

# DEGRO

## DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR RADIOONKOLOGIE e.V.

### Stellungnahme der DEGRO zur intraoperativen Teilbrustbestrahlung

#### Hintergrund

Bei brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms wird durch eine postoperative Strahlentherapie der gesamten Brust (WBI = whole breast irradiation) - gegebenenfalls unter Einbeziehung auch der lokoregionären Lymphabflusswege – das Lokalrezidivrisiko stadienabhängig um bis zu 70% vermindert (8). Dies erhöht die Überlebensrate: Durch vier verhinderte Lokalrezidive wird – altersunabhängig - ein Todesfall vermieden (8). Die postoperative Strahlentherapie der Brust einschließlich einer lokalen Dosisaufsättigung (Boost-RT) gilt deshalb in nationalen und internationalen Leitlinien als Standard (1, 9, 16, 21). Zur lokalen Dosiserhöhung im Tumorbett (Boost-RT) werden unterschiedliche Methoden eingesetzt (perkutan, interstitiell, intrakavitär). Im letzten Jahrzehnt wurde auch die intraoperative Strahlentherapie (IORT) als Boost verwendet. Mit all diesen Verfahren wurden exzellente langfristige Tumorkontrollraten erzielt (22, 29). Für die IORT als Boost kommen Elektronen eines Linearbeschleunigers, neuerdings auch 50 kV-Röntgenstrahlen eines konventionellen Röntgengerätes zum Einsatz.

In den letzten Jahren wurde jedoch unter der Annahme, dass Lokalrezidive überwiegend am Ort des primären Tumors auftreten, eine akzelerierte Teilbrustbestrahlung (APBI = accelerated partial breast irradiation) propagiert, bei der nur die Tumoregion in einer reduzierten Anzahl von Fraktionen (perkutan, interstitiell, intrakavitär) oder sogar einzzeitig intraoperativ (IORT) bestrahlt wird.

Die Diskussion, ob und für welche Patientinnen die APBI eine gleichwertige Alternative hinsichtlich der onkologischen Sicherheit, aber auch kosmetischer Spätresultate, darstellt, wird seit Jahren (20) und aktuell zunehmend wissenschaftlich kontrovers geführt. Die kürzlich publizierte vorläufigen Ergebnisse einer Studie zur einzzeitig intraoperativen Röntgenstrahlen-Therapie bei brusterhaltender Operation (26) haben diese Kontroversen weiter beflügelt. Während ein Editorial zu dieser Studie (5) die Methode bereits als neuen Standard proklamiert, widersprachen sämtliche Autoren der Letters to the Editor dieser Schlussfolgerung vehement (7, 11, 19, 24) und warnen davor, das Verfahren außerhalb von Studien bereits in der Routine einzusetzen. Mitunter erreicht die Diskussion die Dimension einer ideologischen Debatte und wird

teilweise durch kommerzielle Interessen beeinflusst. Dies war Anlass für die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO), hierzu Stellung zu nehmen.

### **Ergebnisse der TARGIT Studie**

In einer prospektiv randomisierten Non-Inferioritäts-Studie (26) wurden 2232 Patientinnen nach Tumorektomie entweder mit einer Standard-WBI behandelt oder im TARGIT-Arm (*targeted\_intraoperative radiotherapy*) einmalig intraoperativ und protokollgemäß bei Vorliegen von Risikofaktoren (siehe Tabelle 1) postoperativ im Bereich der gesamten verbliebenen Brust bestrahlt (WBI). Zur IORT wurden ein Orthovolt-system mit 50 kV-Röntgenstrahlen verwendet und eine Dosis von 20 Gy (5-7 Gy in 1 cm) appliziert. Bei 672 Patientinnen erfolgte die Randomisierung postoperativ: Bei Zuteilung in den TARGIT-Arm wurde nach Vorliegen des endgültigen pathologischen Ergebnisses die Wundhöhle nochmals eröffnet, um die Bestrahlung durchzuführen. Eine alleinige TARGIT-RT erhielten 854 Patientinnen, bei weiteren 142 ergab sich die Indikation zu einer zusätzlichen WBI entsprechend dem pathologischen Befund. Primärer Endpunkt war die Lokalrezidivrate (LRR). Als Non-Inferioritäts-Schwelle wurde 2,5%, bezogen auf 6% (5-Jahres-Lokalrezidivrate) im Standard-Arm, festgelegt. Die mediane Nachbeobachtungszeit war 24,6 Monate; nur 19% (420 Patientinnen) erreichten eine Nachbeobachtung von  $\geq 4$  Jahren. Die Kaplan-Meier-Schätzung der 4-Jahres-LRR betrug für den TARGIT-Arm 1,2% für die WBI-Gruppe 0,95%. Die meisten Rezidive traten im zweiten und dritten Jahr auf, wobei die Lokalisation nicht angegeben wird. Insgesamt waren die Komplikationsraten und Nebenwirkungen in beiden Gruppen vergleichbar (TARGIT 3,3% vs. WBI 3,9% ( $p=0.44$ ), wobei punkti-onspflichtige Serome eher bei TARGIT (2,2% vs. 0,8%) und Hautreaktionen (RTOG Grad 3) häufiger bei der WBI (0,5% vs. 2,1%) beobachtet wurden.

### **TARGIT-Daten im Literatur-Vergleich**

Für einen direkten Vergleich dieser Daten mit denen einer Standard-RT bietet sich die randomisierte Studie von Fyles et al. (10) an; die Patientinnen hatten ein ähnliches Risikoprofil (siehe Tabelle 1) und wurden nach Tumorektomie entweder nur mit Tamoxifen behandelt oder erhielten zusätzlich zur endokrinen Systemtherapie eine WBI. Die 5-Jahres-LRR lag für die bestrahlten Patientinnen bei 0,6% und für das Tamoxifenkollektiv bei 7,7%. Nach 8 Jahren war die LRR im RT-Kollektiv auf 3,5% und bei den ausschließlich mit Tamoxifen behandelten Patientinnen sogar auf 17,6% angestiegen. Dies zeigt, dass die Mehrzahl der Rezidive später als nach 5 Jahren auftrat und ein Plateau vermutlich erst nach ca. 10 Jahren erreicht wird. Zur Lokalisation und zum Zeitpunkt des Auftretens der In-Brust-Rezidive nach Operation und WBI

gibt die Analyse des Kollektivs der William Beaumont-Universität mit 1448 Patientinnen Auskunft.

Das mediane Intervall bis zum Auftreten eines Rezidivs am Ursprungsort betrug 5,7 Jahre, für Läsionen außerhalb des primären Tumorbettes oder in anderen Quadranten 7,4 Jahre. Solche „distanten“ Rezidive machten in den ersten 5 Jahren nur 7% aller In-Brust-Rezidive aus, zwischen 5 und 10 Jahren jedoch bereits 39% und zwischen 10 und 15 Jahren noch immer 27% (15). Legt man diese Daten zugrunde, kann davon ausgegangen werden, dass in der TARGIT-Studie bislang nur ein kleiner Teil der zu erwartenden Rezidive manifest wurde.

Die bislang einzige weitere randomisierte Studie zum Vergleich einer alleinigen IORT mit einer Standard-WBI wurde um 2000 von der Arbeitsgruppe um Veronesi initiiert. Die Ergebnisse wurden jedoch bislang nicht publiziert. Außerhalb des Studienkonzeptes wurden jedoch 1822 Patientinnen nach dem ELIOT-Konzept (*electrons intra-operative therapy*) prospektiv behandelt. Diese Daten wurden kürzlich mit einer Auswertung nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten vorgestellt (27). Die brusterhaltende Operation erfolgte in Form einer Quadrantektomie; intraoperativ wurde einmalig eine Dosis von 21 Gy (90%-Isodose) mit 5-10 MeV-Elektronen eines mobilen Linearbeschleunigers eingestrahlt. Die LRR betrug aktuarisch nach 6 Jahren 6,4%, davon wurden 2/3 als „echte“ Lokalrezidive und 1/3 als „ipsilaterale Zweittumoren“ gewertet. Letztere traten überwiegend außerhalb des Index-Quadranten auf und waren mutmaßlich fehlklassifiziert, da - wie oben gezeigt - echte Zweittumoren erheblich später auftreten (15). Das Risikoprofil dieses Kollektivs war ungünstiger als bei TARGIT: So waren 57% der Frauen unter 60 und immerhin 20% sogar unter 50 Jahre alt, bei 30% bestand ein axillärer Lymphknotenbefall. Auf eine risikoadaptierte WBI, basierend auf der endgültigen Histologie, wurde verzichtet. Nach der Kaplan-Meier Schätzung liegt die 7-Jahres-Lokalrezidivrate bei den unter 50jährigen bei ca. 30% und damit in der Größenordnung nicht bestrahlter Patientinnen (8). Diese Daten sowie Ergebnisse der Erlanger Phase II Teilbrust-Bestrahlungsstudie (25) legen die Schlussfolgerung nahe, jüngeres Alter als Kontraindikation für die APBI zu werten; auch bei TARGIT liegt das Eintrittsalter jedoch bei 45 Jahren.

### **Strahlenbiologische und -physikalische Aspekte**

Ein wesentliches Problem der TARGIT-Technik besteht in der geringen Eindringtiefe der 50 kV-Röntgenstrahlung. Die Autoren postulieren, die relative biologische Effektivität (RBE) sei um den Faktor 1,4 bis 2 höher als die physikalische und nehme mit der Tiefe zu, somit sei der „klinisch relevante“ Dosisabfall weniger gravierend, als die physikalische Dosisverteilung dies annehmen ließe (26). Sie gehen davon aus, dass

20 Gy an der Oberfläche des in der TARGIT–Studie verwendeten Applikators hinsichtlich ihrer biologischen Effektivität 70 Gy einer herkömmlich fraktionierten RT entsprechen.

Als Beleg werden eigene Modellrechnungen (12) und Daten aus In-vitro-Experimenten (4, 6) zitiert, wobei anzumerken ist, dass die RBE in der Literatur je nach Zelllinie und Dosis eine hohe Spannweite aufweist (17). Aktuelle klinische Vergleichsdaten zwischen 50-kV-Röntgen- und Megavolt-Strahlung liegen naturgemäß nicht vor, da die Orthovolttechnik in den 1960er Jahren durch die Einführung von Telekobalt und später Linearbeschleunigern zumindest in der Tumortherapie nahezu vollständig abgelöst wurde. Spekulativ ist außerdem, ob das von der Autoren verwendete biomathematische (linear-quadratische) Modell, das sonst in der Strahlentherapie zum Vergleich verschiedener Fraktionierungsschemata dient, für die hochdosierte Einzelzeit-Bestrahlung dieser Dimension überhaupt anwendbar ist (14).

Legt man den Idealfall zugrunde, sämtliche Hypothesen der Autoren träfen zu und die physikalische TARGIT-Dosis von 20 Gy an der Applikatoroberfläche sei äquivalent 70 Gy in herkömmlicher Fraktionierung, so sind bereits bei 1 cm Tiefe davon nur noch „biologisch effektive“ 18 Gy und in 2 cm Abstand nur noch das Äquivalent von 6,3 Gy vorhanden (12).

Wie an einer großen Zahl von Mastektomiepräparaten nachgewiesen wurde, fanden sich jedoch selbst bei T1-Tumoren innerhalb einer Distanz von über 2 cm vom makroskopischen Tumorrand in 43% Tumorresiduen (13). Auch wenn in diesem Kollektiv Patientinnen mit einem ungünstigen Risikoprofil enthalten waren, so besteht vermutlich aufgrund des beschriebenen Verteilungsmusters bei der alleinigen Teilbrustbestrahlung, speziell bei einer Orthovolt-Strahlenbehandlung, eine umso höhere methodenimmanente Gefahr, Tumorzellnester in der Peripherie nicht mit ausreichenden Strahlendosen zu erfassen. Das Risiko ist umso höher, je geringer die Breite des freien chirurgischen Schnittrandes ist. Die Breite des Schnittrandes ist jedoch in der TARGIT Publikation nicht angegeben.

### **Sozioökonomische Aspekte**

Die Autoren betonen, ein wesentliches Argument für die einzeitige Bestrahlung sei die Vermeidung der wochenlangen Behandlungszeit einer WBI durch die einzeitige Bestrahlung. So würden durch diese Behandlung „Brüste gerettet“, da sich zahlreiche Patientinnen gegen eine brusterhaltende Operation entschieden, um die herkömmliche Nachbestrahlung zu vermeiden, besonders wenn sie in großer räumlicher Distanz zu einer strahlentherapeutischen Institution lebten, berufstätig seien oder sich eine perkutane Strahlentherapie finanziell nicht leisten könnten. Diese Argumente mögen in Ländern zutreffend sein, in denen ein Mangel an strahlentherapeuti-

schen Institutionen herrscht und somit weite Wege und lange Wartezeiten bestehen, oder in denen eine Krankenversicherung nicht jedermann zugänglich ist und ein Arbeitsausfall vom Sozialsystem nicht kompensiert wird. Erfreulicherweise stellen solche Umstände in weiten Teilen Europas und im deutschsprachigen Raum für Patientinnen üblicherweise keinen Grund dar, sich bei brusterhaltend operablen Tumoren einer Mastektomie zu unterziehen.

Für die DEGRO bleibt deshalb die bestmögliche therapeutische Effektivität hinsichtlich einer dauerhaften lokalen Tumorkontrolle oberste Priorität in der adjuvanten Strahlentherapie des Mammakarzinoms und kann keinesfalls durch Argumente einer zeitlichen Verkürzung der onkologischen Therapie oder (zunächst) finanzieller Einsparungen aufgewogen werden. Die perkutane Strahlentherapie als Goldstandard hat sich in den letzten Jahren technisch so rapide weiterentwickelt, dass eine kontinuierliche Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle, - bei Minimierung radiogener Akut- und Spätfolgen -, erreicht wurde. Die betroffenen Frauen haben den berechtigten Anspruch auf die beste verfügbare Behandlung. Hierbei gilt es zu klären, ob man für eine rein logistische Vereinfachung der Therapie eine Verschlechterung der Lokalrezidivrate und damit des Gesamtüberlebens in Kauf nimmt.

### **Stellungnahme und Schlussfolgerung**

Aus Sicht der DEGRO ist eine abschließende Bewertung des TARGIT-Verfahrens anhand der vorgelegten Zwischenauswertung der Studie noch nicht möglich. Dies betrifft folgende Punkte:

1. Die Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten ist zu kurz.
2. Die Lokalrezidivrate und ihr Einfluss auf das Gesamtüberleben können frühestens nach 10 Jahren sicher beurteilt werden.
3. Bisher wurde nur die Akuttoxizität berichtet, wobei sich kein Vorteil zugunsten eines Therapiearmes zeigte. Eine Analyse der Spät-Toxizität fehlt bislang.
4. Obwohl die Einschlusskriterien in die Studie vergleichsweise großzügig gewählt waren, wurden überwiegend Patientinnen mit niedrigem Risiko rekrutiert (medianes Alter 63 Jahre, mediane Tumorgroße 1,6 cm, 85% G1/2 Grading, 84% pN0, 90% ER/PR positiv). Diese Diskrepanz ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

In Deutschland wurden die Einschlusskriterien für die Teilnahme an der TARGIT-Studie vom Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) restriktiver formuliert:

	International	Deutschland
Lebensalter	>= 45 Jahre	>= 50 Jahre

Unifokaler Tumor (Mammo-, Sonographie)	<= 3,5 cm	<= 2,0 cm
Histologie	invasives duktales Karzinom	invasives duktales Karzinom
LK-Status	cN0	cN0
Risikoadaptierte WBI	andere Histologie, EIC, Nachresektion als 2. Eingriff nach IORT,	andere Histologie, EIC, Nachresektion als 2. Eingriff nach IORT, Schnitt- rand <1 cm, L1, pN+
Zweiteingriff zur IORT (post pathology-Stratum)	zulässig	nicht genehmigt

Die Erfahrungen aus einigen deutschen Zentren zeigen, dass bei Berücksichtigung der in Deutschland strengeren Einschlusskriterien und der geometrisch-anatomischen Restriktionen (Hautabstand, Applikatormindestgröße u.a.) für dieses Verfahren nur 10-15% der Patientinnen bei brusterhaltender operativer Therapie für die TARGIT-Studien in Betracht kommen.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist die rechtliche Lage in Deutschland, definiert durch die Vorgaben des Bundesamtes für Strahlenschutz, mitgeteilt im Schreiben des Ministeriums für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Nordrhein-Westfalen vom 20.04.2010, Az II A3-1205.1/8334.1), dergestalt, dass die alleinige intraoperative Teilbrustbestrahlung (ohne RT der gesamten verbliebenen Brust) nicht als Stand der Heilkunde anerkannt ist und damit nur im Rahmen genehmigter medizinischer Forschung nach Strahlenschutzverordnung durchgeführt werden darf. Die DEGRO schließt sich dieser Position explizit an und empfiehlt daher, geeignete Patientinnen ausschließlich im Rahmen der beiden genehmigten Studien (TARGIT-G(erman) und TARGIT-E(lderly)) zu behandeln.

Die DEGRO befürwortet ausdrücklich die weitere wissenschaftliche Evaluierung der Teilbrustbestrahlung durch IORT oder andere Methoden. Im Gegensatz zu publizierten Consensus Statements der ASTRO<sup>1</sup> (23), ASBS<sup>2</sup> und ABS<sup>3</sup> (2, 3), die ohne Vorliegen von LOE I-II Daten verfasst und in den eigenen Gesellschaften massiv kritisiert wurden (18), ist die DEGRO weiterhin der Auffassung, dass eine Änderung des etablierten Goldstandards der WBI nach brusterhaltend erfolgter operativer Therapie nur basierend auf qualitativ hochwertigen Daten mit ausreichender Nachbeobachtungszeit erfolgen darf (28).

<sup>1</sup>American Society for Radiation Oncology

<sup>2</sup>American Society of Breast Surgeons

<sup>3</sup>American Brachytherapy Society

## Literatur

1. AGO, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Empfehlungen Gynäkologische Onkologie – Kommission Mamma. [www.ago-online.org/Leitlinien](http://www.ago-online.org/Leitlinien)
2. American Brachytherapy Society, TASK Group. [www.americanbrachytherapy.org](http://www.americanbrachytherapy.org)
3. American Society of Breast Surgeons. [www.breastsurgeons.org](http://www.breastsurgeons.org)
4. Astor MB, Hilaris BS, Gruerio A, et al.: Preclinical studies with the photon radiosurgery system (PRS). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:809–13.
5. Azria D, Bourcier C: Partial breast irradiation new standard for selected patients. *Lancet* 2010;376:71-2.
6. Brenner DJ, Leu CS, Beatty JF, Shefer RE: Clinical relative biological effectiveness of low-energy x-rays emitted by miniature x-ray devices. *Phys Med Biol* 1999;44:323-33.
7. Cameron D, Kunkler I, Dixon M, et al.: Intraoperative radiotherapy for early breast cancer. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) 2010;376:1142.
8. Clarke M, Collins R, Darby S, et al.: 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 randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-106.
9. Deutsche Krebsgesellschaft e.V.: Interdisziplinäre S3-Leitlinien für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms - 1. Aktualisierung 2008. Zuckschwerdt, München 2008;74-81; <http://www.senologie.org/leitlinien.htm>
10. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, et al.: Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:963-70.
11. Haviland JS, A'Hern R, Bliss JM: Intraoperative radiotherapy for early breast cancer. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) 2010;376:1142.
12. Herskind C, Griebel J, Kraus-Tiefenbacher U, et al.: Sphere of equivalence - a novel target volume concept for intraoperative radiotherapy using low-energy x rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1575-81.
13. Holland R, Veling SH, Mravunac M, et al.: Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 1985;56:979-90.
14. Kirkpatrick JP, Meyer JJ, Marks LB: The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Semin Radiat Oncol* 2008;18:240-3.

15. Krauss DJ, Kestin LL, Mitchell C, et al.: Changes in temporal patterns of local failure after breast conserving therapy and their prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:731-40.
16. NCCN, National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: Breast cancer - Version V.2.2010. Practice Guidelines in Oncology 2010.
17. Nikjoo H, Lindborg L: RBE of low energy electrons and photons. *Phys Med Biol* 2010;55: R65-109.
18. Prosnitz LR, Horten J, Wallner PE, et al.: Accelerated partial breast irradiation: caution and concern from an ASTRO task force. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:981-4.
19. Reitsamer R, Fastner G, Kopp M, et al.: Intraoperative radiotherapy for early breast cancer. Correspondence. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) 2010;376:1141.
20. Sauer R, Sautter-Bihl ML, Budach W, et al.: Accelerated partial breast irradiation. A Consensus statement of three German Oncology Societies. *Cancer* 2007;110:1187-94.
21. Sautter-Bihl ML, Budach W, Dunst J, et al.: DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer I. Breast-conserving therapy. *Strahlenther Onkol* 2007;183: 661-6.
22. Sedlmayer F, Fastner G, Merz F et al. on behalf of the ISORT Europe: IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: results of an ISORT pooled analysis. *Strahlenther Onkol* 2007;183 (Suppl):32-4
23. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al.: Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 987-1001.
24. Smith BD, Buchholz TA, Kuerer HM: Intraoperative radiotherapy for early breast cancer. Correspondence. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) 2010;376:1141.
25. Strnad V, Hildebrandt G, Pötter R, et al.: Accelerated partial breast irradiation: 5-year results of the German-Austrian multicenter phase II trial using interstitial multicatheter brachytherapy alone after breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 Jun 2. [Epub ahead of print]  
doi:10.1016/j.jrobp.2010.01.020
26. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, et al.: Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an inter-

national, prospective, randomized, non-inferiority phase 3 trial. Lancet 2010; 376: 91-102.

27. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, et al.: Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1.822 cases treated with electrons. Breast Cancer Res Treat 2010;124:141-51.
28. Wenz F, Budach W, Dunst J, et al.: Accelerated partial.breast irradiation (ABPI) ready for prime time? Strahlenther Onkol 2009;185:653-5.
29. Wenz F, Welzel G, Blank E, 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. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77:1309-14.

**Tabelle 1**

	TARGIT (26)	ELIOT (27)	Fyles (10)
Studiendesign Pat randomisiert	Prosp. randomisiert non-inferiority trial Non inferiority margin 2,5% intent to treat-Analyse WBI: n=1119 APBI: n=1113	Prospective investi- gation  APBI: n=1822	Prosp. randomisiert  Tam alleine n=383 Tam+WBI n=386
Pat ,die entspr. Randomi- sierung behandelt wur- den	WBI: n=1025 APBI: nur n=854 APBI+WBI: n=142	Alle	Alle
Nachbeobachtung 2 Jahre 4 Jahre 6 Jahre	Median 24 Monate n=1108 (50%): n= 420 (19%)	Median: 36 Monate n=1143 (62%) n= 697 (38%) n= 296 (16%)	Median 5,6 Jahre
Medianes Alter	63 J	58 J	68 J
Tumorgröße ≤1cm % 1-2 cm % <2 cm %	36 50 14	34,5 51,5 14,5	35 48 16,5
Axilläre LK negativ % positiv %	84 16	71 29	Alle negativ, nur 82% histol. untersucht
Grading G1 % G2 % G3 %	34 50 15	25 46 25	22.5 46 15
ER pos % PR-pos %	90	79 78	81
OP-Technik	Tumorektomie	Quadrantektomie	Tumorektomie
RT - Technik	50 kV-Röntgen	Elektronen, 3-10 MeV je nach gewünschter Eindring-Tiefe	WBI, Photonen
Dosis	20 Gy Oberfläche, d.h. 5-7 Gy in 1 cm	21 Gy 90%-Isodose	50 Gy
Endokrine Therapie % Chemotherapie %	66 13	75 9.6	Alle Ø
Lokalrezidivrate	4 J APBI 1.2% WBI 0.95	3 J 3,63 %	5 J 8 J Tam 7,7% 17,6% Tam +RT 0,6% 3,5%
Ipsilaterale Zweittumoren	nicht angegeben	3 J 1,3%	nicht angegeben
Nebenwirkungen (NW)	Alle NW und schwere Toxizität TARGIT 3,3% WBI 3,9%	schwere Fibrose: 0,1% Leichte Fibrose: 1,8%	

Die Stellungnahme wurde erarbeitet von (alphabetische Reihenfolge):

Budach,	Wilfried
Dunst,	Jürgen
Engenhardt-Cabillic,	Rita
Feyer,	Petra
Fietkau,	Rainer
Haase,	Wulf
Harms,	Wolfgang
Rödel,	Claus
Sauer,	Rolf
Sautter-Bihl,	Marie-Luise
Sedlmayer,	Felix
Souchon,	Rainer
Wenz,	Frederik

Oktober 2010