

## Anhang 1: Beispiele wissenschaftlich-systematischen Vorgehens aus der präklinischen Forschung, der klinischen Forschung und der Versorgungsforschung sowie im Rahmen eines klinischen Falls.

Diese Beispiele dienen der Verdeutlichung der generischen Natur des wissenschaftlich-systematischen Vorgehens und zeigt Beispiele aus der präklinischen Forschung, der klinischen Forschung und der Versorgungsforschung. Ebenso ist das evidenzbasierte Vorgehen im Rahmen eines exemplarischen klinischen Falls aufgeführt.

Kontext	Beobachtung	Fragestellung	Hypothese	Datenerhebung/ Analyse	Ergebnis	Interpretation	Veröffentlichung
<b>Präklinische Forschung</b>	Wohlbefinden und Quality of Life von Brustkrebspatientinnen können durch ketogene Diät verbessert werden. Ob ketogene Diät einen Einfluss auf das Tumorwachstum und die Metastasierung hat - sei es im positiven oder im negativen Sinne - ist allerdings unklar.	Hat ketogene Diät einen Einfluss auf das Wachstum und die Metastasierung von Brusttumoren?	Hypothese: Das Wachstum und die Metastasierung von Brusttumoren kann im Mausmodell durch ketogene Diät beeinflusst werden.	Mäusen, die aufgrund genetischer Veränderungen Brusttumoren entwickeln, wird entweder ketogene Diät oder Standardfutter (Kontrollgruppe) verabreicht. Tumolvolumen und die Anzahl der Lungenmetastasen werden quantifiziert.	Es gibt in Bezug auf das Tumorwachstum und die Anzahl der Lungenmetastasen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe, die ketogene Diät bekommen hat und der Kontrollgruppe, die Standardfutter erhalten hat.	Im verwendeten Mausmodell hat die ketogene Diät keinen Einfluss auf Tumorwachstum und Metastasierung. Dies spricht dafür, dass Brustkrebspatientinnen sehr wahrscheinlich vom positiven Einfluss ketogener Diät auf das Wohlbefinden und die Quality of Life profitieren können, ohne negative Effekte in Bezug auf die onkologische Sicherheit befürchten zu müssen.	[13]
<b>Klinische Studie</b>	Beobachtung 1: S3-LL: Nach brusterhaltender Operation soll die ganze Brust bestrahlt werden. Bestrahlung kann Nebenwirkung machen. Mammakarzinome rezidivieren zu >90% lokal im Tumorbett, eine intraoperative Radiotherapie (IORT) könnte eine „einfache“ und schnelle Möglichkeit der alleinigen Tumorbett-Bestrahlung sein. Literaturreview: Alleinige Bestrahlung des Tumorbettes scheint wirksam zu sein (zu diesem Zeitpunkt keine RCT zur IORT hierzu!)	Fragestellung 1: Ist eine alleinige lokale Bestrahlung des Tumorbettes mittels IORT für Patientinnen mit sehr kleinem Rezidivrisiko gleichwertig zur Standardtherapie (Ganzbrustbestrahlung)?	Hypothese 1: Eine Teilbrustbestrahlung mittels IORT ist der Ganzbrustbestrahlung bei Patientinnen mit niedrigem Risikoprofil im Bezug auf die lokale Kontrolle nach 5 Jahren nicht unterlegen.	Datenerhebung/ Analyse 1: Randomisierte Phase III Studie: TARGIT A Experimenteller Arm (IORT) vs. Standardtherapie; Primärer Endpunkt: Lokale Kontrolle nach 5 Jahren, insgesamt 10 Jahre Nachsorgezeit für alle Endpunkte	Ergebnis 1: Lokale Kontrolle nicht unterlegen, signifikant besseres nicht-burstkrebs-assoziiertes Überleben	Interpretation 1: Übertragung der neuen Erkenntnisse in Leitlinie, AGO Empfehlungen; Es gibt einen Überlebensvorteil und beim nicht-brustkrebsass. Überleben ist dieser sogar signifikant. Additiv scheinen die Patientinnen weniger Metastasen zu entwickeln.	[30], [31], [32]

Kontext	Beobachtung	Fragestellung	Hypothese	Datenerhebung/ Analyse	Ergebnis	Interpretation	Veröffentlichung
	<p>Beobachtung 2 (wird aus den Erkenntnissen der 1. Teilstudie abgeleitet): Die hohe Einzeldosis, die bei der IORT direkt nach der Tumoresektion verabreicht wird, scheint einen positiven Effekt auf die Tumorkontrolle auch außerhalb des Tumorbettes zu haben, da diese Patientinnen weniger Metastasen entwickeln. Ergänzend zeigt sich ein positiver Effekt auf das Überleben.</p>	<p>Fragestellung 2: Hat die IORT Effekte auch außerhalb des Tumorbettes?</p>	<p>Hypothese 2: Patientinnen mit einer IORT entwickeln weniger Metastasen und haben ein besseres Überleben trotz Erleben eines Lokalrezidives im Vergleich zu Patientinnen ohne IORT.</p>	<p>Datenerhebung/ Analyse 2: Daten aus TARGIT A mit Subgruppenanalysen (biologischen Faktoren) zum onkologischen Outcome</p>	<p>Ergebnis 2: Patientinnen mit IORT und einem G1/2 Tumor haben ein signifikant besseres Gesamtüberleben. Patientinnen mit IORT haben signifikant weniger Metastasen nach einem Lokalrezidiv. Patientinnen mit Lokalrezidiv nach IORT haben ein sign. besseres brustkrebsass. Überleben und Gesamtüberleben verglichen mit Patientinnen mit Lokalrezidiv nach Standardbestrahlung</p>	<p>Interpretation 2: IORT hat positive Effekte auch außerhalb der lokalen Anwendung.</p>	[29]
<b>Klinischer Fall</b>	<p>Patientin stellt sich mit einem ausgedehnten Mammakarzinom vor. Die Untersuchung zeigte eine besondere Form des Mammakarzinoms: ein Cancer en cuirasse (Panzerkrebs). Im interdisziplinären Tumorboard besteht der Konsens, dass es nicht genug Expertise im Haus zu dieser seltenen Form des Mammakarzinoms gibt und hier eine Literaturrecherche notwendig ist, weil auch die S3 LL keine konkreten Hinweise gibt.</p>	<p>Fragestellung: Was ist die adäquate Behandlung für diese Patientin?</p>		<p>Systematische Literaturrecherche in diversen Quellen. Sichtung und Bewertung der Literatur nach einschlägigen Empfehlungen zur EBM</p>	<p>Übersicht über Behandlungsmöglichkeiten bei vergleichbaren Patient*innenpopulationen inklusive der Vor- und Nachteile</p>	<p>Auswahl der passenden Behandlung im engen Austausch mit den Wünschen und Bedürfnissen der Patientin. Nach der Behandlung wird der Therapieerfolg ausgewertet und das Vorgehen reevaluiert.</p>	

Kontext	Beobachtung	Fragestellung	Hypothese	Datenerhebung/ Analyse	Ergebnis	Interpretation	Veröffentlichung
<b>Versorgungsforschung</b>	Bei erhöhtem Risiko für ein Lokalrezidiv ist eine Dosisaufsättigung im Tumorbett durch einen sog. Boost nach S3-LL und AGO Empfehlungen sinnvoll. Dieser kann durch verschiedene Techniken erfolgen. Eine Technik ist die IORT. Hierzu gibt es diverse größere und kleinere retrospektive Studien, jedoch keine prospektiven Daten. Da die Technik bereits als Standardmethode in den LL steht, ist eine RCT nicht sinnvoll. Es bietet sich ein prospektives Register zur Qualitätssicherung an.	Fragestellung: Ist eine Boost-Bestrahlung mittels IORT für Patientinnen mit höherem Rezidivrisiko eine gut verträgliche Behandlungsoption?	Hypothese: Ein Boost mittels IORT ist eine lokal wirksame und gut verträgliche Therapie.	Prospektives Register in D mit 10 teilnehmenden Zentren und Einschluss von > 1000 Patientinnen in 10 Jahren. Insgesamt bis zu 10 Jahre Nachsorgezeit für alle Endpunkte. Prinzip der Versorgungsforschung: kein Protokoll, sondern die Zentren behandeln nach ihrer Routine und sammeln prospektiv Daten, die (systematisch) in vorgegebenen Strukturen erfasst und gesammelt werden.	Sehr gute lokale Kontrolle, sehr gutes Gesamtüberleben, extrem wenig Metastasierungen, Toxizitätsprofil im gewohnten Rahmen	Die Qualitätssicherung der IORT als Boost ist mit prospektiven Daten aus einem großen Patientenregister gelungen. Somit wurden die retrospektiven Daten aus der S3-LL und den AGO Empfehlungen mit Daten aus der Routineversorgung gesichert.	[10], [11], [26]

Abkürzungen: S3-LL=S3-Leitlinie, IORT=Intraoperative Radiotherapie, RCT=Randomisiert-kontrollierte Studie, AGO=Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, EBM=Evidenzbasierte Medizin, D=Deutschland