten von Seromen, sowohl klinisch als auch computertomografisch nachweisbar, nach brusterhaltender Therapie mit (Interventionsgruppe) bzw. ohne (Kontrollgruppe) intraoperativer Boostbestrahlung untersucht. Computertomografisch findet sich ein häufigeres Auftreten von Seromen und auch ein signifikant größeres Volumen in der Interventionsgruppe als in der Kontrollgruppe, allerdings geht IORT als Boost nicht mit einer erhöhten Rate an palpablen Seromen und solchen, die eine Intervention (Punktion) benötigen, einher. Die Rate der klinisch relevanten Serome beträgt 4% in der IORT Gruppe gegenüber 11% in der Kontrollgruppe.

Eine Fibrose bzw. Sklerose geringen Grades (Grad 1-2) wird in 17 bis 35% angegeben, während eine höhergradige Fibrose (Grad 3) des Tumorbettes oder der gesamten Brust in bis 5% der Fälle aufgetreten ist. In der Studie von [20] war aufgrund einer diffusen Fibrose Grad 3 eine sekundäre Mastektomie erforderlich.

postoperative Komplikationen und/oder unerwünschten Ereignissen nach IORT als Boost:

verzögerte Wundheilung bis 10%

klinisch relevante Serome 4%

Fibrose (Grad 1-2) bis zu 35%

höhergradige Fibrose (Grad 3) bis 5%

2.6.2 IORT als Ersatz der Ganzbrustbestrahlung (Teilbrustbestrahlung)

In der Fragestellung zu IORT als Ersatz der Ganzbrustbestrahlung werden in der randomisierten kontrollierten Studie [26] und in 5 [27, 28, 29, 30, 32] nicht kontrollierten Studien Angaben zu postoperativen Komplikationen und/oder unerwünschten Ereignissen nach Strahlentherapie gemacht.

Wundinfektionen und /oder verzögerte Wundheilung sind mit einer Häufigkeit bis 11,5% aufgetreten, Serome mit der Notwendigkeit einer Punktion in einer Studie [29] bei 25% der Fälle. Serome, mit der Notwendigkeit von mehr als 3 Punktionen sind mit 2,1% in der IORT Gruppe statistisch signifikant häufiger aufgetreten als in der Kontrollgruppe (0,8%). Eine Fibrose bzw. Sklerose geringen Grades wird in bis zu 9,5% angegeben, eine höhergradige Fibrose in bis zu 1,5%. Strahlentherapie assoziierte Komplikationen (RTOG) Grad 3 oder 4 sind mit 0,5% in der IORT Gruppe signifikant seltener aufgetreten als in der Kontrollgruppe (2,1%).

postoperative Komplikationen und/oder unerwünschten Ereignissen nach IORT als Ersatz:

verzögerte Wundheilung bis 11,5%

klinisch relevante Serome bis 25%

geringe Fibrose bis 9,5%, höhergradige Fibrose bis 1,5%

2.7 Qualität der Evidenz

Qualität der Evidenz nach GRADE

Zur Beurteilung der Qualität der Evidenz wird das Schema der GRADE Working Group verwendet (siehe [43]). GRADE benutzt folgende Klassifizierungen und Definitionen, um die Qualität 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 vorliegende Fragestellung ist in den Tabellen 2.7-1 und 2.7-2 dargestellt. Insgesamt ist die Evidenzstärke für die Wirksamkeit und Sicherheit der IORT als Boost bei Patientinnen mit frühem Brustkrebs und brusterhaltender Operation sehr niedrig, für die Wirksamkeit (Lokalrezidivrate) und die Sicherheit der IORT als Teilbrustbestrahlung nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren hoch.

Tabelle 2.7-1: Evidence profile: efficacy and safety of IORT as boost followed by whole breast radiotherapy

Anzahl der Studien/ Patienten	Design	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Direktheit	Größe des Effektes	andere modifizierende Faktoren*	Stärke der Gesamtheit der Evidenz
Wirksamkeit							
Outcome: Lokalrezidivrate (median 2 - 5 Jahre)							
4/704	unkontrollierte prospektive Studien	eingeschränkt, keine Kontrollgruppen	ja	ja	5 yr: 1.5% bis 3% 2yr: 1.8%	unterschiedliche Beobach- tungszeiträume	sehr niedrig
Outcome: krankheitsfreies Überleben (median 2 - 5 Jahre)							
4/704	unkontrollierte prospektive Studien	eingeschränkt, keine Kontrollgruppen	ja	ja	5yr: 81.0% bis 98.5% 2yr: 98.2% bis 100%	unterschiedliche Beobach- tungszeiträume	sehr niedrig
Outcome: Gesamtüberleben (median 2 - 5 Jahre)							
3/405	unkontrollierte prospektive Studien	eingeschränkt, keine Kontrollgruppen	ja	ja	5yr: 87.0% bis 91.3% 2yr: 96.3%	unterschiedliche Beobach- tungszeiträume	sehr niedrig
Outcome: Lebensqualität							
Keine Evidenz							
Sicherheit							
Outcome: Komplikationsraten (akut)							
1/175	1 nicht randomisierte kontrollierte Studien	eingeschränkt; unterschiedliches Intervall zw. BET und CT	ja	ja	Serom (CT) 81% vs 52% Serom (klinisch, Punktion erforderlich) 4% vs 11%	keine	niedrig
2/112	unkontrollierte prospektive Studien	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	Hämatoserom (Punktion erforderlich) 2% bis 9% acute radiation toxicity (Erythem, Schmerzen) Grade 3,4: 0% bis 10% Erythem Grad 1,2: 70% bis 88% Schmerz Grad 1,2: 26% bis 90%	akute Radiotoxizität Beurteilung anhand Common Toxicity Criteria version 2.0 bzw. CTCAE v3.0:	sehr niedrig
Outcome: Komplikationsraten (spät)							
3/405	unkontrollierte prospektive Studien	eingeschränkt; zur Beurteilung der Spättoxizität nicht gesamte Studienpopulation inkludiert	ja	ja	LENT/SOMA-Score Fibrose Grad 3: 0% bis 5% Fibrose Grad 2: 30% bis 35% Fibrose Grad 1: 17% bis 30% Schmerz Grad 1: 10% bis 26% Schmerz Grad 2: 7% bis 9%	unterschiedliche Beobach- tungszeiträume	sehr niedrig
Outcome: perioperative Mortalität							
Keine Evidenz							

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

Tabelle 2.7-2: Evidence profile: efficacy and safety of IORT as replacement of whole breast radiotherapy

Anzahl der Studien/ Patienten	Design	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Direktheit	Größe des Effektes	andere modifizierende Faktoren*	Stärke der Gesamtheit der Evidenz
Wirksamkeit							
Outcome: Lokalrezidivrate (median 2,1 -4,5 Jahre)							
1/2232	RCT	gut	ja	ja	1.2% vs 0.95% (4yrs estimate)	keine	hoch
5/2034	unkontrollierte prospektive Studie	eingeschränkt, Kontrollgruppen	keine ja	ja	0% bis 7.5%	unterschiedliche Beobachtungszeiträume	sehr niedrig
Outcome: krankheitsfreies Überleben (10 Jahre)							
1/1822	unkontrollierte prospektive Studie	eingeschränkt, Kontrollgruppe	keine ja	ja	94.6% (95% CI 91.8, 97.3)	keine	sehr niedrig
Outcome: Gesamtüberleben (median 1,6 – 11,2 Jahre)							
1/1822	unkontrollierte prospektive Studie	eingeschränkt, Kontrollgruppe	keine ja	ja	89.7% (95% CI 85.6, 93.7)	keine	sehr niedrig
Outcome: Lebensqualität							
Keine Evidenz							
Sicherheit							
Outcome: Komplikationsraten (akut)							
1/2232	RCT	gut	ja	ja	Serom (> 3 Punktionen) 2.1% vs 0.8% RTOG toxicity grade 3, 4 0.5% vs 2.1%	keine	hoch
1/67	unkontrollierte prospektive Studie	eingeschränkt, Kontrollgruppe	keine ja	ja	Serom (3 Punktionen) 25% Serom (Excision) 1,5%	keine	sehr niedrig
3/1836	unkontrollierte prospektive Studie	eingeschränkt, Kontrollgruppe	keine ja	ja	Wundheilungsstörung/Infektion 1.3% bis 11,5%	keine	sehr niedrig
Outcome: Komplikationsraten (spät)							
3/1897	unkontrollierte prospektive Studie	eingeschränkt, Kontrollgruppe	keine ja	ja	leichte Fibrose: 1.8% bis 9.5% schwere Fibrose: 0,1% bis 1,5%	keine	sehr niedrig
Outcome: perioperative Mortalität							
Keine Evidenz							

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

2.8 Diskussion

2.8.1 IORT als Boostbestrahlung kombiniert mit externer Ganzbrustbestrahlung (whole breast irradiation/ WBI)

Die Strahlentherapie der gesamten Brust sowie eine anschließende perkutane Boostbestrahlung des Tumorbettes ist Standardtherapie nach brusterhaltender Operation. Eine lokale Dosisaufsättigung (Boost-Bestrahlung) des Tumorbettes senkt die lokale Rezidivrate in der Brust in allen Altersgruppen, ohne dadurch einen Überlebensvorteil zu bewirken [8, 9]. Allerdings wird für die Boostbestrahlung auch ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen berichtet [9, 36]. Es zeigte sich ein Anstieg moderater bis schwerer Fibrosen von 10% nach 3 Jahren ohne Boostbestrahlung auf ca. 25% nach Boostbestrahlung. Die Rate erhöhte sich auf ca. 30% nach 10 Jahren Nachbeobachtungszeit [9].

Die Boost-Techniken (Elektronen vs. Röntgenstrahlen vs. interstitieller Brachytherapy) hatten in einer randomisierten kontrollierten Studie [17] mit einem medianen Follow-up von 5,1 Jahren keinen nennenswerten Einfluss auf die Rate der Fibrosen, die Boostdosis betrug 16 Gy, für den interstitiellen Boost 15 Gy, wobei 63% eine fraktionierte externe Boostbestrahlung mit schnellen Elektronen, 29% eine fraktionierte Boostbestrahlung mit Photonen und 9% mit interstitieller Brachytherapie (Iridium) erhielten.

Im Rahmen der IORT Boost-Bestrahlung, die nicht perkutan, sondern während der Operation direkt auf das Tumorbett appliziert wird, kommt es zu einer geringeren Strahlendosis an der Haut und dem Tumorbett benachbartem Brustgewebe. Dies führte zur Hypothese einer geringeren Nebenwirkungsrate sowie eines günstigeren kosmetischen Ergebnisses bei gleicher oder sogar verbesserter lokaler Tumorkontrolle. Diese Hypothese soll in der geplanten randomisierten kontrollierten Studie TARGIT-Boost Trial untersucht werden [23].

Vergleichende Studien von IORT vs. externer Boostbestrahlung liegen zu dieser Fragestellung bisher nur sehr eingeschränkt vor. Die Mehrzahl der Studien sind prospektive nicht kontrollierte Studien ohne entsprechende Vergleichsgruppe. Nur 4 Studien [11, 12, 13, 25] haben eine Vergleichsgruppe (nicht randomisiert), 2 dieser Studien [11, 13] berichten Daten zur Lokalrezidivrate, 1 Studie [13] auch zum krankheitsfreien Überleben und Gesamtüberleben, 1 Studie [25] berichtet aber keine Daten zur Wirksamkeit. In der sequentiellen Studie von Reitsamer [13] wurde gezeigt, dass die Boostbestrahlung mit IORT (9 Gy Elektronen) und nachfolgender WBI im Vergleich zur WBI mit einer perkutanen Elektronen-Boostbestrahlung mit 12 Gy möglicherweise zu einer besseren lokalen Kontrolle führt. Wegen der methodischen Einschränkungen ist das nur als Hinweis zu werten, eine Bestätigung durch eine randomisierte Studie steht noch aus.

In dem (unveröffentlichten) Gutachten des MDS/medizinischen Diensts der Spitzenverbände vom April 2011 heisst es „die Gleichwertigkeit der Kombination aus Operation, IORT und WBI gegenüber dem bisherigen medizinischen Standard (Operation, WBI und perkutane Boostbestrahlung) ist bislang nicht durch randomisierte Phase III bewiesen. Wegen bislang nicht gesicherter Qualität und Wirtschaftlichkeit kann ein Einsatz der IORT zu Lasten der GKV außerhalb klinischer Studien zurzeit nicht befürwortet

perkutane Boostbestrahlung des Tumorbettes ist Standardtherapie

aber: ansteigende Inzidenz von Fibrosen,

10% nach 3 Jahren, 30% nach 10 Jahren

RCT: Vergleich von Boost-Techniken:

kein Unterschied bei Fibrosen

IORT: geringere Strahlendosis an der Haut

Hypothese für geplanten TARGIT- RCT

geringere Nebenwirkungen bei gleicher/verbesserter Tumorkontrolle

Bestätigung durch RCT ist jedenfalls notwendig

MDS/ BRD-Gutachten: erst Phase III Studie kann Gleichwertigkeit oder Überlegenheit belegen

werden“. In der ergänzenden Stellungnahme zum MDS-Gutachten vom Juni 2011 heisst es „Klinische Studien der Phase III.....sind zur Nutzenbewertung notwendig....Fallserien legen eine Gleichwertigkeit der IORT mit 50kV gegenüber anderen Methoden zur Boostbestrahlung nahe, reichen jedoch als Beleg für Gleichwertigkeit oder sogar Überlegenheit der IORT nicht aus.“

2.8.2 IORT als Ersatz der Ganzbrustbestrahlung (Teilbrustbestrahlung)

**Rationale für eine
Teilbrustbestrahlung:
Nähe der Lokalrezidive**

Die Rationale für eine Teilbrustbestrahlung liegt darin begründet, dass 90% der Lokalrezidive nach brusterhaltender Therapie in unmittelbarer Nähe zur ursprünglichen Primärtumorlokalisierung auftreten [38]. In einem gewissen Widerspruch dazu stehen Ergebnisse von histologischen Untersuchungen nach Mastektomie, die bei über 60% der Patientinnen neben dem Primärtumor weitere invasive Tumorherde fanden, 80% dieser multifokalen und multizentrischen Tumorherde befanden sich nicht innerhalb des Primärtumorquadranten. Diese Tumorherde dürften jedoch in Hinblick auf das Auftreten von Rezidiven keine klinisch relevante Bedeutung haben. Das führte zur Annahme, dass die lokale Strahlentherapie des Indexquadranten ausreichend sein könnte [34].

**TARGIT-A Studie geht
bei Nicht-
Unterlegenheitsgrenze
von max 2,5% Differenz
zur Berechnung der
Studiengröße von 5
Jahres Lokalrezidivrate
von 6% aus

Nicht-Unterlegenheit
nachgewiesen

frühe Komplikationen in
beiden Gruppen ähnlich**

Die im Jahr 2010 publizierte TARGIT-A Studie [26] ist eine randomisierte Nicht-Unterlegenheitsstudie Phase III, die Nicht-Unterlegenheitsgrenze wurde mit 2,5% vordefiniert. Das bedeutet, dass eine absolute Differenz der Lokalrezidivrate von nicht mehr als 2,5% zwischen den Studienarmen als ausreichend für den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit angesehen wird. Die Kalkulation der erforderlichen Studiengröße basierte auf der Annahme einer 5 Jahres Lokalrezidivrate von 6%, entsprechend den Literaturdaten, die 1999 zur Verfügung standen [1, 39]. Es wurde die Nicht-Unterlegenheit der Teilbrustbestrahlung gegenüber der konventionellen Ganzbrustbestrahlung gezeigt, die geschätzte 4 Jahres Lokalrezidivrate war in der IORT Gruppe mit 1,2% nicht signifikant unterschiedlich gegenüber 0,95% in der Kontrollgruppe. Die Rate der frühen Komplikationen war in beiden Gruppen ähnlich, Serome, die mehrere Punktionen erforderten, waren in der IORT Gruppe signifikant häufiger, während die Strahlenschäden (RTOG Grad 3 oder 4) in der Kontrollgruppe häufiger waren.

Die nicht kontrollierte Studie von Veronesi [30] berichtet über 1,822 Patientinnen, die nach dem ELIOT Konzept behandelt wurden: die intraoperative Bestrahlung erfolgte mit Elektronen als Einzeldosis mit 21 Gy. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren beträgt die Lokalrezidivrate insgesamt 3,6%.

**TARGIT und ELIOT
ELIOT-RCT nicht
publiziert**

In der TARGIT Studie wurde die Nicht-Unterlegenheit der intraoperativen Teilbrustbestrahlung mit 50 kV Röntgenstrahlen bei frühem Brustkrebs und einem vergleichsweise niedrigen Risikoprofil gegenüber einer Ganzbrustbestrahlung gezeigt. Die seit November 2000 laufende Phase III Studie, in der die IORT mit Elektronen (ELIOT) prospektiv gegen die postoperative fraktionierte Homogenbestrahlung nach brusterhaltender Operation untersucht wird [40], hat bisher keine Ergebnisse publiziert.

Bei der Interpretation der Studienergebnisse muss Folgendes berücksichtigt werden. Die mediane Nachbeobachtungszeit in der TARGIT Studie [26] mit 2 Jahren bzw. in der nicht kontrollierten Studie von Veronesi [30] mit 3 Jahren ist sehr kurz. Lokalrezidivraten und deren Einfluss auf das Überleben erfordern eine längere Nachbeobachtungszeit von zumindest 10 Jahren [3]. Es ist unbekannt, ob der zeitliche Verlauf und die Häufigkeit von Lokalrezidiven, von Rezidiven im und außerhalb des Indexquadranten, aus Daten nach Ganzbrustbestrahlung auf die Teilbrustbestrahlung übertragbar ist. Hinsichtlich der Langzeitwirkungen von IORT ist keine Aussage möglich, diese wurden bisher nicht berichtet. Vor allem hinsichtlich Spätfibrosen wären Langzeitdaten erforderlich, denn die Latenzzeit für die Manifestation von strahleninduzierter Spätfibrose liegt für 90% der Fälle bei 4,7 Jahren [41]. Sowohl die TARGIT Studie [26] als auch die Studie von Veronesi [30] hat vor allem Patientinnen mit einem günstigen Risikoprofil inkludiert.

Die bisherigen Ergebnisse erlauben daher keine uneingeschränkte Schlussfolgerung von der gleichen Wirksamkeit der Teilbrustbestrahlung mit intraoperativer Radiotherapie im Vergleich zur Ganzbrustbestrahlung. Die TARGIT-A Studie zeigt viel versprechende frühe Ergebnisse. Vorsicht ist jedoch geboten, diese Ergebnisse zu extrapolieren. Die AutorInnen argumentieren, dass sich die Mehrzahl der Lokalrezidive in den ersten 4 Jahren der Nachbeobachtung ereignet, frühere Studien zur Ganzbrustbestrahlung haben gezeigt, dass auch nach diesem Zeitraum für viele Jahre ein Risiko für das Auftreten von Lokalrezidiven besteht [42]. Da das Ziel von adjuvanter Strahlentherapie bei frühem Brustkrebs die Verhinderung von Lokalrezidiven nach 10 und 20 Jahren ist, müssen Langzeitbeobachtungsdaten abgewartet werden. Es scheint verfrüht, die Teilbrustbestrahlung als neuen therapeutischen Standard anzusehen, vielmehr sollte die IORT nur für ausgewählte Patientinnen in Betracht gezogen werden.

**längere
Nachbeobachtungszeit
von zumindest 10
Jahren**

**von Rezidiven im und
außerhalb des
Indexquadranten
Spätfibrosen**

**zwar Annahme, dass
sich Lokalrezidive in den
ersten 4 Jahren
Nachbeobachtung
ereignen**

**aber verfrüht, die
Teilbrustbestrahlung als
neuen therapeutischen
Standard anzusehen**

3 Empfehlung

In Tabelle 3-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert: Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen.

**Aufnahme mit
Einschränkung:**

Tabelle 3-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage

	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen.
X	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen.
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>derzeit</i> nicht empfohlen.
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen.

Die vorhandene Evidenz deutet darauf hin, dass die untersuchte Intervention *IORT als Boostbestrahlung mit nachfolgender Homogenbestrahlung gleich wirksam und gleich sicher* ist wie die Vergleichsintervention der konventionellen Homogenbestrahlung mit anschließender Boostbestrahlung. Bis dato ist keine randomisierte kontrollierte Studie publiziert, neue Studien werden daher möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effekts haben. Eine neuerliche Evaluierung wird empfohlen.

**IORT als
Boostbestrahlung mit
nachfolgender
Homogenbestrahlung
ev. gleichwertig**

Die vorhandene Evidenz (1 RCT mit einem medianen Follow-up von 2 Jahren) deutet darauf hin, dass die untersuchte Intervention, *Teilbrustbestrahlung mit niederenergetischen 50 kV Röntgenstrahlen unter bestimmten Bedingungen gleich wirksam und sicher* ist wie die Vergleichsintervention der Bestrahlung der gesamten Brust. Die randomisierte kontrollierte Studie zur Teilbrustbestrahlung mit Elektronen wurde noch nicht publiziert. Neue Studien, insbesondere Studien mit Langzeitdaten und Studien zur Teilbrustbestrahlung mit Elektronen, werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effekts haben. Eine neuerliche Evaluierung wird empfohlen. Die Bedingungen für eine Teilbrustbestrahlung mit IORT betreffen das Alter der Patientinnen, die Tumorgröße und das Risikoprofil.

**IORT als
Teilbrustbestrahlung/
Ersatz
selektionierte
Patientinnen**

4-5 Jahresergebnisse

Auf der Webseite www.clinicaltrials.gov³ sind derzeit folgende 2 Registerstudien für IORT registriert:

**2 große Register-Studien
zu Intrabeam®**

- ✱ NCT01570998 (US/ University of California): Targeted Intraoperative Radiotherapy United States (TARGIT-US) Registry Trial/ Phase IV. 755 Patientinnen. Intervention: Intrabeam®/ 50 kV x-rays, 20 Gy. Beginn: April 2012, Ende: Dezember 2013. Ziel: Langzeit (5-Jahres) Ergebnisse.
- ✱ NCT01440010 (DE/ Universitätsklinik Mannheim): TARGeted Intraoperative radioTherapy With INTRABEAM as a Boost for Breast Cancer - A Quality Control Registry (TARGIT_BQR)/ Phase IV. 1.000. Patientinnen. Intervention: Intrabeam®/ 50 kV x-rays, 20 Gy.

³ Zugriff am 15.Mai 2012

Beginn: September 2011, Ende: n.r.. Ziel: Langzeit (5-Jahres) Ergebnisse.

- ✧ Darüberhinaus zwei kleinere Studien mit Intrabeam®/ 50 kV x-rays, 20 Gy zur alleinigen IORT: TARGIT-E(Elderly, [NCT01299987](http://www.clinicaltrials.gov)) und TARGIT-G(ermany) (vgl. <http://www.studien.de>)

2 einarmige klinische Studien zu IORT mit Elektronen

Ebenfalls auf der Webseite www.clinicaltrials.gov⁴ sind derzeit folgende 2 Studien zu IORT mit Elektronen registriert:

- ✧ [NCT01295723](http://www.clinicaltrials.gov) (USA/ California: Intraoperative Boost Radiotherapy With Electrons (IOERT) Followed By Hypofractionated Whole-Breast Irradiation (WBRT). Nicht-randomisiert, einarmig. 200 Patientinnen. Intervention: Electron Radiation Therapy. Beginn: Jänner 2011, Ende: 2013-2021. Langzeit (5-Jahres) Ergebnisse.
- ✧ [NCT01343459](http://www.clinicaltrials.gov) (Ö/ Salzburg): Intra-Operative Electron Boost and Hypofractionated Whole-Breast Irradiation During Breast-conserving Treatment (BCT) (HIOB). Nicht-randomisiert, einarmig. Intervention: Electron Radiation Therapy, 10 Gy-IORT. Beginn: Jänner 2011, Ende: 2021. Langzeit (5-Jahres) Ergebnisse.

Re-Evaluierung: 2014 (bei Vorliegen von 4-5 Jahres Daten) gesundheitsökonomische Evaluierung

Eine neuerliche Evaluierung im Jahr 2014 (Vorliegen von 4-5 Jahres Rezidivraten) für IORT als alleinige Therapie und IORT als Boost gefolgt von Gesamtbrustbestrahlung (Ergebnisse aus TARGIT-Registern, resp. Ergebnisse aus Studien mit Elektronen-Bestrahlung) wird empfohlen.

Da die Ergebnisse große ökonomische (aber auch sozio-ökonomische) Konsequenzen haben könnten, wird eine Evaluierung der gesundheitsökonomischen Effekte empfohlen.

⁴ Zugriff am 15.Mai 2012

4 Anhang

Tabelle 8-1: Darstellung der eingeschlossenen Studien (IORT- Boost)

Included studies IORT as boost	Intervention	Outcomes	Study design
Blank, E., U. Kraus-Tiefenbacher, et al. (2010). "Single-center long-term follow-up after intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage x-rays." <i>Annals of Surgical Oncology</i> 17 Suppl 3: 352-358.	IORT as boost	late toxicity	non comparative prospective single-arm trial
Chua, B. H., M. A. Henderson, et al. (2011). "Intraoperative radiotherapy in women with early breast cancer treated by breast-conserving therapy." <i>ANZ Journal of Surgery</i> 81(1-2): 65-69.	IORT as boost	feasibility rate and surgical and radiation toxicities of IORT followed by standard WBI	non comparative prospective single-arm trial
Kraus-Tiefenbacher, U., G. Welzel, et al. (2010). "Postoperative seroma formation after intraoperative radiotherapy using low-kilovoltage X-rays given during breast-conserving surgery." <i>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics</i> 77(4): 1140-1145.	IORT boost vs external boost	postop seroma	non randomized comparative trial
Piroth, M. D., U. Heindrichs, et al. (2010). "Intraoperative radiotherapy (IORT) with electrons for breast cancer our experience, current considerations and review of the literature." <i>Geburtshilfe und Frauenheilkunde</i> 70(3): 219-225.	IORT as boost	cosmetic outcome and toxicity	non comparative prospective single-arm trial
Vaidya, J. S., M. Baum, et al. (2011). "Long-term results of targeted intraoperative radiotherapy (Targit) boost during breast-conserving surgery." <i>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics</i> 81(4): 1091-1097.	IORT as boost	local recurrence rate	non comparative prospective single arm trial
Wenz, F., G. Welzel, et al. (2010). "Intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage X-rays: the first 5 years of experience with a novel approach." <i>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics</i> 77(5): 1309-1314.	IORT as boost	late toxicity, survival and local control	non comparative prospective single arm trial

Tabelle 8-2: Darstellung der eingeschlossenen Studien (IORT-PBRT)

IORT as Partial Breast Radiotherapy	Intervention	Outcomes	Study design
Elliott, R. L., M. DeLand, et al. (2011). "Accelerated partial breast irradiation: initial experience with the IntraBeam System." <i>Surgical Oncology</i> 20(2): 73-79.	partial breast radiotherapy with IORT	surgical or radiation complications	non comparative prospective single-arm trial
Kimble, R. J., N. Klauber-DeMore, et al. (2011). "Cosmetic outcomes for accelerated partial breast irradiation before surgical excision of early-stage breast cancer using single-dose intraoperative radiotherapy." <i>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics</i> 79(2): 400-407.	partial breast radiotherapy with IORT	Cosmetic outcome and toxicity	non comparative prospective single-arm trial
Kimble, R. J., N. Klauber-DeMore, et al. (2011). "Local control following single-dose intraoperative radiotherapy prior to surgical excision of early-stage breast cancer." <i>Annals of Surgical Oncology</i> 18(4): 939-945	partial breast radiotherapy with IORT	ipsilateral breast recurrence	non comparative prospective single-arm trial
Lemanski, C., D. Azria, et al. (2010). "Intraoperative radiotherapy in early-stage breast cancer: results of the montpellier phase II trial." <i>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics</i> 76(3): 698-703.	partial breast radiotherapy with IORT	quality index, quality of life, cosmetic results	non comparative prospective single-arm trial
Sawaki, M., S. Sato, et al. (2011). "Phase I/II study of intraoperative radiotherapy for early breast cancer in Japan." <i>Breast Cancer</i> : 1-7.	partial breast radiotherapy with IORT	toxicity	non comparative prospective single-arm trial
Vaidya, J. S., D. J. Joseph, et al. (2010). "Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial.[Erratum appears in <i>Lancet</i> . 2010 Jul 10;376(9735):90]." <i>Lancet</i> 376(9735): 91-102.	PBRT vs WBRT	local bc recurrence	RCT
Veronesi, U., R. Orecchia, et al. (2010). "Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons." <i>Breast Cancer Research & Treatment</i> 124(1): 141-151.	partial breast radiotherapy with IORT	local recurrence, side effects	non comparative single-arm prospective trial

Tabelle 8-3: Darstellung der ausgeschlossenen Studien

Titel	Reason for exclusion	Intervention	Study design
Andersen, K. G., R. Gartner, et al. (2011). "Persistent pain after targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) or external breast radiotherapy for breast cancer - A randomized trial." <i>European Journal of Cancer</i> 47 : 5388.	Wrong study design	partial breast radiotherapy with IORT	retrospective questionnaire study based on patients enrolled in the TARGIT-A trial
Andersen, K. G., R. Gartner, et al. (2012). "Persistent pain after targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) or external breast radiotherapy for breast cancer: A randomized trial." <i>Breast</i> 21 (1): 46-49.	Wrong study design	partial breast radiotherapy with IORT	retrospective questionnaire study based on patients enrolled in the TARGIT-A trial
Baum, M., J. S. Vaidya, et al. (2010). "Targit (targeted intra-operative radiotherapy for early stage breast cancer): Results from the targit a randomized controlled trial." <i>European Journal of Cancer, Supplement</i> 8 (6): 19.	Wrong publication type (poster)	partial breast radiotherapy with IORT	RCT
Baum, M. (2010). "The targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) trial for breast cancer: A review after the first 10 years of clinical application." <i>European Journal of Cancer, Supplement</i> 8 (3): 129-130.	Wrong publication type (poster)	partial breast radiotherapy with IORT	RCT
Baum, M., D. J. Joseph, et al. (2010). "Safety and efficacy of targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) for early breast cancer: First report of a randomized controlled trial at 10-years maximum follow-up." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 28 (18).	Abstract only	partial breast radiotherapy with IORT	RCT
Baum, M. (2010). "Targeted intraoperative radiotherapy trial for breast cancer: Review after first 10 years of clinical application." <i>Annals of Surgical Oncology</i> 17 : S162.	Wrong publication type (poster)	partial breast radiotherapy with IORT	RCT
Beal, K. and B. McCormick (2010). "Consensus Statement: APBI From ASTRO (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:987-1001)." <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> 76 (2): 638.	Wrong publication type (letter to the editor)	-	-
Beal, K., V. Sacchini, et al. (2011). "Five year update on intraoperative radiation therapy for breast cancer." <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> 81 (2): S241-S242.	Wrong publication type (poster)	partial breast radiotherapy with IORT	Non comparative trial
Belgioia, L., M. Guenzi, et al. (2011). "Feasibility of intraoperative radiation therapy (IORT) in women with early breast cancer." <i>Radiotherapy and Oncology</i> 99 : S6.	Wrong publication type (poster)	partial breast radiotherapy with IORT	Non comparative trial
Blank, E., G. Welzel, et al. (2010). "Quality of life after intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with early breast cancer." <i>Geburtshilfe und Frauenheilkunde</i> 70 (10): 803-811.	Wrong study design	IORT as boost	retrospective cross sectional study
Blank, E., G. Welzel, et al. (2011). "Quality of life after intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with early breast cancer." <i>Radiotherapy and Oncology</i> 99 : S243.	Wrong study design	IORT as boost	retrospective cross sectional study
Bottke, D., R. Dourdoumas, et al. (2009). "Intraoperative radiotherapy for breast cancer." <i>Gynakologe</i> 42 (6): 402-408.	Review	-	-
Bouche, A., V. Morillo, et al. (2011). "Intraoperative radiotherapy (IOERT) with electrons in breast cancer." <i>Radiotherapy and Oncology</i> 99 : S242-S243.	Wrong publication type (poster)	IORT as boost and partial breast radiotherapy with IORT	Non comparative trial
Bratos, K., Z. Warenczak-Florczak, et al. (2010). "Intraoperative radiotherapy during conserving breast surgery-analysis of year treatment results." <i>Radiotherapy and Oncology</i> 96 : S239.	Wrong publication type (poster)	IORT as boost	Non comparative trial
Calvo, F. (2011). "Emmanuel van der schueren lecture - Intraoperative radiotherapy in multidisciplinary oncology: Results and innovations." <i>European Journal of Cancer</i> 47 : S48.	Wrong publication type (poster)	-	-

Celejewska, A., J. Wydmanski, et al. (2010). "The tolerance and efficacy of intraoperative radiotherapy (IORT) after conservative treatment in breast cancer." <i>European Journal of Cancer, Supplement</i> 8 (3): 133.	Wrong publication type (poster)	IORT as boost	Non comparative trial
Checaglini, F., A. Marina, et al. (2011). "Analysis of activity of intraoperative radiotherapy of two hospitals in Umbria (citta di castello and foligno-Italy) hospitals under the sam/ie management." <i>Radiotherapy and Oncology</i> 99 : S244.	Wrong publication type (poster)	IORT as boost and partial breast radiotherapy with IORT	Non comparative trial
Ciabattoni, A., M. A. Mirri, et al. (2011). "IORT as anticipated boost in early stage breast cancer: Ten years follow up at S. Filippo Neri hospital in Rome." <i>Radiotherapy and Oncology</i> 99 : S6-S7.	Wrong publication type (poster)		Non comparative trial
Dell'Acqua, V., A. Ferrari, et al. (2010). "Preliminary data on late toxicity of IORT boost and hypofractionated RT after breast-conserving surgery." <i>Radiotherapy and Oncology</i> 96 : S243-S244.	Wrong publication type (poster)	IORT as boost	Non comparative trial
Dessena, M. (2011). "Exclusive I.O.R.T. for early stage breast cancer: Results after first 50 cases." <i>Radiotherapy and Oncology</i> 99 : S6.	Wrong publication type (poster)	partial breast radiotherapy with IORT	Non comparative trial
Fastner, G., R. Reitsamer, et al. (2011). "10-years results of intraoperative electron radiotherapy (IOERT) in boost modality in breast cancer patients treated with breast conserving surgery." <i>Radiotherapy and Oncology</i> 99 : S5.	Wrong publication type (poster)	IORT as boost	nonrandomized trial
Fastner, G., R. Reitsamer, et al. (2011). "Ipsilateral breast tumor recurrence rates in breast cancer patients treated with preoperative chemotherapy, breast conserving surgery and intraoperative radiotherapy with electrons." <i>Radiotherapy and Oncology</i> 99 : S5.	Wrong publication type (poster)	IORT as boost	Non comparative trial
Ivaldi, G. B., M. C. Leonardi, et al. (2011). "Our year results of electron intraoperative boost and hypofractionated external beam radiotherapy after breast-conserving surgery in premenopausal women." <i>Radiotherapy and Oncology</i> 99 : S7.	Wrong publication type (poster)	IORT as boost	Non comparative trial
Kelemen, P., A. Andrew, et al. (2010). "Long-term follow-up of breast cancer patients treated with intraoperative radiotherapy using the intrabeam device." <i>Annals of Surgical Oncology</i> 17 : S177.	Wrong publication type (poster)	IORT as boost	Non comparative trial
Keshtgar, M., N. Williams, et al. (2010). "Cosmetic outcome one, two and three years after intra-operative radiotherapy compared with external beam radiotherapy for early breast cancer: An objective assessment of patients from a randomised controlled trial." <i>European Journal of Surgical Oncology</i> 36 (11): 1105.	Wrong publication type (poster)	partial breast radiotherapy with IORT	RCT (sub-protocol)
Keshtgara, M., J. Vaidya, et al. (2010). "TARGIT (Targeted intra-operative radiotherapy for early stage breast cancer): Early results from the multi-centre randomized controlled trial." <i>European Journal of Surgical Oncology</i> 36 (11): 1098.	Wrong publication type (poster)	partial breast radiotherapy with IORT	RCT (preliminary data)
Keshtgar, M., N. Williams, et al. (2010). "Better cosmetic outcome after intraoperative radiotherapy compared with external beam radiotherapy for early breast cancer: Objective assessment of patients from a randomized controlled trial." <i>Annals of Surgical Oncology</i> 17 : S178.	Wrong publication type (poster)	partial breast radiotherapy with IORT	RCT (sub-protocol)
Keshtgar, M., N. R. Williams, et al. (2010). "Early evidence of better cosmetic outcome after intra-operative radiotherapy compared with external beam radiotherapy for early breast cancer: Objective assessment of patients from a randomised controlled trial." <i>Annals of Surgical Oncology</i> 17 : S13.	Wrong publication type (poster)	partial breast radiotherapy with IORT	RCT (sub-protocol)
Keshtgar, M. R., N. R. Williams, et al. (2010). "Cosmetic outcome two and three years after intraoperative radiotherapy compared with external beam radiotherapy for early breast cancer: An objective assessment of patients from a randomized controlled trial." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 28 (15).	Abstract only	partial breast radiotherapy with IORT	RCT (sub-protocol)

Keshtgar, M. R., N. R. Williams, et al. (2011). "Cosmetic outcome one, Two, Three, and four years after intra-operative radiotherapy compared with external beam radiotherapy for treatment of early breast cancer: An objective assessment of patients from a randomized controlled trial." <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> 81 (2): S225.	Wrong publication type (poster)	partial breast radiotherapy with IORT	RCT (sub-protocol)
Keshtgar, M., N. Williams, et al. (2011). "Cosmetic outcome after targit compared with external beam radiotherapy for early breast cancer." <i>Radiotherapy and Oncology</i> 99 : S251.	Wrong publication type (poster)	partial breast radiotherapy with IORT	RCT (sub-protocol)
Keshtgar, M., N. Williams, et al. (2011). "Significantly better cosmetic outcome after intraoperative radiotherapy compared with external beam radiotherapy for early breast cancer: Objective assessment of patients from a randomized controlled trial." <i>Annals of Surgical Oncology</i> 18 : S171.	Wrong publication type (poster)	partial breast radiotherapy with IORT	RCT (sub-protocol)
Kraus-Tiefenbacher, U., B. Hermann, et al. (2010). "Breast seroma after intraoperative radiotherapy with low-KV x-rays." <i>Annals of Surgical Oncology</i> 17 : S179.	Wrong publication type (poster)	partial breast radiotherapy with IORT	nonrandomized trial
Kurylcio, A., J. Romanek, et al. (2010). "Objective assessment of the aesthetic outcome after breast conserving surgery combined with intraoperative radiotherapy for the treatment of patients with early breast cancer." <i>European Journal of Surgical Oncology</i> 36 (9): 856-857.	Wrong publication type (poster)	IORT as boost	Non comparative trial
Kurylcio, A., J. Mielko, et al. (2010). "Targeted intraoperative radiotherapy using low-kilovoltage X-rays to preserve nipple-areola complex during breast-conserving surgery." <i>European Journal of Surgical Oncology</i> 36 (9): 863-864.	Wrong publication type (poster)	IORT as boost	Non comparative trial
Lehman, M. and B. Hickey (2010). "The less than whole breast radiotherapy approach." <i>Breast</i> 19 (3): 180-187.	Review	-	-
Maia, M. A., M. Mourao Netto, et al. (2009). "Partial breast irradiation with electron beam for patients with breast cancer submitted to conservative surgery." <i>Cancer Research</i> 69 (2).	Abstract only	partial breast radiotherapy with IORT	Non comparative trial
Mancias, J. D. and A. G. Taghian (2010). "Accelerated partial breast irradiation using TARGIT: The pros, cons and the need for long-term results." <i>Expert Review of Anti-cancer Therapy</i> 10 (12): 1869-1875.	Critical review	-	-
Mielko, J., A. Kurylcio, et al. (2009). "Targeted intraoperative radiotherapy and sentinel node biopsy enable breast and axillary lymph node preservation." <i>European Journal of Cancer, Supplement</i> 7 (2-3): 299.	Wrong publication type (poster)	IORT as boost	Non comparative trial
Health Technology Assessment (2010) An international randomised controlled trial to compare targeted intra-operative radiotherapy (TARGIT) with conventional post-operative radiotherapy for women with early breast cancer (Project record). <i>Health Technology Assessment</i>	Wrong publication type	partial breast radiotherapy with IORT	Protocol
Offersen, B. V., M. Overgaard, et al. (2009). "Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy of early breast carcinoma: A systematic review." <i>Radiotherapy and Oncology</i> 90 (1): 1-13.	syst. Review	partial breast radiotherapy with IORT	-
Orecchia, R. (2011). "Current status of ELIOT studies on breast cancer at the European institute of oncology in Milan." <i>Radiotherapy and Oncology</i> 99 : S123.	Wrong publication type (poster)	partial breast radiotherapy with IORT	-
Orecchia, R. and M. C. Leonardo (2011). "Intraoperative radiation therapy: is it a standard now?" <i>Breast</i> 20 <i>Suppl 3</i> : S111-115.	Narrative review	partial breast radiotherapy with IORT	-

Rampinelli, C., M. Bellomi, et al. (2011). "Assessment of pulmonary fibrosis after radiotherapy (RT) in breast conserving surgery: comparison between conventional external beam RT (EBRT) and intraoperative RT with electrons (ELIOT)." <i>Technology in Cancer Research & Treatment</i> 10 (4): 323-329.	Not relevant outcome	PBRT vs WBRT	comparative study
Reitsamer, R., M. Kopp, et al. (2010). "10-year results of intraoperative electron radiotherapy (IOERT) in boost modality in breast cancer patients treated with breast conserving surgery." <i>European Journal of Cancer, Supplement</i> 8 (3): 128.	Wrong publication type (poster)	IORT as boost	nonrandomized trial
Ricke, A., C. Schumacher, et al. (2011). "IORT with electronic boost in the tumor bed prior to postoperative WBRT as standard procedure unicentric breast cancer." <i>Radiotherapy and Oncology</i> 99 : 58.	Wrong publication type (poster)	IORT as boost	Non comparative trial
Ruano-Ravina, A., P. Cantero-Munoz, et al. (2011). "Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in breast cancer: a systematic review." <i>Cancer Letters</i> 313 (1): 15-25.	Wrong publication type (review)	-	-
Sautter-Bihl, M.-L., F. Sedlmayer, et al. (2010). "Intraoperative radiotherapy as accelerated partial breast irradiation for early breast cancer : beware of one-stop shops?" <i>Strahlentherapie und Onkologie</i> 186 (12): 651-657.	Review	-	-
Sedlmayer, F., G. Fastner, et al. (2011). "Results of an ISORT pooled analysis with linac-based IORT with electrons (IOERT) as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer." <i>Radiotherapy and Oncology</i> 99 : S124.	Wrong publication type (poster)	IORT as boost	Non comparative trial
Steiner, M., A. Biterman, et al. (2011). "Intraoperative radiotherapy in early breast cancer a single institution experience." <i>International Journal of Gynecological Cancer</i> 21 (12): S954.	Wrong publication type (poster)	partial breast radiotherapy with IORT	Non comparative trial
Stewart, A. J., A. J. Khan, et al. (2010). "Partial breast irradiation: A review of techniques and indications." <i>British Journal of Radiology</i> 83 (989): 369-378.	Review	-	-
Streeter Jr, O. E. (2011). "Cosmetic outcomes for accelerated partial breast irradiation before surgical excision of early-stage breast cancer using single-dose intraoperative radiotherapy: Kimple RJ, Klauber-DeMore N, Kuzmiak CM, et al (Univ of North Carolina at Chapel Hill) <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 79:400-407, 2011." <i>Breast Diseases</i> 22 (4): 408-409.	Wrong publication type	-	letter to the editor
Theberge, V., T. Whelan, et al. (2011). "Altered fractionation: rationale and justification for whole and partial breast hypofractionated radiotherapy." <i>Seminars in Radiation Oncology</i> 21 (1): 55-65.	Review	-	-
Thomssen, C., A. Scharl, et al. (2011). "AGO recommendations for diagnosis and treatment of patients with primary and metastatic breast cancer. update 2011." <i>Breast Care</i> 6 (4): 299-313.	Guideline	-	-
Tobias, J. (2011). "Intra-operative radiotherapy for breast cancer; An innovative approach for the 21st century." <i>International Journal of Cancer</i> 128 (2): 2.	Wrong publication type (poster)	partial breast radiotherapy with IORT	RCT
Usyckin, S., F. Calvo, et al. (2011). ">10 years follow up after IORT in early breast cancer: Clinical and radiological observations." <i>Radiotherapy and Oncology</i> 99 : S241.	Wrong publication type (poster)	IORT as boost	Non comparative trial
Vaidya, J. S., S. Massarut, et al. (2010). "Targeted intra-operative radiotherapy boost-TARGIT-B trial: A randomized trial for young and high risk patients including those after post-neoadjuvant systemic therapy lumpectomy." <i>European Journal of Surgical Oncology</i> 36 (9): 820.	Wrong publication type (poster)	IORT as boost	RCT (TARGIT B)
Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Mavroudis D, Georgoulis V, Casazza G. Partial breast irradiation or whole breast radiotherapy for early breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Breast J.</i> 2010 May-Jun;16(3):245-51.	Meta Analysis	partial breast irradiation (PBI) vs whole breast-radiation therapy (WBRT)	-

Warenczak- Florczak, Z., K. Bratos, et al. (2011). "Intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost during conserving surgery in women with early breast cancer." <i>Radiotherapy and Oncology</i> 99 : 57.	Wrong publication type (poster)	IORT as boost	Non comparative trial
Warenczek-Florczak, Z., E. Cikowska-Wozniak, et al. (2010). "Intraoperative radiotherapy in breast conserving treatment - Results in one year follow-up." <i>Radiotherapy and Oncology</i> 96 : XXV.	Wrong publication type (poster)	IORT as boost	Non comparative trial
Wenz, F. K., G. Welzel, et al. (2009). "Intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost during breast conserving surgery (BCS) using low kV X-rays: The first 5 years of experience with a novel approach." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 27 (15): 626.	Abstract only	IORT as boost	Non comparative trial
Wenz, F., G. Welzel, et al. (2010). "Intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost during Breast-Conserving Surgery (BCS) using low-kv x-rays: The first 5 years of experience with a novel approach." <i>Annals of Surgical Oncology</i> 17 : S192.	Wrong publication type (poster)	IORT as boost	Non comparative trial
Wenz, F., J. Vaidya, et al. (2011). "Targeted intraoperative radiotherapy - The TARGET-A trial update." <i>Radiotherapy and Oncology</i> 99 : S123-S124.	Wrong publication type (poster)	partial breast radiotherapy with IORT	RCT
Williams, N. R., M. Keshtgar, et al. (2010). "Significantly better cosmetic outcome after intra-operative radiotherapy compared with external beam radiotherapy for early breast cancer: Objective assessment of patients from a randomised controlled trial." <i>European Journal of Cancer, Supplement</i> 8 (3): 129.	Wrong publication type (poster)	partial breast radiotherapy with IORT	RCT (sub-protocol)
Williams, N. R., K. H. Pigott, et al. (2011). "Intraoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer: a review of the evidence." <i>International Journal of Breast Cancer</i> 2011: 375170.	Review	IORT	-
Williams, N. R., M. Keshtgar, et al. (2011). "Early breast cancer and cosmetic outcome one, two, three and four years after intra-operative radiotherapy compared with external beam radiotherapy: An objective assessment of patients from a randomised controlled trial (on behalf of the target trialists' group)." <i>European Journal of Cancer</i> 47 : S365.	Wrong publication type (poster)	partial breast radiotherapy with IORT	RCT (sub-protocol)
Wong, W. W., B. A. Pockaj, et al. (2010). "Five-year outcome of a prospective study evaluating tumor bed boost with intra-operative electron irradiation (IOERT) in breast Conserving Treatment for T1/T2 No Breast Cancer." <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> 78 (3): S207-S208.	Wrong publication type (poster)	IORT as boost	Non comparative trial
Wong, W. W., B. A. Pockaj, et al. (2011). "Five-year outcome of a prospective study evaluating hypofractionated whole breast external beam irradiation and tumor bed boost with intra-operative electron irradiation (IOERT) for T1/T2 NO breast cancer." <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> 81 (2): S230.	Wrong publication type (poster)	IORT as boost	Non comparative trial

5 Literaturverzeichnis

- [1] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomized trials. *New England Journal of Medicine* 1995;335:1444–55.
- [2] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2000; 355(9217): 1757-70.
- [3] Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 366 (9503):2087-2106.
- [4] Shafiq J, Delaney G, Barton MB. An evidence-based estimation of local control and survival benefit of radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol* 2007; 84 (1):11-17.
- [5] Van de Steene J, Soete G, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol* 2000; 55 (3):263-272.
- [6] Van de Steene J, Vinh-Hung V, Cutuli B, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer: effects of longer follow-up. *Radiother Oncol* 2004; 72 (1):35-43.
- [7] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9804):1707-16. [8] 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. *Radiotherapy & Oncology*. 2007 Mar;82(3):265-71.
- [9] 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.
- [10] Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, Mamelle N, Gerard JP. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997; 15 (3):963-968.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Reitsamer R, Sedlmayer F, Kopp M, Kametrise 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.
- [14] Ciabattini 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.
- [15] Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 1.2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf aufgesucht am 26.5.2012
- [16] Herskind C, Schalla S, Hehn EW et al (2006) Influence of different dose rates on cell recovery and RBE at different spatial positions during protracted conformal radiotherapy. *Radiat Prot Dosim* 122:498–505
- [17] Poortmans P, Bartelink H, Horiot JC, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, Jager J, Hoogenraad W, Rodrigus P, Warlam-Rodenhuis C, Collette L, Pierart M. The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC ‘boost versus no boost’ randomised trial. *Radiother Oncol*.2004; 72 (1):25-33.
- [18] Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Massarut S, Wenz F, Murphy O, Hilaris B, Houghton J, Saunders C, Corica T, Roncadin M, Kraus-Tiefenbacher U, Melchaert F, Keshtgar M, Sainsbury R, Douek M, Harrison E, Thompson A, Joseph D. Targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) yields very low recurrence rates when given as a boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66 (5):1335-1338.
- [19] Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Gatti G, Intra M, Veronesi P, Leonardi M C, Ciocca M, Lazzari R, Caldarella P, Simsek S, Silva L S, Sances D. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery: experience with 590 cases. *Ann Surg* 2005; 242 (1):101-106.
- [20] Blank E, Kraus-Tiefenbacher U, et al. (2010). Single-center long-term follow-up after intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage x-rays. *Annals of Surgical Oncology* 17 Suppl 3: 352-358.
- [21] Chua BH, Henderson MA, et al. Intraoperative radiotherapy in women with early breast cancer treated by breast-conserving therapy. *ANZ Journal of Surgery* 2011; 81(1-2):65-69.
- [22] Piroth MD, Heindrichs U, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) with electrons for breast cancer our experience, current considerations and review of the literature. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2010;70(3):219-225.
- [23] Vaidya JS, Baum M, et al. Long-term results of targeted intraoperative radiotherapy (Targit) boost during breast-conserving surgery. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2011;81(4):1091-1097.
- [24] Wenz F, Welzel G, et al. Intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage X-rays: the first 5 years of experience with a novel approach. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2010;77(5):1309-1314.
- [25] Kraus-Tiefenbacher U, Welzel G, et al. (2010). Postoperative seroma formation after intraoperative radiotherapy using low-kilovoltage X-rays given during breast-conserving surgery. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 77(4): 1140-1145.
- [26] Vaidya JS, Joseph DJ, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010;376(9735):91-102.

- [27] Elliott RL, DeLand M., et al. Accelerated partial breast irradiation: initial experience with the IntraBeam System. *Surgical Oncology* 2011;20(2):73-79.
- [28] Lemanski C, Azria D, et al. Intraoperative radiotherapy in early-stage breast cancer: results of the montpellier phase II trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2010;76(3):698-703.
- [29] Sawaki, M, Sato S, et al. Phase I/II study of intraoperative radiotherapy for early breast cancer in Japan. *Breast Cancer* 2011;1-7.
- [30] Veronesi U, Orecchia R, et al. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons. *Breast Cancer Research & Treatment* 2010;124(1):141-151.
- [31] Kimple RJ, Klauber-DeMore N, et al. Cosmetic outcomes for accelerated partial breast irradiation before surgical excision of early-stage breast cancer using single-dose intraoperative radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2011;79(2):400-407.
- [32] Kimple RJ, Klauber-DeMore N, et al. Local control following single-dose intraoperative radiotherapy prior to surgical excision of early-stage breast cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2011;18(4):939-945.
- [33] Joseph DJ, Bydder S, Jackson LR, et al. Prospective trial of intraoperative radiation treatment for breast cancer. *ANZ J Surg* 2004;74:1043–1048.
- [34] Vaidya JS, Baum M, Tobias JS et al. Targeted intra-operative radiotherapy (Targit): An innovative method of treatment for early breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1075–1080.
- [35] Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial. *Lancet* 2008;371:1098–1107.
- [36] Harms W, Krempien R, Hensley FW, et al. 5-Year results of pulsed dose rate brachytherapy applied as a boost after breastconserving therapy in patients at high risk for local recurrence from breast cancer. *Strahlenther Onkol.* 2002;178:607–14.
- [37] Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, et al. "Intraoperative radiotherapy as accelerated partial breast irradiation for early breast cancer: beware of one-stop shops?" *Strahlentherapie und Onkologie* 2010;186(12): 651-657.
- [38] Bottke, D, Dourdoumas R., et al. "Intraoperative radiotherapy for breast cancer." *Gynakologe* 2009;42(6):402-408.
- [39] Clark RM, McCulloch PB, Levine MN, et al. Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:683–89.
- [40] 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.
- [41] Bentzen SM, Thames HD, Overgaard M. Latent-time estimation for late cutaneous and subcutaneous radiation reactions in a single-follow-up clinical study. *Radiother Oncol.* 1989;15:267–274.
- [42] Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002 Oct 17;347(16):1233-41.
- [43] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction–GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2011;64:383-94.

Anhang

Medline

Database: Ovid MEDLINE(R) <1946 to February Week 2 2012>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <February 15, 2012>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <February 15, 2012>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>	
Search Strategy:	
1	breast cancer.mp. or exp Breast Neoplasms/ (217316)
2	Breast Tumo?r*.mp. (13713)
3	Breast Carcinoma*.mp. (22481)
4	Breast Cancers.mp. (12453)
5	1 or 2 or 3 or 4 (222862)
6	exp Radiotherapy/ or Radiotherapy.mp. (180655)
7	radiation therapy.mp. (43923)
8	6 or 7 (200958)
9	intraoperative.mp. (100191)
10	intra-operative.mp. (6248)
11	9 or 10 (104379)
12	8 and 11 (3336)
13	intraoperative radiotherap*.mp. (725)
14	intra-operative radiotherap*.mp. (71)
15	intraoperative radiation therap*.mp. (483)
16	intra-operative radiation therap*.mp. (40)
17	IORT.mp. (706)
18	IOERT.mp. (66)
19	IOEBRT.mp. (5)
20	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 (3413)
21	5 and 20 (336)
22	limit 21 to yr="2009 -Current" (105)

16.02.2012

Embase

Embase Session Results:		
No. Query Results	Results	Date
#21. 'breast cancer'/exp OR 'breast cancer' OR 'breast cancers' OR 'breast tumor'/exp OR 'breast tumor' OR 'breast tumors' OR 'breast tumour' OR 'breast tumours' OR 'breast neoplasm' OR 'breast neoplasms' OR 'breast carcinoma'/exp OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' AND ('intraoperative radiotherapy'/exp OR 'intraoperative radiotherapy' OR 'intra-operative radiotherapy' OR 'intraoperative radiation therapy' OR 'intra-operative radiation therapy' OR iort OR ioert OR ioebrt) AND [2009-2012]/py	225	16 Feb 2012
#20. 'breast cancer'/exp OR 'breast cancer' OR 'breast cancers' OR 'breast tumor'/exp OR 'breast tumor' OR 'breast tumors' OR 'breast tumour' OR 'breast tumours' OR 'breast neoplasm' OR 'breast neoplasms' OR 'breast carcinoma'/exp OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' AND ('intraoperative radiotherapy'/exp OR 'intraoperative radiotherapy' OR 'intra-operative radiotherapy' OR 'intraoperative radiation therapy' OR 'intra-operative radiation therapy' OR iort OR ioert OR ioebrt)	404	16 Feb 2012
#19. 'intraoperative radiotherapy'/exp OR 'intraoperative radiotherapy' OR 'intra-operative radiotherapy' OR 'intraoperative radiation therapy' OR 'intra-operative radiation therapy' OR iort OR ioert OR ioebrt	2,122	16 Feb 2012
#18. ioebrt	5	16 Feb 2012
#17. ioert	107	16 Feb 2012
#16. iort	991	16 Feb 2012
#15. 'intra-operative radiation therapy'	70	16 Feb 2012

#14. 'intraoperative radiation therapy'	617	16 Feb 2012
#13. 'intra-operative radiotherapy'	121	16 Feb 2012
#12. 'intraoperative radiotherapy'/exp OR 'intraoperative radiotherapy'	1,386	16 Feb 2012
#11. 'breast cancer'/exp OR 'breast cancer' OR 'breast cancers' OR 'breast tumor'/exp OR 'breast tumor' OR 'breast tumors' OR 'breast tumour' OR 'breast tumours' OR 'breast neoplasm' OR 'breast neoplasms' OR 'breast carcinoma'/exp OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas'	318,492	16 Feb 2012
#10. 'breast carcinomas'	7,492	16 Feb 2012
#9. 'breast carcinoma'/exp OR 'breast carcinoma'	56,209	16 Feb 2012
#8. 'breast neoplasms'	6,528	16 Feb 2012
#7. 'breast neoplasm'	963	16 Feb 2012
#6. 'breast tumours'	2,136	16 Feb 2012
#5. 'breast tumour'	1,361	16 Feb 2012
#4. 'breast tumors'	8,139	16 Feb 2012
#3. 'breast tumor'/exp OR 'breast tumor'	294,050	16 Feb 2012
#2. 'breast cancers'	15,510	16 Feb 2012
#1. 'breast cancer'/exp OR 'breast cancer'	278,218	16 Feb 2012

.....

CRD (DARE, NHS-EED, HTA)

#### IORT (MEL Update 2012) ISF	16.02.2012
1 MeSH DESCRIPTOR Radiotherapy EXPLODE ALL TREES	
2 Radiotherap*	
3 radiation therap*	
4 #1 OR #2 OR #3	
5 intraoperative	
6 intra-operative	
7 #5 OR #6	
8 #4 AND #7	
9 intraoperative radiotherap*	
10 intra-operative radiotherap*	
11 intraoperative radiation therap*	
12 intra-operative radiation therap*	
13 IORT	
14 IOERT	
15 IOEBRT	
16 #8 OR #9 OR #11 OR #13	
17 Breast Cancer*	
18 MeSH DESCRIPTOR Breast Neoplasms EXPLODE ALL TREES	
19 Breast Tumor*	
20 Breast Tumour*	
21 Breast Carcinoma*	
22 #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	
23 #16 AND #22	
24 * FROM 2009 TO 2012	
25 #23 AND #24	
3 Hits	

The Cochrane Library

Search Name: IORT 2012 (MEL Update) Save Date: 2012-02-16 10:46:05.95	
ID	Search
#1	MeSH descriptor Breast Neoplasms explode all trees
#2	Breast cancer*
#3	Breast Tumor*
#4	Breast Tumour*
#5	Breast Carcinoma*
#6	Breast Neoplasm*
#7	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)
#8	MeSH descriptor Radiotherapy explode all trees
#9	Radiotherap*
#10	radiation therapy
#11	(#8 OR #9 OR #10)
#12	intraoperative
#13	intra-operative
#14	(#12 OR #13)
#15	(#11 AND #14)
#16	intraoperative radiotherap*
#17	intra-operative radiotherap*
#18	intraoperative radiation therap*
#19	intra-operative radiation therap*
#20	IORT
#21	IOERT
#22	IOEBRT
#23	(#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21)
#24	(#7 AND #23)
#25	(#24), from 2009 to 2012 35 Hits