Leitlinienprogramm Onkologie

Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms

Langversion 4.3 – Februar 2020
AWMF-Registernummer: 032-045OL

Leitlinie (Langversion)

DKG KREBSGESELLSCHAFT
Deutsche Krebshilfe HELFEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.
AWMF

Das ist neu!
Das hat sich geändert!

Wesentliche Neuerungen durch die 3. Aktualisierung der Leitlinie (2017)

Im Kapitel der Patientinneninformation und Aufklärung wurden die Empfehlungen erweitert und an die Informationsbedürfnisse der Patientinnen angepasst (siehe Kapitel 3.1).

Der Bereich der Früherkennung (bisher separate S3-Leitlinie) wurde in die S3-Leitlinie integriert: Spezielle Empfehlungen definieren dabei das Vorgehen bei hoher Brustdichte und den Umgang mit speziellen Untersuchungsverfahren (z. B. Tomosynthese) (siehe Kapitel 3.2).

Aus den vergangenen Jahren liegen vermehrt Daten zu Frauen mit erhöhter familiärer bzw. genetischer Belastung bzw. den Erkrankungsfall in dieser speziellen Situation vor. So geben die Empfehlungen explizite Handlungsmöglichkeiten (z. B. platinhaltige Systemtherapie, Beratungshilfen und Umgang mit dem erhöhten Lebenszeitrisiko weiterer Malignome) (siehe Kapitel 3.3).

Das Kapitel Diagnostik umfasst neben den konventionellen senologischen Untersuchungsverfahren neue Empfehlungen zum Staging. Bei Patientinnen mit hohem Rückfall- bzw. Metastasierungsrisiko wird nun bspw. explizit eine computertomographische Untersuchung von Thorax und Abdomen empfohlen (siehe Kapitel 4.2.3).

Das Kapitel zur operativen Therapie (siehe Kapitel 4.4) berücksichtigt in der aktuellen Version modernere Operationsverfahren und das Vorgehen beim axillären Staging unter besonderer Berücksichtigung der zunehmend häufiger durchgeführten neoadjuvanten Therapien. Insgesamt soll mit den neuen Empfehlungen die Radikalität gesenkt werden (Verringerung des Sicherheitsabstandes bei der Resektion des invasiven Karzinoms, Verzicht der Axilladissektion unter definierten Bedingungen).

Empfehlungen zur pathomorphologischen Untersuchung beziehen neuere Marker ein: Auf die Hinzunahme von Ki-67 zu den konventionellen Prognosefaktoren und auf die Möglichkeit der Durchführung von Multigenassays in definierten Situationen wird in der Leitlinie hingewiesen (siehe Kapitel 4.5).

Empfehlungen zur Strahlentherapie verfolgen wie im operativen Bereich zunehmend deeskalierende Strategien: Besonders bei fortgeschrittenem Alter können Verfahren der Hypofraktionierung und alleiniger Teilbrustbestrahlung mit der Patientin diskutiert werden (siehe Kapitel 4.6).

Die aktualisierte S3-Leitlinie beschreibt explizit die Möglichkeiten der adjuvanten endokrinen Therapie, auch die der verlängerten Applikation (5-10 Jahre), und der Verabreichung von Chemotherapien (siehe Kapitel 4.7).

Neue Empfehlungen zu beeinflussbaren Lebensstilfaktoren sollen die körperliche Aktivität von Patientinnen erhöhen und das Gewicht reduzieren, um das Rückfallrisiko zu reduzieren und das subjektive Wohlbefinden zu erhöhen (siehe Kapitel 4.7.7).

Auch für die Situation des Lokalrezidivs und der metastasierten Erkrankung gibt die aktualisierte Leitlinie klare Empfehlungen: Beim Lokalrezidiv sollen bspw. neben der In-sano-Resektion auch Möglichkeiten der erneuten Strahlentherapie und der Re-Induktion von Zystostatika geprüft werden (siehe Kapitel 5.3 und 5.4).

Neben den bisherigen und jetzt aktualisierten Kapiteln aus der Leitlinienversion von 2012 wurden aufgrund der hohen Versorgungsrelevanz und erweiterten Evidenz neue Kapitel von den Autoren entwickelt. Die folgenden Kapitel sind neu hinzugekommen:

Kapitel 4.7.6.	Knochengerichtete Therapie
Kapitel 4.7.7.	Beeinflussbare Lebensstilfaktoren
Kapitel 7.	Mammakarzinom in Schwangerschaft und Stillzeit, Schwangerschaft nach Mammakarzinom, Fertilitätserhalt
Kapitel 8.	Mammakarzinom der älteren Patientin
Kapitel 9.	Mammakarzinom des Mannes

Inhaltsverzeichnis

Wesentliche Neuerungen durch die 3. Aktualisierung der Leitlinie (2017) 1

1. Informationen zu dieser Leitlinie 12

1.1. Herausgeber 12

1.2. Federführende Fachgesellschaften 12

1.3. Finanzierung der Leitlinie 12

1.4. Kontakt 12

1.5. Zitierweise 12

1.6. Bisherige Änderungen an der Version 4 12

1.7. Besonderer Hinweis 13

1.8. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie 13

1.9. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie 14

1.10. Zusammensetzung der Leitliniengruppe 14

1.10.1. Koordination und Redaktion 14

1.10.2. Steuergruppe 15

1.10.3. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen 15

1.10.4. Patientenbeteiligung 22

1.10.5. Methodische Begleitung 22

1.11. Verwendete Abkürzungen 23

2. Einführung 28

2.1. Geltungsbereich und Zweck 28

2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung 28

2.1.2. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren 29

2.2. Grundlagen der Methodik 30

2.2.1. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009) 30

2.2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung 32

2.2.3. Statements 32

2.2.4. Expertenkonsens (EK) 33

2.2.5. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte 33

2.2.5.1. Einholung von Interessenkonflikterklärungen 33

2.2.5.2. Bewertung von Interessenkonflikten 33

3. Allgemeines 35

3.1. Patientinneninformation und -aufklärung 35
3.1.1. Diagnosemitteilung 37
3.1.2. Aufklärung über die Behandlung 38

3.2. Früherkennung, Mammographiescreening 42
3.2.1. Partizipative Entscheidungsfindung 45
3.2.2. Mammographiescreening 46
3.2.3. Maßnahmen zur Brustkrebsfrüherkennung 51
3.2.3.1. Sonographie 52
3.2.3.2. Ergänzende bildgebende Diagnostik bei hoher mammographischer Dichte zur Früherkennung 52
3.2.4. Forschungsbedarf zur Früherkennung von Brustkrebs 54

3.3. Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs 55
3.3.1. Familiäres Mammakarzinom 55

4. Lokoregional begrenzte Primär-erkrankung 67

4.1. Generelle diagnostische und therapeutische Konzepte 67

4.2. Diagnostik bei der Abklärung auffälliger Befunde sowie prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik bei gesichertem Mammakarzinom 69
4.2.1. Basisdiagnostik 69
4.2.2. Bildgebende Verfahren 70
4.2.3. Diagnostische Sicherung 76

4.3. DCIS und Risikoläsionen 82
4.3.1. Vorbemerkung 82
4.3.2. DCIS 82
4.3.2.1. Klinische Präsentation, Risiko und Verlauf beim DCIS 82
4.3.2.2. Operative Therapie des DCIS 84
4.3.2.3. Radiotherapie des DCIS 86
4.3.2.4. Antihormonelle Therapie beim DCIS 87
4.3.3. Risikoläsionen 87
4.3.3.1. Vorbemerkung 87
4.3.3.2. Atypische duktale Hyperplasie (ADH) in der Stanz- oder Vakuumbiopsie 88
4.3.3.3. Lobuläre Neoplasie (LN) in der Stanz- oder Vakuumbiopsie 89
4.3.3.4. Flache Epithelatypie (FEA) in der Stanz- oder Vakuumbiopsie 90
4.3.3.5. ADH, LN, FEA in der offenen Biopsie 90
4.3.3.6. Papillom in der Stanz- oder Vakuumbiopsie 91
4.3.3.7. Papillom in der offenen PE 92

4.4. Operative Therapie des invasiven Karzinoms ... 93
4.4.1. Generelle Empfehlung ... 93
4.4.2. Brusterhaltende Therapie ... 94
4.4.3. Mastektomie ... 96
4.4.4. Plastisch rekonstruktive Eingriffe ... 98
4.4.5. Operative Therapie der Axilla ... 99

4.5. Pathomorphologische Untersuchung ... 104
4.5.1. Vorbemerkungen ... 104
4.5.2. Allgemeine Grundsätze ... 104
4.5.2.1. Allgemeine Patientendaten, Vorbefunde, anamnestische Angaben ... 104
4.5.2.2. Dokumentation der makroskopischen Bearbeitung ... 105
4.5.2.3. Dokumentation der mikroskopischen Bearbeitung und Begutachtung ... 105
4.5.2.4. Abklärung von mammographisch nachgewiesenem Mikrokalk ... 106
4.5.2.5. Schnellschnittuntersuchung ... 107
4.5.2.6. Histologische Klassifikation und Grading ... 108
4.5.2.6.1. Histologische Klassifikation ... 108
4.5.2.6.2. Ausdehnung intraduktale Tumorkomponente ... 108
4.5.2.6.3. Histologisches Grading ... 109
4.5.2.6.4. DCIS-Grading ... 109
4.5.2.7. Multifokalität/Multizentrizität ... 109
4.5.2.8. Peritumorale Lymphgefäßinvasion ... 110
4.5.3. Bestimmung des Hormonrezeptor- und HER2-Status sowie des Ki-67-Proliferationsindex invasiver Karzinome ... 111
4.5.3.1. Interpretation Hormonrezeptorstatus ... 113
4.5.3.2. Auswertung Ki-67-Proliferationsindex ... 116
4.5.4. Prognostische und prädiktive Faktoren ... 118
4.5.4.1. uPA/PAI-1 ... 121
4.5.4.2. Ki-67 ... 121
4.5.4.3. Intrinsische Subtypen ... 123
4.5.4.4. Multigentests ... 124
4.5.5. Perkutane Biopsien im Rahmen der interventionellen Diagnostik ... 131
4.5.5.1. Perkutane Biopsie (Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie) ... 131
4.5.5.1.1. Makroskopische Bearbeitung ... 131
4.5.5.1.2. Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung ... 131
4.5.5.2. Feinnadelpunktion/Aspirationszytologie (FNAC) ... 134
4.5.6. Exzisionsbiopsien ... 134
4.5.6.1. Makroskopische Bearbeitung ... 134
4.5.6.2. Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung ... 136
4.5.7. Mastektomiepräparate ... 138
4.5.7.1. Makroskopische Bearbeitung ... 138

4.5.7.2. Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung ... 139
4.5.8. Lymphknoten ... 140
4.5.8.1. Makroskopische Bearbeitung ... 140
4.5.8.2. Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung ... 141

4.6. Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms ... 143

4.7. Systemische adjuvante Therapie (endokrine, Chemo-, Antikörpertherapie) ... 169
4.7.1. Auswahl der adjuvanten Therapie und Risikoeinstufung ... 169
4.7.2. Endokrine Therapie ... 170
4.7.3. Adjuvante Chemotherapie ... 176
4.7.4. Neoadjuvante Therapie ... 179
4.7.5. Antikörpertherapie ... 183
4.7.6. Knochengerichtete Therapie ... 185
4.7.6.1. Therapie und Prävention des Krebstherapie-induzierten Knochenverlusts (Cancer treatment induced bone loss) ... 185
4.7.6.1.1. Therapie der Krebstherapie-induzierten Osteoporose ... 188
4.7.6.2. Adjuvante Therapie zur Verbesserung des knochenmetastasenfreien und Gesamtüberlebens ... 188
4.7.6.3. Knochengerichtete Therapie bei Patientinnen mit Knochenmetastasen ... 190
4.7.6.4. Verträglichkeit der Bisphosphonate ... 190
4.7.7. Beeinflussbare Lebensstilfaktoren ... 191

5. Das rezidivierte oder metastasierte Mammakarzinom ... 200

5.1. Definition und Prognose ... 200
5.1.1. Definition ... 200
5.1.2. Häufigkeit und Prognose ... 200

5.2. Diagnostik des lokalen/lokoregionalen Rezidivs ... 202

5.3. Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs ... 206
5.3.1. Lokales (intramammäres) Rezidiv ... 206
5.3.2. Lokalrezidiv nach Mastektomie ... 208
5.3.3. Axilläres Lymphknotenrezidiv ... 209
5.3.4. Medikamentöse Therapie ... 209
5.3.5. Strahlentherapie ... 211

5.4. Fernmetastasen ... 214
5.4.1. Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms ... 214
5.4.2. Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms ... 218
5.4.2.1. Bevacizumab beim metastasierten Mammakarzinom (1. Linie) ... 220
5.4.2.2. Regime ... 222

5.4.3. Metastasiertes HER2-positives Mammakarzinom ... 231
5.4.4. Spezifische Metastasenlokalisationen ... 232
5.4.4.1. Grundsätzliches Vorgehen bei Fernmetastasierung ... 232
5.4.4.2. Spezielle Behandlung von Skelettmetastasen ... 232
5.4.4.2.1. Indikationen zur Strahlentherapie ... 233
5.4.4.2.2. Indikationen zur operativen Therapie ... 234
5.4.4.2.3. Osteoprotektive Therapie ... 236
5.4.4.3. Behandlung von Hirnmetastasen ... 237
5.4.4.4. Behandlung von Lebermetastasen ... 243
5.4.4.5. Behandlung von Lungenmetastasen ... 244
5.4.4.5.1. Maligner Pleuraerguss ... 244
5.4.4.6. Haut- und Weichteilmetastasen ... 245

5.5. Palliativmedizin ... 246
5.5.1. Bedürfnisse der Patientinnen ... 248
5.5.2. Bedürfnisse der Nahestehenden ... 249

6. Behandlung, Betreuung und Begleitung ... 250

6.1. Generelles Konzept ... 250

6.2. Psychoonkologische Aspekte ... 251
6.2.1. Grundprinzipien der psychoonkologischen Versorgung ... 251
6.2.2. Psychoonkologische Versorgungskonzepte und Interventionen ... 252

6.3. Supportivtherapie ... 255
6.3.1. Definition ... 255
6.3.2. Bedeutung und Quantifizierung von Nebenwirkungen ... 256
6.3.3. Grundsätze der Supportivtherapie ... 256
6.3.4. Medikamentös induzierte Übelkeit und Erbrechen ... 257
6.3.4.1. Diagnostik ... 258
6.3.4.2. Prophylaktische medikamentöse Therapie ... 258
6.3.4.3. Hoch emetogene medikamentöse Tumortherapie ... 261
6.3.4.4. Anthrazyklin/Cyclophosphamid (AC)-basierte Chemotherapie bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom im Speziellen ... 261
6.3.4.5. Moderat emetogene medikamentöse Tumortherapie ... 262
6.3.4.6. Gering emetogene medikamentöse Tumortherapie ... 263
6.3.4.7. Minimal emetogene medikamentöse Tumortherapie ... 263
6.3.4.8. Antizipatorische Übelkeit und Erbrechen ... 264
6.3.4.9. Übelkeit und Erbrechen trotz optimaler Prophylaxe ... 264
6.3.4.10. Nichtmedikamentöse Therapieoptionen ... 265
6.3.5. Strahlentherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen ... 265

6.3.6. Neutropenie, febrile Neutropenie (FN), Infektionen ... 266
6.3.6.1. Infektionen bei Neutropenie ... 270
6.3.7. Tumortherapie-induzierte Anämie ... 271
6.3.7.1. Definition der Anämie ... 271
6.3.7.2. Tumoranämie, Anämie bei chronischer Erkrankung ... 272
6.3.7.3. Inzidenz der Tumortherapie-induzierten Anämie ... 272
6.3.7.4. Diagnostik ... 272
6.3.7.4.1. Laborparameter ... 272
6.3.7.4.2. Therapieoptionen bei der Tumortherapie-induzierten Anämie ... 273
6.3.7.4.3. Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESA) bei Chemotherapie-induzierter Anämie 273
6.3.7.4.4. Eisensubstitution ... 274
6.3.7.4.5. Differenzialdiagnose und Diagnostik ... 274
6.3.7.4.6. Transfusion- von Erythrozytenkonzentraten ... 276
6.3.8. Neurotoxizität ... 279
6.3.8.1. Taxan-assozierte Neuropathie ... 280
6.3.8.2. Diagnostik ... 281
6.3.8.3. Aufklärung der Patientin ... 281
6.3.8.4. Prophylaxe der CIPN ... 281
6.3.8.5. Therapie der CIPN ... 282
6.3.8.6. Weitere Toxizitäten ... 284

6.4. Nachsorge und Langzeitbetreuung ... 285
6.4.1. Ziele ... 285
6.4.2. Untersuchungen zum lokoregionalen/intramammären Rezidiv beziehungsweise kontralateralen Mammakarzinom ... 286
6.4.3. Männer mit Brustkrebs ... 288
6.4.4. Untersuchung auf Metastasen ... 289
6.4.5. Diagnostik und Therapie von Neben- und Folgewirkungen der Primär- und Langzeittherapien ... 289
6.4.5.1. Lymphödem ... 290
6.4.5.2. Kardiotoxizität ... 291
6.4.5.3. Leukämie ... 291
6.4.5.4. Klimakterisches Syndrom ... 291
6.4.5.5. Antikörpertherapie ... 292
6.4.5.6. Thromboembolische Ereignisse ... 292
6.4.5.7. Osteoporose ... 292
6.4.5.8. Fatigue ... 293
6.4.5.9. Reproduktion ... 293
6.4.6. Häufigkeit der Nachuntersuchungen ... 293

6.5. Rehabilitation ... 297

6.6. Komplementäre Medizin ... 304
6.6.1. Diagnostik ... 308
6.6.2. Komplementärmedizinische Verfahren bei Ängsten/ Angststörungen/Depression ... 308
6.6.3. Komplementärmedizinische Verfahren bei Fatigue ... 309
6.6.4. Komplementärmedizinische Verfahren zur Prophylaxe von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen ... 309
6.6.5. Komplementärmedizinische Verfahren zur Prophylaxe & Behandlung von oraler Mucositis 309
6.6.6. Komplementärmedizinische Verfahren zur Behandlung von akuten radiogenen Hautreaktionen ... 309
6.6.7. Nahrungsergänzungsmittel ... 310
6.6.8. Misteltherapie ... 311
6.6.9. Traditionelle Chinesische Medizin (TCM) ... 311
6.6.9.1. Therapie mit pflanzlichen Präparaten ... 311
6.6.10. Meditation und Mindfulness-based stress reduction ... 313
6.6.11. Komplementärmedizinische Verfahren zur Behandlung von Schlafstörungen bei Mammakarzinompatientinnen ... 313
6.6.12. Komplementärmedizinische Verfahren zur Behandlung von Schmerzen bei Mammakarzinompatientinnen ... 314
6.6.13. Komplementärmedizinische Ansätze zur Therapie der Taxan-induzierten Neuropathie ... 315
6.6.14. Komplementärmedizinische Ansätze zur Therapie von Hitzewallungen/vasomotorischen Symptomen ... 316
6.6.15. Alternativmedizinische Methoden ... 316

6.7. Dokumentation, Versorgungskoordination und Qualitätsmanagement ... 318
6.7.1. Dokumentation ... 318
6.7.2. Versorgungskoordination und Qualitätsmanagement ... 320
6.7.2.1. Strukturmerkmale einer guten Versorgungskoordination ... 320

7. Mammakarzinom in Schwangerschaft und Stillzeit, Schwangerschaft nach Mammakarzinom, Fertilitätserhalt ... 322

7.1. Schwangerschaft nach Mammakarzinom ... 322

7.2. Mammakarzinom während der Schwangerschaft ... 325

7.3. Fertilitätserhalt ... 326

8. Mammakarzinom der älteren Patientin ... 328

8.1. Allgemein ... 328

8.2. Geriatrie ... 328

8.3. Lokale Therapie 330

8.4. Adjuvante endokrine Therapie 331

8.5. Adjuvante Chemotherapie 331

8.6. Anti-HER2-Therapie 334

9. Mammakarzinom des Mannes 336

10. Qualitätsindikatoren 341

11. Anhänge 347

11.1. Klinische Algorithmen der Diagnosekette Brustkrebs-Früherkennung 347

11.1.1. Möglichkeiten und Indikationen der plastischen Rekonstruktion 349

11.1.2. Klassifikation der Eingriffe 350

11.2. Pathomorphologische Untersuchung 351

11.3. TNM- und pTNM-Klassifikation und UICC-Stadieneinteilung (8. Aufl. [1584, 1585, 1591-1593]) 376

11.4. Nachsorge und Langzeitbetreuung 382

11.5. Arbeitsgruppen aus der Leitlinienversion von 2012 385

12. Abbildungsverzeichnis 387

13. Tabellenverzeichnis 388

14. Literaturverzeichnis 390

1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH).

1.2. Federführende Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)

1.3. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3, 2020, AWMF Registernummer: 032-045OL, http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/ (abgerufen am: TT.MM.JJJJ)

1.6. Bisherige Änderungen an der Version 4

September 2018 Version 4.1: Allgemeine redaktionelle Überarbeitung. Redaktionelle Überarbeitung des Hintergrundtextes in Kapitel 3.2.2 und von Abbildung 4 und Abbildung 5. Die Bezeichnungen von Empfehlungskästen (3.8, 3.13, 4.40, 4.53, 4.69, 4.72) wurden geändert: von Empfehlung zu Statement. Streichung der Klammer „(SLNE ≥ 3 Lnn.)“ in Tabelle 9. Korrektur der Angaben zum QI 6 (mi ergänzt).

August 2019, Version 4.2: Ergänzung von Hinweisen zu „Gemeinsam Klug Entscheiden (GKE)“ Empfehlungen (siehe GKE zur Bildgebung und GKE zu Lebensstilfaktoren.

Februar 2020, Version 4.3: Umfassende redaktionelle Überarbeitung der Empfehlungskästen. Zusammengefasste Empfehlungen wurden in separate

Empfehlungskästen übertragen. Durch die Überarbeitung wurden die Empfehlungsnummern geändert. Inhaltliche Änderungen fanden nicht statt.

1.7. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.8. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patientinnen sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese

hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease-Management-Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

1.9. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Neben der Langversion gibt es die folgenden ergänzenden Dokumente zu dieser Leitlinie:

- Kurzversion der Leitlinie
- Laienversion (Patientinnenleitlinie)
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie
- Evidenztabellen

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- Leitlinienprogramm Onkologie (http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/)
- AWMF (www.leitlinien.net)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

Die Patientinnenleitlinien können zudem als Druckversion bei der Deutschen Krebshilfe bestellt werden (https://www.krebshilfe.de/informieren/ueber-krebs/infothek/)

1.10. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.10.1. Koordination und Redaktion

Leitlinienkoordination
Prof. Dr. Achim Wöckel, Universitätsklinikum Würzburg, Frauenklinik und Poliklinik, Josef-Schneider-Str. 4, 97080 Würzburg

Mitkoordination:
Prof. Dr. Rolf Kreienberg, Landshut
Prof. Dr. Wolfgang Janni, Universitätsfrauenklinik Ulm

Leitliniensekretariat
Katharina Brust, B.Sc., Universitätsklinikum Würzburg, Frauenklinik und Poliklinik, Josef-Schneider-Str. 4, 97080 Würzburg

1.10.2. Steuergruppe

Zu den Aufgaben der Steuergruppe gehörten die Kontaktaufnahme und Rückkoppelung zu den beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen, Umsetzung der methodischen Vorgaben, Erstellung eines Projektplanes, Verwaltung der finanziellen Ressourcen, Unterstützung der inhaltlichen Arbeit der Experten, Zusammenführung und redaktionelle Bearbeitung der von den Experten und Arbeitsgruppen vorbereiteten Texte. Die Mitglieder der Steuergruppe können Tabelle 1 entnommen werden.

Tabelle 1: Mitglieder der Leitlinien-Steuergruppe

	Name	Stadt
1	Prof. Dr. Ute-Susann Albert	Frankfurt
2	Prof. Dr. Wilfried Budach	Düsseldorf
3	Dr. Markus Follmann, MPH, MSc	Berlin
4	Prof. Dr. Wolfgang Janni	Ulm
5	Prof. Dr. Ina Kopp	Marburg
6	Prof. Dr. Rolf Kreienberg	Landshut
7	PD Dr. Mathias Krockenberger	Würzburg
8	Prof. Dr. Thorsten Kühn	Esslingen
9	Dipl.-Soz. Wiss. Thomas Langer	Berlin
10	Dr. Monika Nothacker	Marburg
11	Prof. Dr. Anton Scharl	Amberg
12	Prof. Dr. Ingrid Schreer	Hamburg-Eimsbüttel
13	Prof. Dr. Achim Wöckel	Würzburg
Methodische Beratung: Prof. Dr. P. U. Heuschmann, Universität Würzburg		

1.10.3. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Die Leitliniengruppe wurde vom Koordinator in Rücksprache mit der Steuergruppe einberufen. Dabei wurden alle bereits an der Erstellung der zweiten Aktualisierung beteiligten Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und Organisationen angesprochen.

Diese wurden gebeten, Experten als Mandatsträger zu ihrer Vertretung in Abstimmungsprozessen (Konsensusverfahren) sowie für die inhaltliche Arbeit im Team in spezifischen Gruppen zu benennen (Tabelle 4). Alle Experten wurden nach dem Prinzip der Sach- und Fachkompetenz ausgewählt und eingeladen. Die Vertretung der mit herausgebenden Fachgesellschaften, Organisationen und Arbeitsgemeinschaften

der Leitliniengruppe wurde schriftlich von den jeweiligen Vorständen bestätigt (Mandat). Ziel war die Gewährleistung eine dem Inhalt und dem Anwendungsbereich der Leitlinie entsprechenden Multidisziplinarität und Mulitprofessionalität innerhalb der Leitliniengruppe. Vertreterinnen der Selbsthilfeorganisationen wurden von Beginn an aktiv in den Aktualisierungsprozess integriert mit dem Ziel, die Probleme der Erkrankung und Versorgung aus der Perspektive der Betroffenen stärker zu kontrastieren.

Für die inhaltliche Arbeit wurden bereits in Vorbereitung des 1. Konsensusprozesses einzelne Arbeitsgruppen gebildet. Jede Arbeitsgruppe benannte einen Sprecher sowie einen stellvertretenden Sprecher. Die Arbeitsgruppensprecher waren primäre Ansprechpartner der Steuergruppe und hauptverantwortlich für die Ausarbeitung des Arbeitsgruppenthemas, die Einhaltung der methodischen Vorgaben und Projektphasen, die Erstellung und Präsentation der Arbeitsgruppenergebnisse, Kernaussagen und Empfehlungen im Rahmen der Konsensuskonferenzen sowie für die Ausarbeitung des Hintergrundtextes in Abstimmung mit der Arbeitsgruppe. Die themenspezifischen Arbeitsgruppen hatten die Aufgabe, den medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnissstand für ihr Themengebiet und die für das Versorgungskonzept relevanten, themenübergreifenden Aspekte einschließlich Lösungsvorschlägen von Nahtstellen darzulegen.

Die Mitglieder der Leitlinien-Steuergruppe, die von den teilnehmenden Fachgesellschaften und Organisationen benannten Mandatsträger sowie die von der Steuergruppe eingeladenen Experten stellen die Mitglieder der Arbeitsgruppen dar und sind die Autoren der Leitlinie. Stimmberechtigt in den Abstimmungsprozessen (Konsensusverfahren) waren nur die von den teilnehmenden Fachgesellschaften und Organisationen benannten Mandatsträger.

Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Fachgesellschaften	1. Mandatsträger	2. Mandatsträger (Vertreter)
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT)	Prof. Dr. Jutta Engel, München	Prof. Dr. Dieter Hölzel, München
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)	Prof. Dr. Tanja Fehm, Düsseldorf	Prof. Dr. Anton Scharl, Amberg
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)	Dr. Anja Welt, Essen	Dr. Matthias Zaiss, Freiburg
AG Prävention und Integrative Onkologie (PRiO)	Prof. Dr. Volker Hanf, Fürth	Prof. Dr. Karsten Münstedt, Offenburg
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (PSO)	Prof. Dr. Joachim Weis, Freiburg	
AG Radiologische Onkologie (ARO)	Prof. Dr. Wilfried Budach, Düsseldorf	Prof. Dr. Frederick Wenz, Mannheim
AG Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS)	Prof. Dr. Hartmut Link, Kaiserslautern	Prof. Dr. Oliver Rick, Bad Wildungen
Arbeitskreis Frauengesundheit (AKF)	Prof. Dr. Anke Steckelberg, Halle	Gudrun Kemper, Berlin

Fachgesellschaften	1. Mandatsträger	2. Mandatsträger (Vertreter)
Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten e. V. (BVDST)	Prof. Dr. Petra Feyer, Berlin	Prof. Dr. Volker Budach, Berlin
Berufsverband für Frauenärzte e. V.	Dr. Klaus König, Steinbach	
BRCA-Netzwerk e. V.	Andrea Hahne, Bonn	Traudl Baumgartner, Bonn
Bundesverband Deutscher Pathologen e. V.	Prof. Dr. Annette Lebeau, Hamburg	Prof. Dr. Hans-Peter Sinn, Heidelberg
Chirurgische AG für Onkologie (CAO-V)	Prof. Dr. Wolfram Trudo Knoefel, Düsseldorf	
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)	Prof. Dr. Michael Denkinger, Ulm	
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. Sara Brucker, Tübingen	Prof. Dr. Bernd Gerber, Rostock
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Diana Lüftner, Berlin	Prof. Dr. Hans Tesch, Frankfurt
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH)	Prof. Dr. Christian Kubisch, Hamburg	
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Andreas Buck, Würzburg	
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Dr. Christina Gerlach, M.Sc., Mainz	Dr. Susanne Hirsmüller, Düsseldorf
Deutsche Gesellschaft für Pathologie	Prof. Dr. Hans H. Kreipe, Hannover	Prof. Dr. Carsten Denkert, Berlin
Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)	Prof. Dr. Christoph Heitmann, München	
Deutsche Gesellschaft für psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPFG)	PD Dr. Friederike Siedentopf, Berlin	
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. Cordula Petersen, Hamburg	Prof. Dr. Jürgen Dunst, Kiel
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)	Prof. Dr. Hans Helge Bartsch, Freiburg	
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)	Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen	
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V. (DEGUM)	Prof. Dr. Markus Hahn, Tübingen	
Deutsche Röntgengesellschaft e. V.	Prof. Dr. Markus Müller-Schimpfle, Frankfurt	bis 31.12.16: Prof. Dr. Ulrich Bick, Berlin

Fachgesellschaften	1. Mandatsträger	2. Mandatsträger (Vertreter)
		ab 01.01.17: PD Dr. E. Fallenberg, Berlin
Deutscher Verband für Physiotherapie e. V. (ZVK)	Ulla Henscher, Hannover	Reina Tholen, Köln
Frauenselbsthilfe nach Krebs	Dr. Renza Roncarati, Battenberg	Roswita Hung, Wolfsburg
Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID)	Prof. Dr. Alexander Katalinic, Lübeck	
Gynecologie Suisse (SGGG)	Dr. Christoph Honegger, Baar	
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)	Kerstin Paradies, Hamburg	
Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)	Prof. Dr. Vesna Bjelic-Radisic, Graz	
Ultraschalldiagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe (ARGUS)	Prof. Dr. med. Dr. h. c. Friedrich Degenhardt, Hannover	

Tabelle 3: Experten in beratender Funktion

Name	Stadt
PD Dr. Freerk Baumann	Köln
Prof. Dr. Matthias Beckmann	Erlangen
Prof. Dr. Jens Blohmer	Berlin
Prof. Dr. Peter Fasching	Erlangen
Prof. Dr. Nadia Harbeck	München
Prof. Dr. Peyman Hadji	Frankfurt
Prof. Dr. Hans Hauner	München
Prof. Dr. Sylvia Heywang-Köbrunner	München
Prof. Dr. Jens Huober	Ulm
Dr. Jutta Hübner	Berlin
Prof. Dr. Christian Jackisch	Offenbach

Name	Stadt
Prof. Dr. Sibylle Loibl	Neu-Isenburg
Prof. Dr. Hans - Jürgen Lück	Hannover
Prof. Dr. Michael Lux	Erlangen
Prof. Dr. Gunter von Minckwitz	Neu-Isenburg
Prof. Dr. Volker Möbus	Frankfurt
Prof. Dr. Volkmar Müller	Hamburg
Prof. Dr. Ute Nöthlings	Bonn
Prof. Dr. Marcus Schmidt	Mainz
Prof. Dr. Rita Schmutzler	Köln
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss	Heidelberg
Prof. Dr. Florian Schütz	Heidelberg
Prof. Dr. Elmar Stickeler	Aachen
Prof. Dr. Christoph Thomssen	Halle (Saale)
Prof. Dr. Michael Untch	Berlin
Dr. Simone Wesselmann	Berlin
Dr. Barbara Zimmer, MPH, MA (Kompetenz-Centrum Onkologie, MDK Nordrhein, keine Autorin auf expliziten Wunsch des MDK)	Düsseldorf
Weitere wissenschaftliche Mitarbeiter:	
Katharina Brust, B.Sc. (Leitliniensekretariat)	Würzburg
Dr. Jasmin Festl (Leitlinienbewertung, Literaturselektion)	Würzburg
Steffi Hillmann, MPH (Leitlinienrecherche und –bewertung)	Würzburg
PD Dr. Mathias Krockenberger (Literaturselektion)	Würzburg
Stephanie Stangl, MPH	Würzburg
Dr. Tanja Stüber (Literaturselektion)	Würzburg

Tabelle 4: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder dieser Leitlinie (frühere Arbeitsgruppen und Kapitelautoren der jeweiligen Kapitel finden sich im Anhang 11.6)

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe: Sprecher (Reviewer), Arbeitsgruppe
3.1 Patientinneninformation und -aufklärung	Weis, (Schreer), Hirsmüller, Hung, Kemper, König, Paradies, Roncarati, Steckelberg
3.2 Früherkennung, Mammographiescreening	Albert, Schreer, (Müller-Schimpfle), Degenhardt, Engel, Hahn, Heywang-Köbrunner, Hölzel, Katalinic
3.3 Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs	Schmutzler, (Fasching), Degenhardt, Fallenberg, Heitmann, Hahne, Kemper, Kubisch, Lebeau, Lück, Müller-Schimpfle, Steckelberg, Zimmer
4.2 Diagnostik bei der Abklärung auffälliger Befunde sowie prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik bei gesichertem Mammakarzinom	Hahn, (Heywang-Köbrunner), Fallenberg, Bücker, Degenhardt, Müller-Schimpfle
4.3 DCIS und Risikoläsionen	Sinn, (Gerber), Brucker, Budach W., Denkert, Fehm, Heitmann, Kreipe, Kühn, Lebeau, Schreer
4.4 Operative Therapie des invasiven Karzinoms	Fehm, (Budach W.), Bjelic-Radisic, Dunst, Engel, Heitmann, Honegger, Janni, Kühn, Petersen, Scharl, Sinn, Wöckel
4.5 Pathomorphologische Untersuchung	Lebeau, (Gerber), Brucker, Denkert, Kreipe, Schmidt, Schulz-Wendtland, Sinn
4.6 Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms	Thomssen, (Budach W.), Budach V., Dunst, Engel, Fehm, Feyer, Hölzel, Katalinic, Petersen, Scharl, Schulz-Wendtland
4.7.2 Endokrine Therapie	Blohmer, (Schmidt), Bartsch, Bjelic-Radisic, Fehm, Hölzel, Jackisch, Link, Lüftner, Scharl, Tesch
4.7.3 Adjuvante Chemotherapie	Stickeler, (Lüftner), Brucker, Gerber, Harbeck, Möbus, Müller, Schneeweiss, Schulz-Wendtland, Tesch
4.7.4 Neoadjuvante Therapie	Untch, (Schneeweiss), Brucker, Gerber, Huober, Loibl, v. Minckwitz
4.7.5 Antikörpertherapie	Blohmer, Stickeler, Untch, (Lüftner, Schmidt, Schneeweiss)
4.7.6 Knochengerichtete Therapie	Schütz, (Hadji), Schulz-Wendtland, Stickeler
4.7.7 Beeinflussbare Lebensstilfaktoren	Janni, (Baumann), Hanf, Hauner, Nöthlings
5.2 Diagnostik des lokalen/lokoregionalen Rezidivs	Blohmer, (Fallenberg), Degenhardt, Hahn, König, Müller-Schimpfle, Scharl, Stickeler

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe: Sprecher (Reviewer), Arbeitsgruppe
5.3 Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs	Brucker, (Budach W.), Gerber, Heitmann, Hirsmüller, Jackisch, Lux
5.4 Fernmetastasen - Chemo	Huober, (Tesch), Bartsch, Brucker, Budach W., Gerber, Gerlach, Hirsmüller, Knoefel, Link, Lüftner, Schulz-Wendtland, Welt, Wenz, Zaiss
5.4 Fernmetastasen - Endokrin	Müller, (Lück), Bartsch, Brucker, Budach W., Gerber, Gerlach, Hirsmüller, Knoefel, Link, Lüftner, Schulz-Wendtland, Welt, Wenz, Zaiss
5.4 Fernmetastasen – Spez. Metastasenlokalisation	Schmidt, (Petersen), Bartsch, Brucker, Budach W., Bücker, Gerber, Gerlach, Hirsmüller, Knoefel, Link, Lüftner, Schulz-Wendtland, Welt, Wenz, Zaiss
5.5 Palliativmedizin	Gerlach, Hirsmüller, Roncarati, Schmidt
6.2 Psychoonkologische Aspekte	Siedentopf, (Weis), Bartsch, Hirsmüller, Hung, Roncarati
6.3 Supportivtherapie	Lux, (Bartsch), Feyer, Gerlach, Henscher, Hung, Link, Roncarati
6.4 Nachsorge	König, (Albert), Beckmann, Bjelic-Radisic
6.5 Rehabilitation	Bartsch, Budach, Henscher, Hölzel, Hung, Janni, Rick, Roncarati, Schulz-Wendtland, Seifart, Weis
6.6 Komplementäre Medizin	Hanf, (Beckmann), Festl, Hung, Münstedt, Roncarati
6.7 Dokumentation, Versorgungskoordination und Qualitätsmanagement	Beckmann, Engel, Wesselmann, Budach W., Gerlach, Hirsmüller, Hölzel, Hübner, Katalinic, Lux, Schulz-Wendtland, Wöckel
7. Mammakarzinom in Schwangerschaft und Stillzeit, Schwangerschaft nach Mammakarzinom, Fertilitätserhalt	Loibl, (Harbeck), Degenhardt, Hadji
8. Mammakarzinom der älteren Patientin	Huober, (Lück), Albert, Denkinger, Gerlach, Scharl
9. Mammakarzinom des Mannes	Thomssen, (Müller), Albert

1.10.4. Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von 4 Patientenvertreterinnen erstellt.

Frau Roncarati und Frau Hung (Frauenselbsthilfe nach Krebs) waren von Beginn an in die Erstellung der Leitlinie eingebunden und nahmen mit eigenem Stimmrecht an den Konsensuskonferenzen teil. Frau Prof. Steckelberg und Frau Kemper (Arbeitskreis Frauengesundheit) nahmen ebenfalls mit eigenem Stimmrecht an den Konsensuskonferenzen teil.

1.10.5. Methodische Begleitung

Die methodische Begleitung erfolgte durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- Frau Dr. med. Monika Nothacker MPH (AWMF)
- Frau Prof. Dr. med. Ina Kopp (AWMF)
- Herr Dr. med. Markus Follmann MPH M.Sc. (DKG)
- Herr Dipl.-Soz. Wiss. Thomas Langer (DKG)

Durch externe Auftragnehmer:

- Dr. med. Simone Wesselmann, MBA (Aktualisierung der Qualitätsindikatoren)

1.11. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
ADH	(intra-)duktale atypische Hyperplasie
AI	aromatase inhibitor
AML	akute myeloische Leukämie
APBI	accelerated partial breast irradiation
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATL	Aktivitäten des täglichen Lebens
AUC	Area under the Curve
BÄK	Bundesärztekammer
bds	beiderseits
BET	brusterhaltende Therapie
BI-RADS	breast imaging reporting and data system
BMI	Body mass index
BPM	beidseitige prophylaktische Mastektomie
BPSO	beidseitige prophylaktische Salpingo-Oophorektomie
BRCA1/2	Breast Cancer associated Gene 1/2
BWS	Brustwirbelsäule
CAM	komplementäre und alternative Methoden
CAP	College of American Pathologists
CGA	comprehensive geriatric assessment
CHF	chronische Herzinsuffizienz
CIPN	Chemotherapieä-induzierte periphere Neuropathie
CISH	Chromogene-in-situ-Hybridisierung
CNB	Core Needle Biopsy

Abkürzung	Erläuterung
CT	Computertomographie
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DBT	digitale Brust-Tomosynthese
DFS	disease free survival
DGS	Deutsche Gesellschaft für Senologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
ECE	extrakapsuläres Tumorwachstum
EIC	extensive intraduktale Komponente
EK	Expertenkonsens
ER	Estrogenrezeptor
ESA	Erythropoese-stimulierende Agenzien
ESAS	Edmonton Symptom Assessments Scale
ET	Östrogen-Therapie
FEA	flache Epithelatypie
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FN	febrile Neutropenie
FNA	Feinnadelaspiration
FNB	Feinnadelbiopsie
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GnRHa	gonadotropin-releasing hormone agonist
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HT	Hormontherapie
IARC	International Agency for Research on Cancer

Abkürzung	Erläuterung
IBC	inflammatorisches Mammakarzinom
iFE	intensivierte Früherkennung
IHC	Immunhistochemie
IMRT	Intensititätsmodulierte Radiotherapie
IORT	intraoperative Strahlentherapie
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISH	In-situ-Hybridisierung
ITC	intrathekale Chemotherapie
KD	kognitive Dysfunktion
KM-MRT	Kontrastmittel-Magnetresonanztomographie
KPE	komplexe Erstauungstherapie
LABC	locally advanced breast cancer
LCIS	lobuläres Carcinoma in situ
LK	Lymphknoten
LL	Leitlinie
LN	lobuläre Neoplasie
LoE	Level of Evidence
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVI	(Lymph-)Gefäßinvasion
LWS	Lendenwirbelsäule
MAK	Mamillen-Areola-Komplex
MDS	myelodysplastisches Syndrom
MG	Mammographie
MRT	Magnetresonanztomographie

Abkürzung	Erläuterung
MSP	Mammographie-Screening-Programm
NACT	neoadjuvante Chemotherapie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NNT	number needed to treat
NZGG	New Zealand Guidelines Group
OP	Operation
OS	overall survival
PBI	partial breast irradiation
pCR	pathologische Komplettremission
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progressionsfreies Überleben
PI	Proliferationsindex
PMRT	postoperative Strahlentherapie
PNP	Polyneuropathie
POS	Palliative Outcome Scale
PR	Progesteronrezeptor
PST	primär systemische Therapie
QoL	Quality of life
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RFA	Radiofrequenzablation
ROR	risk of recurrence
RR	relatives Risiko
RS	Recurrence Score

Abkürzung	Erläuterung
SABCS	San Antonio Breast Cancer Symposium
SBRT	stereotaktische Bestrahlung
SGB	Sozialgesetzbuch
SIB	simultan-integrierter Boost
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SISH	Silber verstärkte In-situ-Hybridisierung
SLN	Sentinel-Lymphknoten
SLNB	Sentinel Lymph Node Biopsy
SSM	skin-sparing mastectomy
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TILs	tumorinfiltrierende Lymphozyten
TNBC	triple-negative breast cancer
TNM-Klassifikation	Tumour-Node-Metastasis-Klassifikation
UICC	Union for International Cancer Control
US	Ultraschall
VMAT	Volu-Metric-Arc-Therapie
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentralnervensystem

2. Einführung

2.1. Geltungsbereich und Zweck

2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung

Die wesentliche Rationale für die Aktualisierung der Leitlinie ist die gleichbleibend hohe epidemiologische Bedeutung des Mammakarzinoms und die damit verbundene Krankheitslast. In diesem Zusammenhang sind die Auswirkungen neuer Versorgungskonzepte in ihrer Umsetzung zu prüfen. Der Bedarf zur Aktualisierung der Leitlinie ergibt sich zudem aus der Existenz neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und der Weiterentwicklung in der Leitlinienmethodik. Zudem ist in regelmäßigen Abständen eine redaktionelle und inhaltliche Prüfung und Überarbeitung der Kernaussagen und Empfehlungen der Leitlinie erforderlich. Die Ziele der S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms wurden aus der Ursprungsversion und den ersten beiden Aktualisierungen beibehalten und für die 3. Neuauflage ergänzt bzw. konkretisiert:

- Berücksichtigung aktueller Erkenntnisse evidenzbasierter Medizin und anerkannter Behandlungskonzepte
- Berücksichtigung der Erkenntnisse aus disseminierten Leitlinien und der flächendeckenden Erfassung der leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren in der Aktualisierung und Umsetzung der Leitlinie
- Unterstützung der Einbindung der Patientinnen in Therapieentscheidungen und Positionierung ihrer individuellen Bedürfnisse
- flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorenübergreifenden Versorgung des Mammakarzinoms
- konkretes Hinwirken auf Verbesserungen hinsichtlich einer bedarfsgerechten und qualitätsgesicherten psychosozialen Betreuung und Rehabilitation
- Unterstützung der Dokumentation von Epidemiologie und Verläufen von Brustkrebserkrankungen durch klinische Krebsregister
- systematische Berücksichtigung der Empfehlungen der Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen
- systematische Berücksichtigung der Empfehlungen und daraus abgeleiteten Qualitätsindikatoren in Disease-Management-Programmen (DMP), Zertifizierungs-verfahren von Brustzentren, Krebsregistern sowie der externen, vergleichenden Qualitätssicherung und Vereinheitlichung der Dokumentationsanforderungen.

Die Verbesserung des Wissens über die Erkrankung bei Nichtbetroffenen und Patientinnen ist ein wichtiges Ziel, für das ein deutliches Verbesserungspotenzial besteht. Es ist eine Voraussetzung für die Befähigung von Frauen, an Therapieentscheidungen teilzunehmen. Es werden derzeit Informationen in zunehmendem Umfang im Internet bereitgestellt, jedoch vielfach mit sehr variierender, teilweise inakzeptabler Qualität. Gerade im Bereich Brustkrebs ist eine Flut von Informations- und Aufklärungsmaterial erhältlich, deren Qualität überwiegend als mangelhaft bewertet wird. Im Rahmen des OL-Progrmms wurden verschiedene

Versionen der Patientenleitlinie erstellt, welche regelmäßig nach den entsprechenden Updates angepasst werden. Die jeweils gültigen Versionen der Frauen- und Patientinnenleitlinien sind kostenfrei verfügbar (siehe Kapitel 1.9).

Adressaten:
Die Empfehlungen der interdisziplinären Leitlinie (LL) richten sich an alle Ärzte und Angehörige von Berufsgruppen, die mit der Versorgung von Bürgerinnen im Rahmen der Früherkennung und Patientinnen mit Brustkrebs befasst sind (Gynäkologen, Allgemeinmediziner, Radiologen, Pathologen, Radioonkologen, Hämatoonkologen, Psychoonkologen, Physiotherapeuten, Pflegekräfte etc.) und alle an Brustkrebs erkrankten Frauen sowie deren Angehörige.

Weitere indirekte Adressaten sind:

- medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften und Berufsverbände
- Interessenvertretungen der Frauen (Frauengesundheitsorganisationen, Patienten- und Selbsthilfeorganisationen)
- Qualitätssicherungseinrichtungen und Projekte auf Bundes- und Länderebene
- gesundheitspolitische Einrichtungen und Entscheidungsträger auf Bundes- und Länderebene
- die Vertragsverantwortlichen von DMP-Programmen und Integrierten Versorgungsverträgen
- Kostenträger
- sowie die Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise.

2.1.2. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 5 Jahre geschätzt. Vorgesehen sind kurzfristigere Aktualisierungen bei dringendem Änderungsbedarf. Kommentare und Hinweise zur Aktualisierung der Leitlinie sind ausdrücklich erwünscht und können an die folgende Adresse gesendet werden: mammakarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de

2.2. Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/) und den Seiten der AWMF (http://www.awmf.org/) frei verfügbar.

2.2.1. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009)

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in Tabelle 5 aufgeführte System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2009 verwendet. Dieses System sieht die Klassifikation der Studien für verschiedene klinische Fragestellungen (Nutzen von Therapie, prognostische Aussagekraft, diagnostische Wertigkeit) vor.

Tabelle 5: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
		CDR or validated on split-sample only	validated only on split-sample or databases		including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study; or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"

2.2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch AWMF-zertifizierte Leitlinienberater/innen moderierte strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [1]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Kapitel 1.10.3) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in Tabelle 7 den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrunde liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 6), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 6: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/ sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann/kann verzichtet werden

Tabelle 7: Konsensusstärke

Konsenstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

Die Entscheidungskriterien für die Festlegung der Empfehlungsgrade werden im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie erläutert.

2.2.3. Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

2.2.4. Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens" ausgewiesen. Für die Graduierung der auf Expertenkonsens beruhenden Empfehlungen wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke ergibt sich hier aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 6.

2.2.5. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare und Reisekosten der Teilnehmer). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Alle Mitglieder legten während des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor.

2.2.5.1. Einholung von Interessenkonflikterklärungen

Die Einholung von Interessenkonflikterklärungen aller beteiligten Personen erfolgte ab März 2016 mit dem aktualisierten Formblatt der AWMF (siehe Leitlinienreport) mit stufenweiser Angabe der Höhe der Bezüge sowie expliziter Nachfrage nach intellektuellen (akademischen) Interessenkonflikten (Schulen, Publikationstätigkeit etc.). Die Vollständigkeit der Erklärungen wurde im Oktober 2016 erreicht. Die Leitliniengruppe umfasst inklusive Methodiker, Einzelexperten und Stellvertretern von Mandatsträgern der Fachgesellschaften ca. 90 Personen.

2.2.5.2. Bewertung von Interessenkonflikten

In dem verwendeten Formblatt wurden die Auszufüllenden gebeten, anzugeben, ob ein thematischer Bezug zu dem vorliegenden Leitlinienthema besteht. Eine abschließende Selbsteinschätzung, ob ein Interessenkonflikt besteht, fand dagegen nicht mehr statt. Die Interessenkonflikterklärungen wurden von einer Arbeitsgruppe, die von der Steuergruppe nominiert wurde, bewertet. Die Arbeitsgruppe bestand aus: Prof. Dr. R. Kreienberg (Seniorkoordinator, Gynäkologe, ehemals Direktor der Universitätsfrauenklinik Ulm, DGGG), Prof. Dr. U.S. Albert (Senologin, DGS), Prof. Dr. W. Budach (Direktor der Klinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik in Düsseldorf, DEGRO) und Dr. M. Nothacker, MPH (Methodikerin, AMWF). Alle Ergebnisse wurden einem externen Berater (Prof. Dr. Ludwig von der AKDÄ) vorgelegt und bestätigt.

Bewertungskriterien

Die erste Bewertung der Interessenkonflikterklärungen erfolgte durch alle Bewerter für alle Personen völlig unabhängig von den anderen Bewertern nach der Einteilung: 0 = kein, 1 = gering, 2 = moderat, 3 = gravierend in Bezug auf die eingeschätzte Ausprägung von Interessenkonflikten. Dazu eingetragene Begründungen wurden erfasst. Die Bewertungen der Arbeitsgruppenmitglieder wurden zusammengeführt und der Range der Bewertungen festgestellt. In einer gemeinsamen Telefonkonferenz wurden die Bewertungen diskutiert, die mindestens eine 2 (moderater Interessenkonflikt n=31) und/oder eine 3 aufwiesen (gravierender Interessenkonflikt, n=15). Nach Diskussion erfolgte die abschließende Festlegung der Bewertung. Folgende Kriterien wurden dabei in Hinblick auf den vorliegenden thematischen Bezug und die absolute Höhe der Bezüge sowie die Stärke der Beziehung geprüft:

1. Vorträge finanziert durch die Industrie
2. Gutachter-/Beratertätigkeit: Bezahlte Gutachter-/Beratertätigkeit für Industrieunternehmen (Wissenschaftlicher Beirat/Advisory Board: Tätigkeit für die Industrie)
3. Drittmittel direkt finanziert durch die Industrie

Bei Vorliegen von nur wenigen Vorträgen erfolgte die Bewertung „1 – gering". Bei Vorliegen relevanter Gutachter-/Beratertätigkeit oder Tätigkeit in einem wiss. Beirat bzw. Advisory Board und/oder Drittmittelerhalt durch die Industrie erfolgte entweder die Bewertung „2 - moderat" oder die Bewertung „3 - gravierend". Die Bewertungen wurden im Konsens in der Gesamtschau der Angaben vergeben und unterliegen insgesamt einer subjektiven Einschätzung, da die Angaben in den Interessenkonfliktformularen nicht durchgehend eine zuverlässige quantitative Einschätzung erlaubten und es keine Rationale für einen festen „cut-off" gab.

Abschließend wurden die Bewertungen wie folgt vergeben:

44 mal = Bewertung 2 - davon waren 14 Mandatsträger und 30 Experten betroffen
0 mal = Bewertung 3

Umgang mit Interessenkonflikten

Folgender Umgang wurde umgesetzt:

- 0 -1 (kein oder geringer Interessenkonflikt): keine besonderen Maßnahmen.
- 2 (moderater Interessenkonflikt): Doppelabstimmung zu den betroffenen Themen (zusätzliche Berechnung des Abstimmungsergebnisses bei Ausschluss der Personen mit einem moderaten Interessenkonflikt).
- 3 (gravierender Interessenkonflikt): keine Abstimmung zu betroffenen Themen, Review des Kapitels durch Dritte obligat, wahlweise Ausschluss aus der Diskussion (Review möglichst Methodiker oder nicht inhaltlich befangene Mitglieder der Leitliniengruppe).

Die potentiell von Interessenkonflikten betroffenen Themen wurden anhand der angegebenen Substanzen orientierend ermittelt.

Leitlinienkoordinatoren und Mitglieder der Steuergruppe wurden von der Abstimmung grundsätzlich ausgeschlossen. Um eine empirische Grundlage für das tatsächlich vorliegende Verzerrungsrisiko in Bezug auf die Gesamtgruppeneinschätzung zu schaffen, wurden vor den elektronischen Abstimmungen durch eine vorgeschaltete Frage jeweils die Personen mit moderaten Interessenkonflikten ermittelt. Anschließend war es durch diese verblindete Gruppierung möglich, Sensitivitätsanalysen bezüglich der Gruppe von Personen mit einem moderaten Interessenkonflikt durchzuführen (Ergebnis bei Beteiligung aller vs. Ergebnis bei Ausschluss der Personen mit Interessenkonflikt).

Diese Vorgehensweise wurde Ende November mit einem unabhängigen Gutachter und Experten für Interessenkonflikte, Prof. Dr. Ludwig von der AKDÄ besprochen, der das Verfahren als angemessen bestätigte.

An dieser Stelle möchten wir allen Mitarbeitern für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

3. Allgemeines

3.1. Patientinneninformation und –aufklärung

Durch die Nutzung neuer Informationstechnologien wie beispielsweise das Internet und dem zunehmenden Bedürfnis von Patientinnen nach Information und Mitbestimmung bei der Behandlung ihrer Erkrankung kommt der Informationsvermittlung und Aufklärung der Patientin heute eine wichtige Rolle zu. Deren Bedeutung ist für die Arzt-Patienten-Beziehung, den Krankheitsverlauf und die Erreichung des Therapiezieles durch zahlreiche Studien belegt [2-4]. Eine ergebnisoffene Patientenaufklärung in Kombination mit einer gemeinsamen (partizipativen) Entscheidungsfindung ermöglicht erst ärztliches Handeln. Zwei ethische Prinzipien wirken bei diesen Interaktionen: die Selbstbestimmung (Autonomie) der Patientin und die ärztliche Fürsorge [5]. Die Autonomie der Patientin ist dabei höchstes Gut. Eine Entscheidung der Patientin ist immer freiwillig und bindet ärztliches Handeln. Patientinnen können sich für oder gegen medizinische Maßnahmen in Diagnostik und Therapie aussprechen oder sich auch für ein „Nicht-wissen-Wollen“ entscheiden. Damit Patientinnen eine Entscheidung im Sinne einer wirksamen Einwilligung („informed consent“) treffen können, sind bestehende Informationsdefizite durch den Arzt auszugleichen. Dem persönlichen Gespräch zwischen Patientin und Arzt kommt als Grundlage für eine vertrauensvolle und respektvolle Verständigung eine besondere Bedeutung zu. Der partizipativen Entscheidungsfindung kommt dabei ein hoher Stellenwert zu („shared decision making“).

Sie ist durch einen bestimmten Regeln folgenden Gesprächsablauf und intensiven Informationsaustausch zwischen Arzt und Patientin gekennzeichnet und mündet in einer von beiden getragenen Entscheidung der Patientin hinsichtlich der Durchführung von medizinischen Maßnahmen [5-7].

Voraussetzung hierfür ist das patientenzentrierte Gespräch. Die Aufklärung durch den Arzt sollte umfassend, wahrheitsgemäß, vollständig hinsichtlich Art der Maßnahme, Zweck, Nutzen und Risiken und insbesondere verständlich (u. a. Angaben von Häufigkeiten statt Relativprozenten) erfolgen [8, 9] (Patientenrechtegesetz, „Gute Praxis Gesundheitsinformation“ http://www.leitlinie-gesundheitsinformation.de/ und die Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation https://www.leitlinie-gesundheitsinformation.de/wp-content/uploads/2017/07/Leitlinie-evidenzbasierte-Gesundheitsinformation.pdf; Raodmap des Nationalen Krebsplans). Die individuelle somatische, psychische und soziale Situation, das Geschlecht, das Alter und die Komorbiditäten sind im Rahmen der Gesprächsführung zu berücksichtigen. Dabei sind die Ängste und Sorgen, die spezifischen Belastungen, insbesondere jedoch auch der Informationsbedarf der Patientin, ihre Behandlungserwartungen und ihre Präferenzen vom Arzt direkt anzusprechen [10-14]. Dem Wunsch der Patientin, das Gespräch oder auch weitere Gespräche gemeinsam mit einer Vertrauensperson (Partner, Angehörige, Patientenvertreterinnen) zu führen, ist nachzukommen. Die ärztliche Aufklärung der Patientin sollte umfassen: Informationen über die Krankheit, erhobene Untersuchungsergebnisse, den bisherigen Behandlungsverlauf, Diagnose- und Therapieoptionen einschließlich der zu erwartenden Nebenwirkungen sowie die Einschätzungen über die damit verbundenen Prognosen und der Einfluss auf die Lebensplanung der Patientin [15-17].

3.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Der Wunsch der Patientin, das Gespräch oder auch weitere Gespräche gemeinsam mit einer Vertrauensperson (Partner, Angehörige, Patientenvertreterinnen) zu führen, sollte erfragt werden.
	Starker Konsens

Die Aufklärung ist eine interdisziplinäre Aufgabe aller an der onkologischen Versorgung beteiligten Berufsgruppen. Wenngleich die medizinische Aufklärung der Patientin primär Aufgabe des Arztes ist, sollte sie bei spezifischen Themen durch andere Berufsgruppen wie Pflege, Psychoonkologen etc. unterstützt werden.

3.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die medizinische Aufklärung der Patientin ist primär Aufgabe des Arztes, sie sollte jedoch bei spezifischen Themen durch andere Berufsgruppen wie Pflege, Psychoonkologen etc. unterstützt werden.
	Starker Konsens

Am Beispiel des Dartmouth-Hitchcock Medical Centers in New Hampshire, USA, soll illustriert werden, wie Aufklärung als interdisziplinäre Aufgabe umgesetzt werden kann. Seit 1999 wird Patientinnen und Patienten im Center for Shared Decision Making ein Decision Coaching angeboten, um individuelle Präferenzen zu klären und die Konsultation mit ihrer Ärztin oder ihrem Arzt vorzubereiten. In diesem Prozess werden auch Entscheidungshilfen bereitgestellt. Ziel ist es, Shared Decision Making und informierte Entscheidungen zu ermöglichen. Die Rolle der Decision Coaches wird dabei insbesondere von Pflegenden übernommen (Dartmouth-Hitchcock Medical Center, 2016, [18]).

In Deutschland wurden entsprechende Curricula für die Qualifizierung zum Decision Coach bereits für die Bereiche Brustkrebs [19] und Multiple Sklerose entwickelt [20]. Diese Curricula sollen die Pflegenden befähigen, Decision Coaching unter Einbeziehung von evidenzbasierten Entscheidungshilfen durchzuführen.

Flankierend, unterstützend und hilfreich für eine Entscheidungsfindung der Patientin sind die Bereitstellung und der Zugang zu schriftlichen Informationen [21, 22]. Hierzu zählen fach- und sachkompetente, verständlich aufbereitete und qualitätsgesicherte Informationsmaterialien [21, 23].

3.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Evidenzbasierte Gesundheitsinformationen (EBGI) haben zum Ziel informierte Entscheidungen zu verbessern. Deshalb sollen EBGI nach definierten Qualitätskriterien erstellt werden. Wenn vorhanden, dann sollten sie der Patientin auch zur Verfügung gestellt werden.
	Konsens

3.1.1. Diagnosemitteilung

Sobald die histopathologische Diagnose Mammakarzinom gesichert ist, soll die Patientin durch ihren behandelnden Arzt nach den oben beschriebenen Kriterien aufgeklärt werden. Es liegt im Ermessen der Patientin, ob der Partner oder Angehörige oder auch eine Selbsthilfevertreterin in das Gespräch bzw. die Gespräche einbezogen werden sollen. Das Gespräch sollte in für die Patientin verständlicher und ihrem Auffassungsvermögen angemessener Form und in angemessenem Rahmen stattfinden [8, 9]. Der Arzt muss seine Patientin wahrheitsgemäß informieren, ohne Inhalte zu verharmlosen; trotzdem soll der Hoffnung auf Heilung oder Linderung nicht der Weg versperrt werden. Der aufklärende Arzt hat darauf zu achten, dass seine Aufklärung entsprechend dem Behandlungsverlauf erfolgt.

3.4.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Die Art der Vermittlung von Informationen und der Aufklärung der Patientin soll nach folgenden Grundprinzipien einer patientenzentrierten Kommunikation, die eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglicht, erfolgen: • Ausdruck von Empathie und aktives Zuhören • direktes und einfühlsames Ansprechen schwieriger Themen • wenn möglich, Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, ggf. Erklärung von Fachbegriffen • Strategien, um das Verständnis zu verbessern (Wiederholung, Zusammenfassung wichtiger Informationen, Nutzung von Graphiken u.ä.) • Ermutigung, Fragen zu stellen • Erlaubnis und Ermutigung, Gefühle auszudrücken • weiterführende Hilfe anbieten (s. a. Abschnitt Psychoonkologie).
Level of Evidence **1b**	Quellen : [24-30]
	Starker Konsens

3.1.2. Aufklärung über die Behandlung

Der aufklärende Arzt sollte die Empfehlungen für eine spezielle Behandlungsform, insbesondere, wenn eine fallbezogene und konsensusbasierte Behandlungsempfehlung einer multidisziplinären Konferenz vorliegt, erläutern und Prinzipien der Behandlung, Nutzen und Risiken darstellen.

Es finden sich Hinweise darauf, dass die wiederholte Erfassung der Wünsche der Patientin (Entscheidungspräferenzen) im Behandlungsprozess erforderlich ist, um die Patientin angemessen in den Entscheidungsprozess einzubinden [29].

Alternative Behandlungsformen, die im Rahmen einer Teilnahme an einer klinischen Studie für die Patientin infrage kommen, sind zu erklären. Im Gespräch sind Auswirkungen auf die Lebensführung der Patientin und ihre Lebensqualität zu erörtern.

Bei in der Leitlinie genannten medikamentösen Therapien und Regimen mit Anwendung außerhalb der arzneimittelrechtlichen Zulassung sind die Patientinnen über den "off-label-use" aufzuklären.

Insbesondere sind bei der Aufklärung prämenopausaler Frauen der Einfluss der Therapie auf die Fertilität sowie Fragen der Antikonzeption Bestandteil der Aufklärung. Darüber hinaus sollten Fragen der Behandlung einer therapiebedingten Ovarialinsuffizienz, ihrer Symptome und Behandlungsmöglichkeiten besprochen werden. Ebenso sollten die Frauen über die Möglichkeiten fertilitätserhaltender Maßnahmen informiert und bei Bedarf an entsprechende Experten zur Beratung weitervermittelt werden [31].

Aufgrund der Bedeutung der tumorassoziierten Fatigue als Folgewirkungen der adjuvanten Therapie sowie der vorliegenden Evidenz für präventive Strategien wie körperliche Aktivität und edukative Maßnahmen sollten die Patientinnen frühzeitig über die Möglichkeiten der Prävention informiert werden [32].

Die Patientin muss über Maßnahmen zur Vermeidung eines Lymphödems, über die Notwendigkeit der onkologischen Nachsorge, über Rehabilitation (s. u.), soziale, finanzielle und psychoonkologische Unterstützung [30] informiert werden. Für die oben genannten Bereiche (Rehabilitation, Sozialberatung, Psychoonkologie) sind bei Bedarf weiterführende fachliche Beratungen zu empfehlen und in die Wege zu leiten.

Jede Behandlung erfordert die Mitwirkung der Patientin. Aspekte, die im Bereich der Eigenverantwortung liegen, sind anzusprechen.

3.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Als Inhalte eines Therapieaufklärungsgesprächs sollten folgende Punkte angesprochen und Informationen zum Nutzen und Schaden kommuniziert werden: • Operative Therapie: Möglichkeiten der brusterhaltenden Operation mit obligater Radiotherapie als gleichwertig zur ablativen Therapie mit unterschiedlichen Varianten einer primären und sekundären Rekonstruktion oder der Versorgung mit einer äußeren Prothese • Systemische Therapie: Prinzipien und die angestrebten Behandlungsziele einer (neo-)adjuvanten oder palliativen Therapie, Dauer und die Durchführung der Therapie, ihre Nebenwirkungen und mögliche Spätfolgen sowie über die Behandlungsmöglichkeiten der Nebenwirkungen • Strahlentherapie: Prinzipien und die angestrebten Behandlungsziele, Dauer und Nachbeobachtung, mögliche Akut- und Spätfolgen, Behandlungsmöglichkeiten der Nebenwirkungen • Teilnahme an klinischen Studien, Prinzipien und angestrebte Behandlungsziele, Dauer und Durchführung der Therapie; bisher bekannte Wirkungen und Nebenwirkungen, Besonderheiten (Monitoring, zusätzliche Maßnahmen, Mitwirkung, Datenspeicherung und -verarbeitung) • Sonstige: Möglichkeiten der Prophylaxe und Behandlung therapiebedingter Neben- und Folgewirkungen (z. B. Fatigue, Übelkeit, Osteoporose, Lymphödem etc.), Notwendigkeit der Nachsorge, Möglichkeiten der Rehabilitation, psychoonkologische Unterstützung sowie Leistungen der Selbsthilfegruppen, Aspekte der Eigenverantwortung und Mitwirkung (z. B. Mitteilung von Symptomen und Problemen, Therapiecompliance).
	Starker Konsens

Der Arzt hat die individuelle somatische, psychische und soziale Situation, Alter und Komorbiditäten der Patientin im Rahmen der Gesprächsführung zu berücksichtigen. Ängste, Sorgen, Belastbarkeit, Informationsbedarf, Behandlungserwartungen und die Präferenzen der Patientin sind vom Arzt bei Diagnosestellung, Beginn und im Verlauf der Therapie, nach Ende der Therapie, bei Rezidiv sowie im Fall der fortschreitenden Erkrankung gezielt zu erfassen [10-12, 14, 29]. Hierzu zählt auch, dass Patientinnen über „normale und unauffällige" Untersuchungsergebnisse und den Behandlungsverlauf informiert werden (Rückversicherung) und prognostische Informationen erhalten (Lebensplanung) [15-17].

Brustkrebs ist kein Notfall. Der Patientin muss zu jedem Zeitpunkt ausreichend Zeit für ihre Entscheidungsprozesse eingeräumt werden. Sie kann eine Maßnahme oder Behandlung ablehnen oder eine bereits erteilte Einwilligung in die Teilnahme an einem Heilversuch oder einer klinischen Studie zurücknehmen. Sie hat jederzeit das Recht auf Einsichtnahme in die klinische Dokumentation und Anspruch auf Kopien von Untersuchungsunterlagen, z. B. Arztbriefen. Grundsätzlich haben Patientinnen das Recht, Arzt und Krankenhaus frei zu wählen und zu wechseln sowie eine zweite Meinung einzuholen [33].

Patientinnen sind im Wunsch nach weiteren Informationen und in ihren Beteiligungswünschen zu bestärken und sollen durch direkte und praktische Hilfestellungen unterstützt werden [21, 22, 34]. Hierzu zählen Hinweise auf schriftliche

Informationen (insbesondere Patientinnenleitlinien und Entscheidungshilfen), Adressen von Selbsthilfegruppen, Hotlines, Internetadressen und der Hinweis, eine eigene Patientinnenakte/Krankengeschichte zu führen.

Der Wunsch nach Information und die Einbeziehung in medizinische Entscheidungen sind bei betroffenen Patientinnen sehr unterschiedlich und können sich über die Zeit verändern [35-37]. Daher sind während der gesamten Diagnose-, Behandlungs- und Versorgungskette der Wunsch und der Umfang der Informationsvermittlung der Patientin gezielt zu erheben, um sie entsprechend dem Bedürfnis der Patientin in die medizinischen Entscheidungen einzubeziehen.

3.6.	**Evidenzbasierte Empfehlung**
Empfehlungsgrad **B**	Informations- und Aufklärungsbedürfnisse bei Langzeitüberlebenden sollten exploriert werden und entsprechende Unterstützungsangebote sowie gesundheitsfördernden Maßnahmen bei Folgestörungen wie neurokognitive Einschränkungen, Fatigue, Angst, Depression, Polyneuropathie, Übergewicht, etc. vermittelt werden.
Level of Evidence **1b**	Leitlinienadaptation: [31]
	Starker Konsens

3.7.	**Konsensbasierte Empfehlung**
EK	Frauen und Männer mit Brustkrebs sind in ihrem Recht auf Selbstbestimmung zu bestärken und durch praktische Hilfestellungen zu unterstützen. Es liegt im Ermessen der Betroffenen, ob Selbsthilfevertreter in medizinische Beratungen und Aufklärungsgespräche einbezogen werden. Über Kontaktmöglichkeiten zu Selbsthilfeanbietern sollte informiert werden. Informationsmaterialien sollten von den Leistungsanbietern vorgehalten werden.
	Starker Konsens

Die Selbsthilfe gilt in Deutschland als "vierte Säule" im Gesundheitswesen. Die Selbsthilfeförderung wurde 2000 in § 20 Absatz 4 SGB V verpflichtend geregelt [38].

Seit vielen Jahrzehnten sind Selbsthilfegruppierungen gerade im Brustkrebsbereich für Betroffene und Angehörige sehr aktiv. Die sogenannte Krebsselbsthilfe ist als ergänzender und eigenständiger Partner im Versorgungsspektrum etabliert.

Krebsselbsthilfeorganisationen bieten u. a. Informationen und Beratung über diagnostische, therapeutische und rehabilitative Möglichkeiten aus der Perspektive von Betroffenen an. Gemeinsam war und ist der ursprüngliche Wunsch, die persönlichen Erfahrungen und das erlebte Wissen miteinander auszutauschen, sich gegenseitig zu ermutigen und zu bestärken. Nicht nur, aber gerade in Bereichen, in denen die Krankheit erheblichen Einfluss auf das Alltagsleben nimmt, ist die Krebsselbsthilfe durch den empathischen und auch pragmatischen Erfahrungsaustausch von großer Bedeutung.

Dies macht ihr Mitwirken im Gesundheitssystem generell und als Informations- und Hilfsangebot speziell für Ratsuchende und Betroffene so wertvoll und unersetzbar.

Die Angebote der Krebsselbsthilfe sind sektorenübergreifend und kostenlos nutzbar, bei Verdacht auf eine Brustkrebserkrankung, mit Diagnosestellung, im Verlauf der Therapie- und ebenso während der Nachsorgephase. Zudem wird den Mitgliedern (und Angehörigen) psychosoziale Unterstützung und Hilfe zur Selbsthilfe (Empowerment) sowie ein Forum für Erfahrungs- und Informationsaustausch angeboten mit dem Ziel, nachhaltig die Lebensqualität zu verbessern [39]. Das Engagement der Betroffenen im Rahmen der Krebsselbsthilfe erfolgt ehrenamtlich.

Die Hilfs- und Unterstützungsangebote der Krebsselbsthilfe sind vielfältig. Neben lokalen Gesprächsgruppen, werden Informationen über unterschiedliche Medien angeboten. Hierzu gehören Broschüren und Bildmaterialien ebenso wie Websites und Foren, die einen zeitgemäßen und -nahen Austausch realisieren. Über Landes- und Bundesverbände nimmt die Krebsselbsthilfe zunehmend Aufgaben als Patienten-vertretung in sozial- und gesundheitspolitischen Gremien war.

In der S3-Leitlinie Psychoonkologie [30] wird empfohlen, über Angebote der Krebsselbsthilfe zu informieren und Informationsmaterialien anzubieten. Eine Vereinbarung über die Zusammenarbeit zwischen Selbsthilfe- und Leistungsanbietern sollte idealerweise schriftlich über einen Kooperationsvertrag erfolgen. Es besteht entitätsübergreifend ein hoher Bedarf an Forschung zur Struktur und Wirksamkeit von Selbsthilfeangeboten.

Aktuelle Kontaktdaten der Selbsthilfegruppierungen sowie weiterer Selbsthilfeanbieter sind über die Nationale Kontaktstelle für Selbsthilfe (www.nakos.de) abrufbar. Ob und in welcher Form die Angebote der Krebsselbsthilfe durch Betroffene und Angehörige genutzt werden, liegt im Ermessen einer und eines jeden Einzelnen.

3.2. Früherkennung, Mammographiescreening

3.8.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **2a**	Der wichtigste populationsbezogene Risikofaktor für eine Brustkrebsentstehung ist bei Frauen und Männern das fortgeschrittene Alter.
	Quellen: [40-42]
	Konsens

3.9.	Konsensbasiertes Statement
EK	Das Mammakarzinom des Mannes ist eine seltene Erkrankung. Asymptomatischen Männern sollen keine speziellen bildgebenden Brustkrebs-Früherkennungsmaßnahmen empfohlen werden. Die Diagnostik erfolgt bei klinischer Symptomatik mit Mammographie und Ultraschall. Die Abklärungsdiagnostik soll entsprechend der Empfehlungen für Frauen erfolgen. (siehe Kapitel 9: Mammakarzinom des Mannes.)
	Starker Konsens

Die Brustkrebserkrankung tritt bei beiden Geschlechtern auf. Das Erkrankungs- und Sterberisiko ist jedoch deutlich unterschiedlich. Männer haben über alle Altersgruppen berechnet in Deutschland ein Lebenszeitrisiko von 0,1%, absolut 1 von 790, Frauen ein Lebenszeitrisiko von 12,8% absolut 1 von 8 [43]. Für Männer werden keine speziellen Früherkennungsmaßnahmen empfohlen. Ausführungen zum Brustkrebs bei Männern sind dem Kapitel 9 zu entnehmen.

Die Früherkennung von Brustkrebs bei Frauen (Sekundärprävention) ist neben der weiteren Verbesserung der Therapie die aussichtsreichste Möglichkeit, Diagnose und Behandlung von Brustkrebserkrankungen zu optimieren, infolge die Brustkrebssterblichkeit zu senken und die Lebensqualität von Frauen zu verbessern. Ziel ist es, die Anzahl der in höheren Stadien (ab UICC-Stadium II) entdeckten Karzinome zu verringern und damit die Brustkrebssterblichkeit effektiv zu senken. Hiermit verbunden ist eine erhöhte Entdeckung von Karzinomen, die auf die Brustdrüse beschränkt sind (Stadium UICC I) [44-49].

Die mit der sekundären Prävention mögliche Verbesserung der Heilungschancen ist im frühen Tumorstadium durch weniger radikale und damit weniger belastende Therapieansätze z. B. Sentinel-Lymphknoten (SLN)-Biopsie möglich [50].

Die mit einer Brustkrebs-Früherkennung einhergehenden Untersuchungen sind nicht ausschließlich mit einem Nutzen, sondern auch mit Risiken verbunden. Dies ist umso mehr zu beachten, als es sich bei Frauen, die Früherkennungsuntersuchungen wahrnehmen, um primär gesunde Personen handelt, unter denen (nach der Prävalenzrunde) jährlich nur 0,3 % Neuerkrankungsfälle in der Bevölkerung auftreten. Aufgrund dieser relativ geringen Zahl an Neuerkrankungen pro Jahr, die sich bezogen auf das Leben zu einer Erkrankungsrate > 12% addieren, müssen das Ausmaß an und die Belastung durch die Abklärungsuntersuchungen angemessen sein. Falsch positive

Befunde sind als belastende Komponenten zu werten, falsch negative Befunde zeigen die Grenzen der angewandten Methoden [51, 52].

Jede effektive Früherkennung führt zu sog. Überdiagnosen. Es handelt sich hierbei um tatsächliche Brustkrebserkrankungen, deren Diagnosen um Monate bis viele Jahre vorgezogen werden. Wenn bei einer Frau (wegen langsamen Wachstums oder aufgrund vorzeitigen Versterbens wegen anderer Todesursachen) der Brustkrebs ohne Screening nicht entdeckt und der Brustkrebs auch nicht tödlich gewesen wäre, spricht man von sogenannten Überdiagnosen. Diese Mehrentdeckung führt auch zu zusätzlichen Behandlungen, sogenannten Übertherapien, die der Frau (retrospektiv gesehen) nicht genutzt haben. Auch diese sind zu bedenken und insbesondere bei der Behandlung sehr früher Stadien, wie der des DCIS, zu berücksichtigen (siehe Kapitel 4.3). Die genaue Rolle der DCIS-Entdeckung auf die Mortalitätsreduktion wird weiterhin diskutiert [53-56].

3.10.	**Konsensbasierte Empfehlung**
EK	Die Brustkrebs-Früherkennung ist eine fachübergreifende Aufgabe. Es soll ein qualitätsgesicherter interdisziplinärer Verbund aus klinischer Untersuchung, apparativer Diagnostik, histologischer Abklärung und pathomorphologischer Beurteilung bestehen.
	Starker Konsens

3.11.	**Konsensbasiertes Statement**
EK	Die Versorgungskette bedarf einer komplexen und qualitätsgesicherten medizinischen Dokumentation zwecks Zusammenführung des gesamten Qualitätsmanagements.
	Starker Konsens

3.12.	**Konsensbasierte Empfehlung**
EK	Ein Früherkennungsprogramm soll kontinuierlich hinsichtlich relevanter Ergebnisse (z. B. Inzidenz, Mortalität, Morbidität und patientenbezogener Outcomes) und Risiken (z. B. falsch positive und falsch negative Befunde, Überdiagnosen) evaluiert werden. Dafür sind die Prozessdaten des Screening-Programms, der Brustzentren und die Daten der bevölkerungsbezogenen Krebsregister der Bundesländer nach dem Abgleich zusammen zu nutzen. Krebsregister sollen für das jeweilige Bundesland und die Screening-Einheiten die differenzierten Daten kontinuierlich bereitstellen, wo möglich vor und ab Beginn des Nationalen Screening-Programms in 2005. Patientenlisten z. B. von Intervallkarzinomen, kontralateralen Befunden oder Lokalrezidiven sind Teil der kontinuierlichen Evaluation. Die Unabhängigkeit der Evaluation soll sichergestellt sein.
	Starker Konsens

3.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zur Sicherung einer bestmöglichen Behandlung soll die weiterführende Therapie von im Screening detektiertem Mammakarzinom in zertifizierten Brustzentren erfolgen. Die kontinuierliche Qualitätssicherung soll durch Kommunikation und Datenerfassung zwischen Screeningzentrum und zertifiziertem Brustzentrum gesichert werden.
	Starker Konsens

Um Mortalitätsreduktion und Vorteile einer frühen Entdeckung und Therapie zu ermöglichen und die Belastung der gesunden Frauen zu minimieren, sind genaues Monitoring, umfassende Evaluierbarkeit und höchstmögliche Qualitätssicherung bei Früherkennungsmaßnahmen sicherzustellen [40, 57, 58].

Als Bestandteil der Qualitätssicherung der Mammographie wird die unabhängige Doppelbefundung empfohlen. Bei Screening-Mammographien erhöht die Doppelbefundung die Sensitivität der Karzinomentdeckung um 2,9 –13,7 % (Median 7,8 %). Die Spezifität kann – abhängig vom Entscheidungsverfahren nach Doppelbefundung – erniedrigt (bis zu 2,1 %) oder erhöht (bis 2,8 %) sein [40]. Der Einsatz von computerassistierten Detektions-Systemen kann aufgrund der bisherigen Studienlage die Doppelbefundung nicht ersetzen [40, 59-61].

Eine individuell ergänzende Empfehlung weiterer Früherkennungsuntersuchungen kann unter Berücksichtigung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses sinnvoll sein. Bei Frauen mit erhöhtem Risiko (i. d. R. erhöhtes familiäres Risiko, Vorliegen histologisch gesicherter Risikoläsionen, Zustand nach Malignom der Brust oder Eierstöcke) können ergänzende Methoden oder eine zusätzliche Untersuchung im Intervall erwogen werden.

Auch bei Frauen vor dem 50. Lebensjahr und nach dem 70. Lebensjahr können individuell angepasste Früherkennungsuntersuchungen je nach individuellem Risiko erwogen werden. Im höheren Alter ist neben dem individuellen Risiko einer Brustkrebserkrankung insbesondere die Gesamtüberlebensprognose zu berücksichtigen, da bei Vorliegen konkurrierender Risiken insbesondere bei älteren Frauen das Risiko von Überdiagnosen deutlich zunimmt.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass Nebenwirkungen wie Überdiagnosen bei anderen Früherkennungsuntersuchungen in mindestens vergleichbarem Ausmaß wie beim qualitätsgesicherten Screening vorkommen, falsch positive Befunde in weitaus höherem Ausmaß.

Daher sollen diese Gruppen in einem Qualitätssicherungsprogramm zur Umsetzung und Evaluation von Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität sowie in der Diagnose- und Versorgungskette (Anamnese, Risikoberatung, Information zum Gesundheitsverhalten, klinische Untersuchung, apparative Diagnostik, interventionelle Gewebeent-nahmetechniken, operative Abklärung und histopathologische Befundung) eingebunden werden. Altersbezogen, risiko- und befundorientiert ist das Management im Rahmen der Brustkrebs-Früherkennung dem Algorithmus der Diagnosekette zu entnehmen (s. Anhang 11.1) [40, 41, 62-65].

3.2.1. Partizipative Entscheidungsfindung

3.14.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Früherkennungsuntersuchungen können zu einer körperlichen und psychischen Belastung führen. Dieser Umstand soll durch eine sorgfältige Aufklärung und effektive Kommunikationsstrategie berücksichtigt werden.
	Starker Konsens

3.15.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Information und Aufklärung sollen sich im Rahmen der Brustkrebs-Früherkennung nicht nur auf vorformulierte Texte beschränken, sondern bedürfen eines ärztlichen Informationsgesprächs, das die Präferenzen, die Bedürfnisse, die Sorgen und die Ängste der Frau berücksichtigt und eine partizipative Entscheidungsfindung erlaubt. Im Mammographie-Screening sollen Informationen und Aufklärung der Frau primär schriftlich zur Verfügung gestellt werden, mit dem ergänzenden Hinweis auf die Möglichkeit eines Arztgespräches im Einladungsschreiben.
	Konsens

Informierte Selbstbestimmung und Beteiligung an den medizinischen Entscheidungsprozessen haben für Frauen, die an einer Teilnahme an den Untersuchungen interessiert sind, eine ganz besonders hohe Priorität. Im ärztlichen Gespräch sind Anamnese, die individuelle Risikokonstellation, Ängste und Sorgen anzusprechen und Frauen partizipativ in ihrer Entscheidungsfindung zu unterstützen. In der Risikokommunikation sollten absolute und relative Zahlen sowie deren Bezugszeiträume einbezogen werden. Es sollen Nutzen und Schaden bezogen auf die relevanten Zeiträume abgeschätzt und kommuniziert werden. Speziell sollten Lebensrettung und Überdiagnosen entsprechend ihrer Definition auf das Leben der Frau bezogen bestimmt bzw. abgeschätzt und kommuniziert werden [40, 66] s. a. Kapitel 3.1: Patientinneninformation und -aufklärung. Neben erhoffter Wirkung sind die Nebenwirkungen entsprechend ihrem Vorkommen bei jeglichen Früherkennungsuntersuchungen auch außerhalb des Screeningprogramms angemessen zu erläutern.

Zur Information und als Entscheidungshilfe für Frauen liegen zum Leitlinienprogramm Onkologie die Patienteninformationen vor (http://www.leitlinien-programm.de) sowie die Internetseite http://www.mammo-programm.de, gemäß den Qualitätsanforderungen „Gute Praxis Gesundheitsinformation“ [67]. Der Entscheidungshilfe des Gemeinsamen Bundeausschusses der Ärzte und Krankenkassen (Merkblatt des G-BA aktualisiert 2017) liegt der Rapid Review des IQWIG zugrunde und ist über http://www.mammo-programm.de abrufbar. Die dort angegebenen Zahlen entsprechen sehr zurückhaltenden Schätzungen. Dennoch wird bestätigt, dass das Mammographie-Screening die einzige bildgebende Methode mit nachgewiesener Brustkrebs-Mortalitätssenkung ist und es wird bei bestehendem Wunsch nach Früherkennung zur Teilnahme am qualitätsgesicherten Screeningprogramm geraten.

3.2.2. Mammographiescreening

3.16.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **1a**	Die Mammographie ist die einzige Methode mit gesicherter Reduktion der Brustkrebsmortalität.
	Quellen: [40-42, 44, 53, 54, 58, 65, 68]
	Starker Konsens

3.17.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Für Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr soll die Teilnahme am Nationalen Mammographie Screening Programm empfohlen werden.
Level of Evidence **1a**	Quellen: [40, 41, 45, 52, 58, 65, 68-70]
	Konsens

3.18.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Frauen ab dem Alter von 70 Jahren sollte die Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils und des Gesundheitsstatus sowie einer mehr als 10-jährigen Lebenserwartung angeboten werden.
Level of Evidence **1a**	Quellen: [40, 41, 45, 52, 58, 65, 68-70]
	Konsens

3.19.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Die Reduktion der Brustkrebssterblichkeit ist auch für Frauen im Alter zwischen 40 und 49 Jahren belegt und überwiegt die sich aus der Strahlenexposition ergebenden Risiken. Sie ist jedoch geringer als in der Altersgruppe der Frauen zwischen 50 und 69 Jahren und ergibt relativ mehr falsch positive und falsch negative Befunde. Daher sollte die Entscheidung auf der Basis einer individuellen Risikoanalyse, einer Nutzen-Risiko-Abwägung und unter Berücksichtigung der Präferenzen und der Einwände der Frau erfolgen.
Level of Evidence **1b**	Quellen: [40, 41, 65, 71]
	Starker Konsens

3.20.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität sollen in entsprechendem Ausmaß auch für die sogenannte kurative Mammographie angewandt werden.
	Starker Konsens

3.21.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach Erhebung eines mammographischen Befundes der Kategorien 0, III, IV und V sollte die weitere Abklärung innerhalb von einer Woche erfolgen, um die psychischen Belastungen der Frau möglichst gering zu halten.
	Starker Konsens

In Deutschland ist das Mammographie-Screening für Frauen ab dem Alter von 50 Jahren bis zum Ende des 70. Lebensjahres Bestandteil der Richtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Quelle: Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie / KFE-RL) in der Fassung vom 18. Juni 2009 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2009, Nr. 148a in Kraft getreten am 3. Oktober 2009 zuletzt geändert am 21. April 2016, veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 08.07.2016 B2, in Kraft getreten am 1. Januar 2017 https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/17/).

Für das Mammographie-Screening ist für die Gruppe von eingeladenen versus nicht eingeladenen Frauen die Mortalitätsreduktion in Bezug auf das Mammakarzinom als gesichert anzusehen. Die Bewertungen randomisierter Studien weisen eine Mortalitätssenkung von 20% für alle Altersgruppen aus [45, 52, 68-70]. Berücksichtigt wurden bei der Erstellung der vorliegenden Aktualisierung der Empfehlungen der S3-Leitlinie die Empfehlungen der American Cancer Society ACS (ACS) [41], der US Preventive Services Task Force [51, 65, 70] und die Bewertung der Maßnahmen im

Rahmen der Krebsprävention und –bekämpfung durch die International Agency for Research on Cancer (IARC) der WHO [42, 45, 68].

Die IARC Bewertung der WHO wird nachfolgend ausführlicher betrachtet, da sie im internationalen Kontext der Erstellung von nationalen Gesundheitsmaßnahmen einen hohen Stellenwert einnimmt. 29 Experten aus 16 Ländern waren an der Erstellung der umfangreichen Datenanalyse der Wirkung und Nebenwirkungen des Mammographie-Screenings der IARC beteiligt. Die IARC bestätigt die Ergebnisse der Metaanalysen zu den alten RCTs. Unter Berücksichtigung der erheblichen Fortschritte von Diagnostik (mammographische Technik, Qualitätssicherung der Screeningkette) und Therapie wird jedoch die Relevanz dieser mehr als 20 Jahre alten Studien infrage gestellt. Stattdessen bewertet die IARC gut kontrollierte Beobachtungsstudien moderner Screeningprogramme als besser geeignet für die Beurteilung der Wirksamkeit des aktuellen Mammographie-Screenings. Besonderer Wert wurde gelegt auf Studien mit ausreichendem Follow-up zur Verringerung des sogenannten *length time bias* unter Berücksichtigung zeitlicher und regionaler Trends. Anhand der verfügbaren Literatur erfüllten circa 20 inzidenzbasierte Kohortenstudien und weitere circa 20 Fallkontrollstudien diese Voraussetzungen.

Folgende Statements wurden abgegeben:

Für regelmäßige Teilnehmerinnen ist durch das Mammographie-Screening eine Reduktion der Mortalität gegenüber Nicht-Teilnehmerinnen zu erwarten. Derzeit wird angenommen, dass in Europa durch das Screening von Frauen zwischen 50 und 69 Jahren (circa 10 Runden) bei 1000 heute gesunden Teilnehmerinnen bis zu 8 Leben gerettet werden können. Weitere Daten sind notwendig, um die spezifische Effektstärke der Screeningmaßnahme in der Screening-Population abzubilden.

Eine weitere Mortalitätsreduktion durch fortgesetztes Screening bis einschließlich des 74. Lebensjahres wird als nachgewiesen gewertet.

Die Datenlage für die Altersgruppe zwischen 40 und 49 Jahren wurde weiterhin noch als limitiert bewertet.

Für keine der anderen bildgebenden Untersuchungen (Tomosynthese, Sonographie, MRT oder weitere Verfahren) liegt ausreichende Evidenz für eine Brustkrebs-Mortalitätsreduktion vor. Das betrifft sowohl den ergänzenden als auch den substitutiven Einsatz zum Mammographie-Screening.

Bezüglich Screening von BRCA1- oder -2-positiven Frauen erkennt die IARC die signifikante Erhöhung der Sensitivität im Rahmen einer intensivierten Überwachung an, bei allerdings erheblich verringerter Spezifität. Für den Beleg einer Mortalitätsreduktion war die Datenlage noch unzureichend.

Zu den potenziellen Nebenwirkungen zählt die IARC neben dem sehr geringen Risiko der Strahlenexposition die Überdiagnosen und die falsch positiven Befunde.

In die Berechnung der Überdiagnose-Rate gingen ausschließlich Arbeiten ein, die ausreichenden Follow-up hatten und die den *length time bias* sowie andere störende Einflüsse ausreichend berücksichtigen. (Zum Verständnis: Bei unzureichendem Follow-up werden vorgezogene Diagnosen fälschlich als Überdiagnosen gezählt, was zu einer Überschätzung der Überdiagnoserate und einer Unterschätzung der Mortalitätsreduktion führt). Die Rate an Überdiagnosen nach 25 Jahren Follow-up ist mit 6,5% (1%–10%) der Brustkrebsdiagnosen angegeben. Das bedeutet, dass unter 1000

regelmäßig über 20 Jahre gescreenten Frauen 71 statt 67 Frauen von ihrem tatsächlich existenten Brustkrebs bzw. DCIS erfahren. Diese 4 zusätzlich diagnostizierten Erkrankungen wären ohne Screening den Frauen zu Lebzeiten nicht bekannt geworden.

Als falsch positive Diagnosen werden im Screening Befunde bezeichnet, aufgrund derer eine Frau nochmals wegen eines schlussendlich gutartigen Befundes zu zusätzlichen Untersuchungen eingeladen wird. Die zusätzlichen Untersuchungen bestehen in der Regel in bildgebenden Verfahren, gegebenenfalls auch histologischen Klärungen (meist Stanz- oder Vakuumbiopsien). Wiedereinbestellungen für ergänzende Bildgebung bei schlussendlich gutartigem Befund betreffen in Europa ca. 2% der gescreenten Frauen pro Folge-Runde. Histologische Klärungen (i. d. R. bildgebungsgesteuerte minimalinvasive Biopsien) mit gutartigem Ergebnis kommen bei bis zu 0,6% der gescreenten Frauen vor. Kumuliert über 20 Jahre Screening entspricht dies einer einmaligen Einbestellung von ca. 20% der Teilnehmerinnen in 20 Jahren bzw. Biopsien bei ca. 6% der Teilnehmerinnen wegen eines schlussendlich gutartigen Befundes.

Technologische Weiterentwicklungen: 2D-Mammographie und 3D-Mammographie (digitale Brust-Tomosynthese (DBT))

Zur 3D-Mammographie (digitalen Brust-Tomosynthese (DBT)) gibt es zahlenmäßig sehr große, allerdings nur retrospektiv erhobene Auswertungen aus den USA sowie aber auch mindestens 3 prospektive kontrollierte Studien aus europäischen Screeningprogrammen. Letztere beruhen auf systematischen Doppeluntersuchungen mittels digitaler Vollfeld 2D-Mammographie und 3D-Mammographie. Zu den Studien liegen inzwischen 3 systematische Reviews vor [68, 72, 73].

Die Vergleiche aller Studien betreffen fast ausschließlich den Vergleich zwischen 2D-Mammographie und 2D + 3D-Mammographie. Allerdings weist eine zusätzliche Studie an einem Gerätetyp darauf hin, dass eine aus der 3D-Mammographie zusätzlich berechnete „2D-synthetische Mammographie“ der primären 2D-Mammographie vergleichbar sein dürfte und damit keine doppelte Aufnahme (mit doppelter Strahlendosis) zukünftig erforderlich sein dürfte [74]. Bei einem weiteren Gerätetyp, der Weit-Winkel-Tomosynthese, wurde (zumindest bezüglich der Erst- und Zweitbefundung) ausschließlich 3D mit 2D verglichen. Bei diesem Gerätetyp erschien die zusätzliche 2D-Mammographie ebenfalls nicht erforderlich [75].

Die bisherigen Daten zeigen für die Kombination von 2D + 3D-Mammographie eine signifikante Erhöhung der Detektionsrate an, die bei allen Dichtegraden vorhanden war, jedoch bei den Dichtegraden ACR 2-3 am ausgeprägtesten erschien. Diese Erhöhung der Detektionsrate betraf fast ausschließlich eine erhöhte Detektion von invasiven Karzinomen bei gleichbleibender Detektion an DCIS. Bezogen auf die Einzelbefundungen zeigte die 2D + 3D-Mammographie in den meisten Studien eine Spezifitätserhöhung, allerdings nach Konsensus eine leichte Verschlechterung. Zudem wurde mit 3D-DBT eine leichte Erhöhung der Biopsierate beobachtet bei allerdings gleichbleibendem PPV. Fasst man diese Ergebnisse zusammen, so zeigt 2D + 3D Mammographie eine im prospektiven Screening nachgewiesene signifikant verbesserte Detektion bei vergleichbarer Spezifität und gering erhöhter Strahlenexposition.

Erste Ergebnisse zeigen eine leichte Senkung der Intervallkarzinomrate. Es sind derzeit noch keine Aussagen zu Überdiagnosen möglich. Diese wären beim Screening wie insbesondere auch bei jeglicher Anwendung für Früherkennung außerhalb des Screeningprograms zu berücksichtigen. Weiterhin offene Fragen bestehen hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Gerätetypen, der Qualitätssicherung von Befundung und Technologie und der logistischen Fragen (Kompatibilität; Auswirkungen

eines Lerneffekts; Ermüdung bei systematischen Lesen) und erfordern weitere Studien. Dennoch erscheint diese Methode aufgrund des deutlichen Sensitivitätsgewinns und der sehr guten Spezifität derzeit das für die Screening-Anwendung meistversprechende Verfahren.

3.2.3. Maßnahmen zur Brustkrebsfrüherkennung

3.22.	Konsensbasierte Empfehlungen
EK	Im Rahmen der gesetzlichen Krebsfrüherkennung soll den Frauen ein Anamnese- und Aufklärungsgespräch über mögliche Risikofaktoren angeboten werden.
	Konsens

3.23.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1a	Die Brustselbstuntersuchung ist, selbst bei regelmäßiger Anwendung und Training, nicht in der Lage, als alleinige Methode die Brustkrebssterblichkeit zu senken.
	Quellen: [40], [41]
	Starker Konsens

3.24.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Durch qualifizierte Informationen sollten Frauen angeregt werden, sich mit den normalen Veränderungen des eigenen Körpers vertraut zu machen. Hierzu zählen das Aussehen und das Gefühl der Brust, um Abweichungen selbst festzustellen.
	Starker Konsens

3.25.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die klinische Brustuntersuchung, das heißt Inspektion, Palpation der Brust und Beurteilung des Lymphabflusses, sollte im Rahmen der gesetzlichen Früherkennungsuntersuchungen Frauen ab dem Alter von 30 Jahren angeboten werden. Als alleinige Methode zur Brustkrebsfrüherkennung soll die klinische Untersuchung der Brust und Axilla nicht empfohlen werden.
	Starker Konsens

3.2.3.1. Sonographie

3.26.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Als alleinige Methode zur Brustkrebsfrüherkennung kann der systematische Einsatz von Sonographie nicht empfohlen werden.
	Starker Konsens

Zum alleinigen Einsatz von Sonographie anstatt Mammographie zur Brustkrebsfrüherkennung liegen keine Studien vor. Die Sonographie wird vom internationalen Gremium für das systematische Screening bisher nicht empfohlen [41, 65, 68].

Im Rahmen der komplementären ergänzenden Diagnostik kann der Einsatz der Sonographie zu einer Sensitivitätserhöhung führen, insbesondere bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko, < 50 Jahre und bei dichtem Drüsengewebe [76, 77]. Allerdings zeigen alle bisherigen systematischen Reviews und Meta-Analysen eine erhöhte falsch positiv Rate, damit vermehrte Kontrolluntersuchungen und eine sehr deutliche Erhöhung der Biopsierate [68, 73, 78, 79].

Technologische Erweiterungen durch den Einsatz der automatisierten 3D-Sonographie (ABUS/AVUS) im Vergleich zur ärztlichen 2D-Sonographie (HHUS) konnten bislang keine Vorteile bezüglich Sensitivität und Spezifität ermitteln. Erste Studiendaten weisen darauf hin, dass Untersucherabhängigkeit durch den Einsatz von automatisiertem Ultraschall ggf. verringert werden kann. Fehlende systematische Qualitätssicherung für Diagnostik und Screening, unterschiedliche Geräteapplikationen und Verfügbarkeit sowie eine heterogene Studienlage erlauben derzeit nur die eingeschränkten Empfehlung der Methode im Rahmen von Studien [73, 80-88].

3.2.3.2. Ergänzende bildgebende Diagnostik bei hoher mammographischer Dichte zur Früherkennung

3.27.	Evidenzbasiertes Statements
Level of Evidence **3a**	Erhöhte mammographische Dichte ist ein unabhängiger, moderater Risikofaktor für das Auftreten von Brustkrebs. Mammographische Dichte und Sensitivität korrelieren negativ miteinander.
	Quellen: [40, 89-91]
	Starker Konsens

3.28.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Die Evidenz bezüglich des Einsatzes ergänzender bildgebender Methoden ist begrenzt. Außerhalb der Hochrisiko-Situation erscheint derzeit die Sonographie als die für die Ergänzung der Mammographie geeignete Methode. Die Sonographie kann die dichteabhängige Sensitivität erhöhen, eine Mortalitätsreduktion hierdurch ist nicht belegt. In der Früherkennung ist sie mit einer höheren Rate an Biopsien als das Nationale Mammographie Screening Programm verbunden.
Level of Evidence **3a**	Quellen: [40, 65, 68, 72, 73, 77, 92]
	Starker Konsens

3.29.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Die Tomosynthese kann die Sensitivität erhöhen. Ihre Erprobung in einem qualitätsgesicherten Programm sollte erwogen werden.
Level of Evidence **1b**	Quellen: [74, 75, 93]
	Starker Konsens

Zunehmende mammographische Dichte ist mit einer Abnahme der Sensitivität und Spezifität sowie einer Risikoerhöhung für Intervallkarzinome verbunden. Auch stellt hohe mammographische Dichte einen unabhängigen Risikofaktor dar [89, 90, 94], der allerdings bezogen auf das Risiko der Normalbevölkerung mit einem Faktor von ca. 1,3 nur gering ist [91, 95].

Die Datenbasis, auf der die Dichte-bezogenen Risikokalkulationen beruhen, basiert bislang ausschließlich auf visuellen Dichteeinschätzungen anhand der bisherigen Dichtedefinition der Klassen ACR1-4 (entspr. ACR-Lexicon, 4th ed. [96]) oder (semi-) quantitativen Dichtemessungen. Nach dieser bisherigen Definition wurden 4 Dichteklassen entsprechend dem prozentualen Anteil an dichtem Gewebe im Mammogramm definiert (ACR1= Dichte bis 25%, ACR2 = Dichte von 25-50%; ACR3 = Dichte von 50-75%; ACR4= Dichte > 75%).

Insgesamt ist die Reproduzierbarkeit der Dichte-Kategorien unbefriedigend (Re-Klassifizierung von 12,6-18,7% der Mammographien) [73]. Nach der aktualisierten Fassung der Klassifikation 2013 [97] erfolgt die Angabe der Dichte nicht mehr nach dem prozentualen Anteil der Dichtearealen als ACR 1-4, sondern nach BIRADS-Dichte a-d nach deskriptiver Ausprägung. Allerdings fehlen weiterhin objektive Kriterien für eine standardisierte Dichte-Bemessung. Dies schränkt die Zuverlässigkeit von Empfehlungen zum Einsatz zusätzlicher Bildgebung zum Mammographie-Screening sowie zur Mammographie in der Früherkennung ein [45, 73].

Grundsätzlich führt der Einsatz zusätzlicher Bildgebung (Sonographie, KM-MRT, Tomosynthese) bei hoher Parenchym-Dichte zur Entdeckung zusätzlicher (meist invasiver) Karzinome, ist aber verbunden mit einer erhöhten falsch positiv-Rate sowie erhöhter Kontrolluntersuchungs- und Biopsie-Rate. Auch fehlen bisher Langzeitdaten zum Effekt auf Überleben und Überdiagnose. Beim Einsatz ergänzender Methoden fehlen Daten zum Zusammenhang von Alter und anderen beeinflussenden Brustkrebs-Risikofaktoren [98].

Auf der Basis bisheriger Studien scheint die ergänzend zur Mammographie durchgeführte und beurteilte ärztliche Sonographie (HHUS, handheld US) die beste Balance zwischen Nutzen und Risiko aufzuzeigen, worauf erste Auswertungen aus einem italienischen Screeningprogramm hinweisen [92].

Frauen sollten daher in die Entscheidung über ergänzende Bildgebung bei hoher mammographischer Dichte und negativer 2D-Mammographie einbezogen und über Nutzen und Risiko dieser ergänzenden Bildgebung unter Einbeziehung des Gesamterkrankungsrisikos informiert werden.

3.2.4. Forschungsbedarf zur Früherkennung von Brustkrebs

Nach Diskussion der aktuellen Datenlage in den Arbeitsgruppen sowie im Plenum der S3-Leitlinien-Kommission wird die Erprobung folgender Themen als erforderlich angesehen:

- Optimierung des Screeningprogramms bezüglich Altersgrenzen und der Nutzen/Risiko-Relation betreffend Screening zwischen 45-49 Jahre sowie > 70 Jahre
- Optimierung des Screeningintervalls, insbesondere bei jüngeren Frauen (< 50 Jahre)
- Optimierung der Untersuchungsmethodik bei identifizierten Problembereichen
    - stratifizierte Hinzunahme von Sonographie (2D/3D)
    - selektive Substitution/Ergänzung durch 3D-Mammographie (digitale-Brust-Tomosynthese (DBT))
- Optimierte Anpassung der Therapie für prognostisch günstige frühe Mammakarzinome und Vorstadien mit dem Ziel der Reduzierung eventueller Übertherapien ohne signifikanten Wirkungsverlust

3.3. Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs

3.3.1. Familiäres Mammakarzinom

Rund 30% aller Frauen mit einem Mammakarzinom in Deutschland weisen eine familiäre Belastung für Brustkrebs auf und erfüllen die Einschlusskriterien für eine genetische Untersuchung, die vom Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs etabliert und validiert wurden (siehe Empfehlung 3.30) [99]. Diese basieren auf einer Mutationsnachweisrate von mindestens 10% [100].

3.30.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Eine genetische Untersuchung sollte angeboten werden, wenn eine familiäre bzw. individuelle Belastung vorliegt, die mit einer mindestens 10 %-igen Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit einhergeht. Dies trifft zu, wenn in einer Linie der Familie • mindestens 3 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind • mindestens 2 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind, davon 1 vor dem 51. Lebensjahr • mindestens 1 Frau an Brustkrebs und 1 Frau an Eierstockkrebs erkrankt sind • mindestens 2 Frauen an Eierstockkrebs erkrankt sind • mindestens 1 Frau an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt ist • mindestens 1 Frau mit 35 Jahren oder jünger an Brustkrebs erkrankt ist • mindestens 1 Frau mit 50 Jahren oder jünger an bilateralem Brustkrebs erkrankt ist • mindestens 1 Mann an Brustkrebs und eine Frau an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt sind Es ist eine angemessene Bedenkzeit vor Durchführung der Diagnostik zu beachten.
Level of Evidence **5/2a**	Quelle: [101] LoE2a = für Mutationswahrscheinlichkeit
	Konsens

Bei rund 25 % dieser Frauen kann eine Keimbahnmutation in einem der bekannten prädisponierenden Hochrisikogene BRCA1 oder BRCA2 nachgewiesen werden [99]. Frauen mit einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation erkranken rund 20 Jahre früher als Frauen ohne familiäres Risiko und haben ein lebenslanges Risiko von durchschnittlich 60 % an einem Mammakarzinom, von durchschnittlich 40 % an einem kontralateralen Mammakarzinom und 16 – 55 % an einem Ovarialkarzinom zu erkranken [102].

Bei unselektierten Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) konnte eine Mutationsprävalenz von BRCA1-Mutationen in 8,5% bzw. von BRCA2-Mutationen in 2,7% nachgewiesen werden [103]. Allerdings sind die genauen Prävalenzraten für Genmutationen bei Vorliegen eines TNBC ohne weitere familiäre Belastung noch nicht abschließend geklärt.

Es konnten mittlerweile auch weitere Risikogene identifiziert werden, e. g. CHEK2, PALB2 und RAD51C. Während CHEK2 mit einem moderaten Brustkrebsrisiko assoziiert ist [104], scheint PALB2 mit einem ähnlich hohen Risiko wie BRCA1/2 einherzugehen [105], RAD51C ist primär mit einem erhöhten Ovarialkarzinomrisiko assoziiert [106].

Auch wenn bereits Genpanelanalysen angeboten werden, sollten Genotyp-Phänotyp-Untersuchungen abgewartet werden, um konkrete präventive Maßnahmen basierend auf dem klinische Erscheinungsbild empfehlen zu können [103].

3.31.	**Evidenzbasierte Empfehlung**
Empfehlungsgrad **A**	Die Beratung soll eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglichen. Diese setzt eine umfassende Information der Frau und die Klärung und Einbeziehung der Präferenzen der Frau in den Entscheidungsprozess voraus. Evidenzbasierte Entscheidungshilfen können die Entscheidungen der Frauen verbessern.
Level of Evidence **1a**	Quellen: [107-112]
	Konsens

3.32.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Bei der Risikoberatung vor genetischer Testung sollten insbesondere folgende Inhalte berücksichtigt werden: • Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Mutation • Erkrankungsrisiken bei positivem Befund • Nutzen und Schaden präventiver und therapeutischer Optionen, einschließlich der Option, nichts zu tun • Wahrscheinlichkeit falsch-negativer Befunde • Bedeutung der genetischen Testung für die Familienangehörigen Nach Erhalt des Genbefundes sollten bei der Risikoberatung vor dem Angebot präventiver Maßnahmen insbesondere folgende Inhalte vertieft werden: • Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit vom genetischen Befund, Alter und Begleiterkrankungen (natürlicher Verlauf) • Wahrscheinlichkeit für falsch positive und falsch negative Testergebnisse der intensivierten Früherkennung • Nutzen der präventiven Optionen (intensivierte Früherkennung, prophylaktische Operationen, medikamentöse Therapien) hinsichtlich Mortalitätsreduktion, Morbiditätsreduktion und Lebensqualität • Risiken der präventiven Optionen einschließlich Langzeitfolgen • Konkurrierende Risiken, Prognose und Therapierbarkeit im Falle eines Krankheitseintrittes ohne präventive Maßnahmen unter Berücksichtigung des spezifischen Erscheinungsbildes des genetisch definierten Tumorsubtyps • Ggf. Risiken für assoziierte Tumoren, • Psychoonkologische Beratungsangebote
Level of Evidence **5 / 1a**	[112-117]
	Konsens

Der Wunsch von Frauen und Männern nach ausführlichen Informationen und einer gemeinsamen Entscheidung über Präventions- und Behandlungsoptionen ist mehrfach einschlägig belegt. Diese Feststellungen gelten, zumindest in Deutschland, weitgehend unabhängig von Bildungsschicht, Alter oder Gesundheitszustand [111]. Solche sogenannten evidenzbasierten Gesundheitsinformationen sind Voraussetzung für Partizipation und informierte Entscheidungen. Es konnte auch gezeigt werden, dass evidenzbasierte Gesundheitsinformationen die Entscheidungen verbessern können [117].

Obwohl sich seit etwa 20 Jahren weltweit verschiedene Arbeitsgruppen mit der Frage beschäftigen, wie Informationen zu Gesundheits- und Krankheitsthemen so präsentiert werden können, dass sie als Grundlage für informierte Entscheidungen dienen können

[113], gelingt die Umsetzung in die Praxis und in die konkreten Gesundheitsinformationen derzeit kaum [116].

3.33.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **2a**	BRCA1-assoziierte Mammakarzinome weisen häufig einen charakteristischen histopathologischen und immunhistochemischen Phänotyp auf: • invasives Karzinom mit medullären Eigenschaften • G3-Morphologie • Östrogenrezeptor-, Progesteronrezeptor- und HER2-Negativität (triple-negativ)
	Quellen: [114, 115] LoE 2a = für für histopath.Charakteristika
	Starker Konsens

3.34.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Vorliegen dieser Charakteristika sollte vom Pathologen auf die Möglichkeit eines erblichen Hintergrunds hingewiesen werden.
	Starker Konsens

Mammakarzinome, die auf der Basis einer genetischen Disposition entstehen, können ein distinktes Treibergenprofil aufweisen, welches sich in phänotypischen Besonderheiten manifestieren kann. Dies konnte für BRCA1-assoziierte Mammakarzinome nachgewiesen werden. Während BRCA2-assoziierte Mammakarzinome wie sporadische Karzinome imponieren, weisen BRCA1-assoziierte Karzinome gehäuft einen besonderen Phänotyp auf, der Eigenschaften eines medullären Karzinoms zeigt, ohne jedoch das Vollbild des klassischen medullären Typs des Mammakarzinoms auszubilden [102, 118-121]. Zu diesen besonderen Eigenschaften gehören makroskopisch relativ glatte äußere Begrenzung mit eher verdrängendem als infiltrativem Wachstum und ein markiger, weniger derber Aspekt. Charakteristisch sind außerdem eine G3-Morphologie mit hochgradiger Kernpleomorphie, hoher mitotischer Aktivität und fehlender Tubulusbildung bei oftmals synzytialem Wachstum sowie eine fehlende Expression von Steroidhormonrezeptoren und HER2 (triple-negativ). Der Ki-67-Proliferationsindex liegt in der Regel über 30% und die Tumorzellen zeigen oftmals eine Expression basaler Zytokeratine (CK5/6, CK14). Das Tumorstroma weist vermehrt eine ausgeprägte lymphoplasmazelluläre Infiltration auf und im benachbarten tumorfreien Brustgewebe fällt häufiger eine sogenannte lymphozytäre Lobulitis auf, die aber ein schwächeres Hinweiskriterium darstellt. Das Vorhandensein dieser Merkmale sollte Anlass sein, eine genetische Disposition in Betracht zu ziehen und eine familienanamnestische Befragung anzuregen.

3.35.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B/0**	Bei Patientinnen mit einer pathogenen BRCA1/2-Mutation (IARC class 4/5) sollte und bei Patientinnen mit einem verbleibenden Lebenszeitrisiko von >/= 30% kann eine intensivierte Früherkennung unter Hinzunahme des MRT nur im Rahmen einer transparenten Qualitätssicherung und entsprechender Evaluation erfolgen. Die zusätzliche Mammographie ab dem 40. Lebensjahr sollte im Rahmen einer transparenten Qualitätssicherung und entsprechender Evaluation erfolgen.
Level of Evidence **2a**	Quellen: [100, 122-127]
	Starker Konsens

Frauen mit einem genetischen Risiko für das Mammakarzinom erkranken im Durchschnitt früher als Frauen aus der Allgemeinbevölkerung. Daher erscheinen die üblichen Früherkennungsmaßnahmen nicht ausreichend. Das deutsche Mammographie-Screening-Programm (MSP) nach § 25 Abs. 2 und 3 SGB V zur Früherkennung von Brustkrebs in der allgemeinen weiblichen Bevölkerung richtet sich an asymptomatische Frauen im Alter von 50 Jahren bis 69 Jahre. Besonderheiten von Frauen aus familiären/hereditären Hochrisikokollektiven (u. a. höhere Lebenszeitrisiken für das Mammakarzinom mit zumeist jüngerem Alter bei Ersterkrankung) sind nicht gesondert im MSP berücksichtigt. International werden unterschiedliche Empfehlungen zu Maßnahmen der intensivierten Früherkennung (iFE) gegeben (u. a. die Altersgrenzen, die Einschlusskriterien und/oder den Umfang der Maßnahmen betreffend), wobei die Mamma-MRT einbezogen wird (z. B. [100, 125, 126, 128]). Der Stellenwert der iFE hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ist jedoch nicht abschließend geklärt.

Auswertungen zur diagnostischen Güte der Verfahren als iFE-Maßnahme (z.B. zur Mammographie bzw. MRT, u. a. bezogen auf Alter und/oder Mutationsstatus) sind publiziert [124].

In den systematischen Recherchen nach klinischen Studien zum Stellenwert der iFE-Maßnahmen bezogen auf Outcomeparameter (Mortalitäts-, Inzidenzraten, Tumorstadien, Lebensqualität), die im Rahmen der S3-Leitlinienaktualisierung durchgeführt wurden, konnten eine prospektive und zwei retrospektive Kohortenstudie/n (LoE 2a-3c) mit eingeschränkter Aussagekraft ihrer Ergebnisse zu Hochrisikokollektiven bzw. BRCA-Mutationsträgerinnen identifiziert werden [119, 129, 130]. Sie erlauben Eindrücke z. B. zu Detektions- bzw. Inzidenzraten. Zur Bewertung des Nutzens der intensivierten Früherkennungsmaßnahmen in Hochrisikokollektiven bzw. bei BRCA-Mutationsträgerinnen liegen keine direkten Belege einer Mortalitätsreduktion durch intensivierte Früherkennung vor. Durch iFE können Mammakarzinome jedoch in frühen Stadien entdeckt werden [130]. Die intensivierte Überwachung ist allerdings auch mit einem Anstieg der Abklärungen aufgrund falsch positiver Befunde verbunden.

Hinzu kommt, dass bisher nur ein Teil des familiär bedingten Risikos aufgeklärt ist. Basierend auf neuen und kostengünstigen Hochdurchsatzverfahren zur Genanalyse wurden in jüngerer Zeit neue Risikogene identifiziert, mit weiteren ist zu rechnen. Für diese neuen Gene ist das klinische Erscheinungsbild, e. g. die altersabhängigen Erkrankungsrisiken und das eventuelle Auftreten spezieller genetisch definierter histologischer Tumortypen mit möglichen Auswirkungen auf den natürlichen

Krankheitsverlauf und die Effektivität der bildgebenden Verfahren, noch weitestgehend unbekannt. Vor diesem Hintergrund sind besondere Anforderungen an die Sicherung von Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität zu stellen.

Daher wurden strukturierte Maßnahmen der intensivierten Früherkennung (iFE) (unter Einschluss der MRT) im Rahmen von Verträgen nach § 140a SGB V an den bundesweiten Zentren des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs implementiert. Diese adressieren Frauen mit nachgewiesener pathogener Keimbahnmutation in den Genen BRCA1 und BRCA2, sowie Frauen aus negativ getesteten Familien mit einem Lebenszeiterkrankungsrisiko von ≥ 30% bzw. Heterozygotenrisiko von ≥ 20%. Essentieller Bestandteil dieser Versorgung ist die Erfassung der Ergebnisqualität des iFE auf der Basis einer begleitenden pseudonymisierten Dokumentation. Eine mortalitätsbezogene Auswertung ist nur durch eine Anbindung an die Krebsregister möglich und unbedingt anzustreben.

Zur Sicherstellung von Struktur- und Prozessqualität in der Mammadiagnostik sind umfangreiche Maßnahmen etabliert, so z. B. im Rahmen des Mammographie-Screening-Programms oder der diagnostischen Mammauntersuchungen. Empfehlungen und Qualifizierungsmaßnahmen von Fachgesellschaften unterstützen den Prozess zur Stärkung der Qualität in der Anwendung der Mammadiagnostik. Die Deutsche Röntgengesellschaft trägt diesem Prozess Rechnung mit Aufbau einer strukturierten Fortbildung zur senologischen Radiologie. Eine engere Vernetzung und Kooperation bereits etablierter Versorgungsstrukturen, mit i. e. extern auditierten Brust- und Screeningzentren, sollte vorangetrieben und konsolidiert werden.

3.36.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **2b**	Die operative Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms richtet sich nach den Leitlinienempfehlungen für das sporadische Mammakarzinom. Die Mastektomie hat keinen Überlebsvorteil im Vergleich zur brusterhaltenden Therapie. Die medikamentöse Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms richtet sich nach den Leitlinienempfehlungen für das sporadische Mammakarzinom.
	Quellen: [131-136]
	Starker Konsens

3.37.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **2b**	Es gibt Hinweise darauf, dass eine platinhaltige Chemotherapie im Vergleich zu einer Standard-Chemotherapie zu einem besseren Therapieansprechen führen kann.
	Quellen: [131-136]
	Konsens

Entwickelt eine Frau mit einer Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 ein Mammakarzinom, so richtet sich die Behandlung derzeit nach den Empfehlungen für das sporadische Mammakarzinom.

Mehrere präklinische und retrospektive Studien deuten jedoch auf eine verminderte Sensitivität BRCA-inkompetenter Zellen auf Spindelgifte wie Vinca-Alkaloide und Taxane [137, 138] und eine erhöhte Sensitivität auf DNA-interkalierende Substanzen wie Platinderivate hin [133]. Diese Beobachtungen werden derzeit in prospektiv randomisierten Studien überprüft. Eine retrospektiv durchgeführte Mutationsanalyse von Studienpatientinnen des TNBC-Arms der Geparsixto Studie hat jedoch keinen Benefit für die BRCA1/2-Mutationsträgerinnen durch den Zusatz von Platin ergeben [139]. Der direkte Vergleich zwischen Platin und Taxan wird in der laufenden TNT-Studie in der metastasierten Situation geprüft. Präliminäre Ergebnisse deuten hier auf einen Benefit von Platin hin [140].

Die Forschung an BRCA-defizienten Zelllinien führte dazu, dass die Substanzklasse der PARP-Inhibitoren in klinischen Prüfungen eingesetzt wurde [141, 142]. Während eine Wirksamkeit beim metastasierten BRCA1/2-assoziiertem Ovarialkarzinom bereits nachgewiesen wurde und bereits zur Zulassung von PARP-Inhibitoren führte, steht ein endgültiger Wirksamkeitsnachweis für das Mammakarzinom noch aus und wird derzeit in prospektiven klinischen Studien geprüft.

3.38.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **2a**	**Risiko-reduzierende Operation bei gesunden BRCA1/2-Mutationsträgerinnen (IARC class 4/5): prophylaktische Mastektomie** Gesunde Frauen mit einer BRCA1 oder BRCA2-Mutation haben ein lebenszeitlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms. Bei gesunden Frauen mit einer pathogenen BRCA1- oder BRCA2-Genmutation führt die beidseitige prophylaktische Mastektomie zu einer Reduktion der Brustkrebsinzidenz. Eine Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität bzw. der Gesamtmortalität durch die beidseitige prophylaktische Mastektomie ist nicht ausreichend gesichert. Daher setzt eine Einzelfallentscheidung für oder gegen eine bilaterale prophylaktische Mastektomie stets fallbezogen eine umfassende Aufklärung und ausführliche multidisziplinäre Beratung über potentielle Vor- und Nachteile eines solchen Eingriffs mit Berücksichtigung der möglichen Alternativen voraus.
	Quellen: [100, 143-151]
	Starker Konsens

Als risikoreduzierende Operationsverfahren bei gesunden Frauen, die von entsprechenden Genmutationen betroffen sind, stehen die beidseitige prophylaktische Mastektomie (BPM) und die beidseitige prophylaktische Salpingo-Oophorektomie (BPSO) zur Verfügung. Die BPM senkt das Risiko für eine Brustkrebserkrankung um über 95%. Ein Effekt der BPM auf die Reduktion der brustkrebsspezifischen Mortalität ist nicht abschließend gesichert. Ob die BPM einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, ist bisher nicht ausreichend belegt um 90% [143-145, 148-151].

Die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie reduziert das Ovarialkarzinomrisiko um 97%. Ob durch diesen prophylaktischen Eingriff auch das Brustkrebsrisiko reduziert wird, ist derzeit nicht eindeutig geklärt. Erste retrospektive Untersuchungen beschrieben eine Risikoreduktion für das Erstkarzinom um 50%, 30–50% für das kontralaterale Zweitkarzinom [152-154]. Darüber hinaus konnte für die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie eine 75 %-ige Reduktion der Gesamtmortalität gezeigt werden [145, 154]. Neuere prospektive Untersuchungen deuten auf einen deutlich geringeren Effekt hin bzw. konnten diesen gar nicht nachweisen [155, 156]. Beide Studien unterliegen jedoch auch möglicher Verzerrung, sodass die Frage derzeit nicht letztendlich geklärt ist. Empfohlen wird die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie bei von BRCA-Mutationen betroffenen Frauen per laparoscopiam um das 40. Lebensjahr sowie nach abgeschlossener Familienplanung. Eine Hormonersatztherapie ist bis zum Alter von ca. 50 Lebensjahren indiziert.

Die Rate der metachronen ipsilateralen Zweitkarzinome (neu entstandenes Karzinom gleiche Seite) scheint bei bereits erkrankten Patientinnen mit nachgewiesener BRCA1/2-Mutation nach derzeitigem Wissensstand nicht wesentlich erhöht zu sein, sodass eine brusterhaltende Therapie adäquat ist [157]. Diese Patientinnen haben jedoch ein erhöhtes Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom von rund 25–45% in 15 Jahren [157-160]. Das Risiko hängt wesentlich vom betroffenen Gen und dem Alter bei Ersterkrankung ab. Die bilaterale oder kontralaterale Mastektomie reduzieren die Inzidenz für ein Zweitkarzinom der Brust. Studien weisen auch auf eine Verbesserung

des Gesamtüberlebens durch die kontralaterale Mastektomie hin, wobei deren Stellenwert aber noch nicht abschließend bewertet wurde. Es muss dabei auch die Prognose des Erstkarzinoms beachtet werden [145, 149, 161, 162].

Für gesunde Frauen oder bereits an einem Mammakarzinom erkrankte Frauen aus BRCA1/2 negativ getesteten Risikofamilien ist der Nutzen prophylaktischer Operationen nicht belegt [149]. Die Indikationen sollten daher sehr streng gestellt werden. Dies gilt ebenfalls für Frauen mit Nachweis einer Mutation in einem Nicht-BRCA1/2-Risikogen.

Vor jeder prophylaktischen Operation ist eine umfassende Aufklärung mit Risikokalkulation erforderlich, die das betroffene Gen und falls zutreffend das Alter bei Ersterkrankung und die Prognose nach Ersterkrankung berücksichtigt [158, 160]. Bei der präoperativen Beratung sollten auch die Möglichkeiten zur Sofortrekonstruktion (Expander, Implantate, gestielte und freie Lappenplastiken) umfassend diskutiert werden.

Eine mögliche Risikoreduktion durch die prophylaktische Gabe von Tamoxifen ist nicht eindeutig nachgewiesen. Während in einer Studie eine signifikante Reduktion des kontralateralen Zweitkarzinoms um 70% beschrieben wurde [163], ergab eine weitere Studie in der multivariaten Analyse keine Signifikanz [153].

3.39.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **2a**	**Risiko-reduzierende Operation bei gesunden BRCA1/2- Mutationsträgerinnen (IARC class 4/5): prophylaktische Adnexektomie** Frauen mit einer pathogenen BRCA1 oder BRCA2-Mutation haben ein lebenszeitlich erhöhtes Risiko für ein Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom und/oder ein primäres Peritonealkarzinom. Bei gesunden Frauen mit einer pathogenen BRCA1- oder BRCA2-Genmutation führt die prophylaktische Adnexektomie zu einer Reduktion der Ovarialkarzinominzidenz und der Gesamtmortalität. Daher soll die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie fallbezogen im Rahmen einer umfassenden, multidisziplinären Beratung über potentielle Vor- und Nachteile eines solchen Eingriffs und unter Berücksichtigung fehlender effektiver Früherkennungsmöglichkeiten diskutiert und empfohlen werden.
	De novo-Recherche: [119, 143, 145, 147, 152, 155, 164]
	Starker Konsens

3.40.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **2a**	**Risiko-reduzierende Operation bei bereits unilateral an Brustkrebs-erkrankten BRCA1/2-Mutationsträgerinnen (IARC class 4/5): kontralaterale Mastektomie und prophylaktische Adnexektomie** Bereits an Brustkrebs erkrankte Frauen mit einer pathogenen BRCA1 oder BRCA2-Genmutation haben ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines kontralateralen Mammakarzinoms. Dieses Risiko hängt u. a. ab vom betroffenen Gen und dem Ersterkrankungsalter und ist bei der Beratung zu berücksichtigen. Bei Frauen mit einer pathogenen BRCA1- oder BRCA2-Genmutation führt die kontralaterale, sekundär prophylaktische Mastektomie zu einer Reduktion des kontralateralen Karzinomrisikos. Bei der Indikationsstellung zur kontralateralen sekundär prophylaktischen Mastektomie soll die Prognose des Erstkarzinoms berücksichtigt werden. Bei Patientinnen mit einer pathogenen BRCA1- oder BRCA2-Genmutation führt die prophylaktische Adnexektomie zu einer Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität und zu einer Erhöhung des Gesamtüberlebens.
	Quellen: [101, 153, 158, 160, 162, 165-168]
	Starker Konsens

3.41.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **2a**	**Risiko-reduzierende Operation bei Risikopersonen ohne nachgewiesene pathogene (IARC class 4/5) BRCA1/2-Mutation** Bei Frauen ohne nachgewiesene BRCA1- oder BRCA2-Genmutation ist der Nutzen einer prophylaktischen oder sekundär prophylaktischen kontralateralen Mastektomie nicht nachgewiesen.
	Quellen: [160, 169, 170]
	Starker Konsens

Als risikoreduzierende Operationsverfahren bei gesunden Mutationsträgerinnen stehen die beidseitige prophylaktische Mastektomie (BPM) und die beidseitige prophylaktische Salpingo-Oophorektomie (BPSO) zur Verfügung. Die prophylaktische beidseitige Mastektomie senkt das Risiko für eine Brustkrebserkrankung um über 95%. Ein Effekt der BPM auf die Reduktion der brustkrebsspezifischen Mortalität ist nicht abschließend gesichert. Ob die BPM einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, ist bisher nicht ausreichend belegt [143-145, 148-151].

3.42.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Der Kontakt zur Krebsselbsthilfe sollte gesunden sowie erkrankten Frauen und Männern mit erhöhten Risiken angeboten werden, um ihrem Wunsch nach weiteren Informationen nachzukommen und sie in ihrem Recht auf Selbstbestimmung zu bestärken. Sie sollen unterstützt werden: • bei Verdacht auf familiäre Belastung • im Kontext der Gentestung • vor prophylaktischen Maßnahmen Entsprechende schriftliche Informationsmaterialien sollten vorgehalten werden.
	Starker Konsens

Eine bestätigte oder vermutete genetische Disposition führt neben der eigentlichen Krebserkrankung zu weiteren Belastungen (Gentest, Krebsfrüherkennung, prophylaktische Operationen, Kinderwunsch, sozialrechtliche Konsequenzen). Sie betreffen nicht ausschließlich die Sorge um die eigene Gesundheit und/oder den individuellen Erkrankungsverlauf, sondern auch die um Kinder und Enkel. Schuldgefühle, eine Veranlagung vererbt zu haben, sind nicht selten. Kinder von Mutationsträgern sorgen sich, die Mutter zu verlieren, oder haben bereits das Sterben naher Verwandter begleitet und müssen sich parallel mit der eigenen potenziellen Veranlagung auseinandersetzen. Partner von Mutationsträgern haben Angst, die Partnerin zu verlieren und eine Wiederholung der Krebserkrankung in naher Zukunft auch bei den gemeinsamen Kindern erleben zu müssen. Innerhalb einer Beziehung kommt für Frauen u. a. die Angst vor dem Verlust der körperlichen Unversehrtheit und Attraktivität hinzu. Die genetische Disposition wird nicht selten als Makel, als „Behinderung“ erlebt, die als ständige Bedrohung wahrgenommen wird.

Neben einer interdisziplinären Versorgungsstruktur, die auch psychoonkologische Angebote beinhaltet, bietet das Erfahrungswissen Betroffener ebenfalls Unterstützung. Frauen und Männer, die eine familiäre Disposition tragen, verfügen über ein erlebtes, erfahrungsbasiertes Wissen, das den Entscheidungsfindungsprozess neben fachlich-medizinischen Informationen ergänzen kann. Die Gesprächszeit beim Arzt reicht oftmals nicht aus, um Entscheidungen hinsichtlich des komplexen Themas zu treffen. Ängste und Sorgen verhindern zusätzlich die kognitive Aufnahme aller bereitgestellten Informationen. Daher können die Aufarbeitung der Informationen im Gespräch und der Erfahrungsaustausch mit ebenfalls Betroffenen hilfreich sein. Insbesondere Nachkommen von bestätigten MutationsträgerInnen benötigen umfassende Informationen, um für oder gegen die Durchführung eines prädiktiven Gentestes und von präventiven Maßnahmen entscheiden zu können. Personen aus Familien mit einem erhöhten Risiko für Brust- und Eierstockkrebs sollte daher der Kontakt zu Organisationen der Krebsselbsthilfe angeboten werden. Ob und in welcher Form dieser genutzt wird, liegt im Ermessen jeder und jedes Einzelnen. Weitere Informationen zur Krebsselbsthilfe bei familiärer Belastung unter https://www.brca-netzwerk.de/.

4. Lokoregional begrenzte Primärerkrankung

4.1. Generelle diagnostische und therapeutische Konzepte

Die Brustkrebsinzidenz stieg in Deutschland bis zum Ende der 80er-Jahre an und geht erst in den letzten Jahren deutlich zurück. Seit 1990 ist ebenfalls die Sterblichkeitsrate rückläufig. In den USA und England wird ebenfalls ein Rückgang der Mortalität von über 20% beobachtet, der mit konsequenter Früherkennung und der adjuvanten systemischen Therapie in Zusammenhang gebracht wird. Es ist zu hoffen, dass es durch das jetzt in ganz Deutschland umgesetzte Mammographie-Screening auf der Basis der Krebs-Früherkennungsrichtlinie (KFÜ) und der hierfür geschaffenen Bundesmantelverträge, bei denen asymptomatische Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren persönlich zum Mammographie-Screening eingeladen werden, zu einer früheren Entdeckung von Mammakarzinomen und einer mittelfristigen weiteren Senkung der Mortalität kommt.

Entscheidende Fortschritte haben sich in der bildgebenden Diagnostik sowohl bei tastbaren als auch bei klinisch unklaren bzw. suspekten Befunden sowie der Etablierung von interventionellen Methoden in der präoperativen diagnostischen Abklärung ergeben.

Für Patientinnen mit Mammakarzinom, unklaren oder suspekten Befunden sowie Präkanzerosen stehen neben der sorgfältigen klinischen Untersuchung

- die Mammographie inkl. mammographischer Zusatzaufnahmen (z. B. Vergrößerungsmammographie),
- die Mammasonographie mit Hochfrequenzsonden (7,5–12 MHz analog der DEGUM-Empfehlung),
- die interventionellen Methoden wie Stanzbiopsie und Vakuumbiopsie,
- die Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittelgabe,
- die Galaktographie,
- die nur noch selten eingesetzte Pneumozystographie (weitgehend durch hochfrequente Sonographietechnik ersetzt) sowie
- die Feinnadelpunktion nur in speziellen Einzelfällen (z. B. Lymphknotenpunktion Axilla).

zur Verfügung. Das Arsenal dieser nichtinvasiven und invasiven diagnostischen Methoden erlaubt in Kombination mit der histologischen Aufarbeitung der präoperativ entnommenen Stanzen inkl. der dort gewonnenen immunhistochemischen Befunde (Östrogen- und Progesteronrezeptor, HER2-Status) im Rahmen eines prätherapeutischen Konsils eine gezielte Operationsplanung. Hier können die Ausdehnung der Operation unter Einbeziehung der onkologischen Sicherheitsabstände, evtl. notwendige onkoplastische Operationen zur Rekonstruktion des operativen Defektes und die Wünsche der Patientin zu einem operativen Gesamtkonzept zusammengeführt werden.

Neben dieser frühzeitigen, umfassenden Operationsplanung hat insbesondere die Einführung der Sentinel-Node-Biopsie zu Fortschritten in der operativen Therapie des primären Mammakarzinoms geführt. Die Beschränkung der konventionellen axillären

Lymphonodektomie auf Fälle mit klinisch bzw. sonographisch befallener Axilla ermöglicht für annähernd 70–80% unserer Patientinnen eine Einschränkung der Operationsradikalität in der Axilla mit deutlicher Verminderung der Kurz- und Langzeitmorbidität. Hier hat sich der operative Standard substanziell geändert.

Gleiches gilt auch für die onkoplastischen Operationstechniken. Der vermehrte Einsatz von intramammären Rekonstruktionen mit glandulärer Rotationslappen-Technik zur Vermeidung größerer Gewebsdefekte und die Defektdeckung mittels lokaler Lappentechniken, insbesondere mittels thorakoepigastrischem Verschiebelappen, ermöglichen heute eine Brusterhaltung auch bei größeren Gewebsresektionen mit annehmbaren kosmetischen Ergebnissen und wiederhergestellter Körperintegrität bei maximaler onkologischer Sicherheit.

Die diagnostischen und operativen Fortschritte in der Therapie des primären Mammakarzinoms werden ergänzt durch die Erfolge der primären systemischen Therapie. Hier hat die Chemotherapie – bei rezeptornegativen Tumoren – zu beachtlichen histopathologischen Komplettremissionsraten geführt. Mithilfe dieser primären systemischen Therapie können bisher als inoperabel geltende Mammakarzinome operiert und die Rate an brusterhaltenden Operationen erhöht werden.

Eine postoperative Strahlentherapie führt zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle. Metaanalysen haben gezeigt, dass darüber hinaus auch die Mortalität relevant gesenkt wird. Die Effekte sind weitgehend unabhängig vom Alter der Patientin. Dies gilt sowohl für die perkutane Radiotherapie nach brusterhaltender Operation als auch nach Mastektomie. Nicht abschließend geklärt sind die Effekte der Radiotherapie des regionalen Lymphabflusses.

Die adjuvante Systemtherapie hat insbesondere durch die Konsensusmeetings in St. Gallen infolge der Renaissance der adjuvanten endokrinen Therapie bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positiven Tumoren einen neuen Stellenwert erhalten. Insbesondere bei postmenopausalen Patientinnen mit endokrin sensiblen Tumoren haben sich der Einsatz der Aromatasehemmer als Upfront-Therapie, als Sequenztherapie („switch“), d. h. Einsatz von Aromatasehemmern im Anschluss an eine verkürzte Tamoxifen-Therapie von 2–3 Jahren und einer Gesamttherapiedauer von 5 Jahren, sowie in Form einer erweiterten adjuvanten Therapie mit Aromatasehemmern nach regulärer 5-jähriger Tamoxifen-Therapie als erfolgversprechend erwiesen.

Die bisher vorliegenden Daten aus großen, multizentrischen prospektiven randomisierten Studien müssen durch die Langzeitergebnisse gestützt werden, insbesondere um bisher noch nicht erkannte Spätfolgen der Langzeitbehandlung mit Aromatasehemmern besser ausloten zu können.

Auch bei der adjuvanten systemischen Chemotherapie sind bei einem optimalen Einsatz der Taxane bzw. der dosisdichten und dosisintensivierten Chemotherapie kurz- und mittelfristig weitere Therapieerfolge zu erwarten. Besondere Beachtung haben die Ergebnisse der adjuvanten Therapie mit Trastuzumab (Herceptin®) gefunden. US-Studien zeigen eine signifikante Verlängerung der Rezidivfreiheit und eine Verringerung der Metastasierungsrate sowie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch den Einsatz dieses Antikörpers.

Insgesamt steht den behandelnden Ärzten ein großes Arsenal von diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten für ihre Patientinnen zur Verfügung. Entscheidend für die Verbesserung der Gesamtergebnisse ist sicher, unsere Patientinnen entsprechend den

Empfehlungen dieser Leitlinien zu therapieren. Unter- oder Übertherapie, d. h. „nicht leitliniengerechte“ Therapie, verschlechtern die Ergebnisqualität (disease-free survival, overall survival).

4.2. Diagnostik bei der Abklärung auffälliger Befunde sowie prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik bei gesichertem Mammakarzinom

4.2.1. Basisdiagnostik

Bei der Abklärung auffälliger Befunde sowie im Rahmen der prätherapeutischen Diagnostik bei gesichertem Mammakarzinom wird eine Basisdiagnostik, wie sie in Empfehlung 4.1 beschrieben ist, empfohlen. Ein Algorithmus für den Ablauf der Diagnostik von Frauen mit auffälligen Befunden der Mamma befindet sich in Anhang 11.1 (Algorithmus: Diagnostik von Frauen mit auffälligen bzw. suspekten Befunden der Mamma aus der Früherkennung) und gilt auch für Frauen, deren suspekte Befunden außerhalb von Screeningprogrammen erhoben wurden.

4.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Als Basisuntersuchungen gelten: • Anamnese und klinische Brustuntersuchung: Inspektion, Palpation von Brust und Lymphabflussgebieten • Mammographie • Ultraschall Ergibt die klinische Brustuntersuchung einen auffälligen Befund, soll die Diagnostik durch geeignete bildgebende Verfahren und ggf. eine histologische Untersuchung komplettiert werden.
	Starker Konsens

4.2.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Die Wirkungen endogener und exogener Hormone sollten bei Durchführung und Befundung diagnostischer Maßnahmen berücksichtigt werden.
Level of Evidence **2b**	Quellen: [171-174]
	Starker Konsens

Ist die Beurteilbarkeit der diagnostischen Verfahren durch die Wirkung einer Hormonbehandlung nur eingeschränkt möglich, muss für das weitere Vorgehen eine individuelle Entscheidung getroffen werden. Folgende Maßnahmen sind dabei zu berücksichtigen [171-176]:

- Modifikation, Absetzen oder Unterbrechung der Hormoneinnahme (unter Beachtung des histologischen Ergebnisses)
- Angepasste Wahl bildgebender Verfahren
- Aufklärung über hormonbedingte Einschränkungen der diagnostischen Sicherheit (vermehrte Falsch-Positiv- und Falsch-Negativ-Raten) aller Methoden. Insbesondere der Einsatz der MRT ist unter Berücksichtigung erhöhter Falsch-Positiv-Raten zu prüfen [177, 178].

4.2.2. Bildgebende Verfahren

Mammographie

4.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Frauen ab 40 Jahre sollen bei auffälligem Befund eine Mammographie erhalten.
	Starker Konsens

4.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Frauen unter 40 Jahren soll die Mammographie dort eingesetzt werden, wo ein Malignomverdacht anhand klinischer Untersuchung, Sonographie und - soweit indiziert - perkutaner Biopsie nicht mit ausreichender Sicherheit ausgeräumt werden kann.
	Starker Konsens

4.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zu einer mammographischen Abklärung sollen geeignete Zusatzaufnahmen erwogen werden.
	Starker Konsens

4.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei aktuell nachgewiesenem Malignom soll prätherapeutisch eine Mammographie bds. durchgeführt werden.
	Starker Konsens

4.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Bei hoher mammographischer Dichte bzw. eingeschränkter mammographischer Beurteilbarkeit soll eine Sonographie ergänzend durchgeführt werden.
Level of Evidence **3a**	Quellen: [73, 77, 78]
	Starker Konsens

Die Mammographie bei symptomatischen und prätherapeutischen Patientinnen dient der möglichst korrekten Einschätzung des ursprünglichen Befundes (bezüglich Dignität und Ausdehnung) und damit der optimalen Therapieplanung sowie dem Ausschluss weiterer abklärungsbedürftiger Veränderungen.

Gute Sensitivität und hohe Treffsicherheit sind für die Mammographie umfassend für Frauen ab dem 40. Lebensjahr belegt [45, 64, 77]. Die Prätest-Wahrscheinlichkeit erhöht sich sogar bei asymptomatischen Frauen um den Faktor 2 und mehr, wenn ein familiäres Risiko oder ein bereits auf der Gegenseite nachgewiesenes Mammakarzinom vorliegt. Bei klinischem Verdacht liegt diese Erhöhung je nach Art des klinischen Befundes in der Regel noch deutlich höher.

Damit überschreitet bei symptomatischen Frauen > 40 Jahren das Risiko, ein Karzinom zu übersehen oder fehleinzuschätzen, das Risiko einer Karzinomauslösung durch Exposition mit Röntgenstrahlen bei qualitätsgesicherter Mammographie bei Weitem [51, 179]. Daher soll ab dem 40. Lebensjahr die Mammographie bei symptomatischen Patientinnen eingesetzt werden. Prätherapeutisch soll auch die gegenseitige Brust mammographisch vollständig untersucht werden, wenn bereits auf der einen Seite ein Mammakarzinom gefunden wurde [29, 180].

Um die Möglichkeiten der Mammographie auszuschöpfen, sollen im Rahmen der Abklärung unklarer Befunde neben den Standardaufnahmen ggf. geeignete Zusatzaufnahmen (individuell bzw. anatomisch angepasste Projektionen, sog. gerollte Aufnahmen, Spot- und Vergrößerungsaufnahmen oder falls vorhanden ggf. Tomosynthese) eingesetzt werden.

Für den gezielten Einsatz der Tomosynthese in der diagnostischen Situation liegt für die Differenzierung von Weichteilveränderungen inzwischen ausreichende Evidenz für mindestens gleichwertige Resultate im Vergleich zu mammographischen Zusatzaufnahmen vor [181-186].

Zum primären Einsatz der Tomosynthese in der symptomatischen Situation existieren keine ausreichenden Daten. Ergebnisse aus Studien zum Einsatz der Tomosynthese in der Screeningsituation legen allerdings eine Sensitivitätssteigerung auch in Kombination mit der synthetischen Mammographie nahe. Inwieweit diese von der Screeningsituation auf die kurative Situation übertragbar sind, ist nicht abschließend geklärt [74, 187].

Ist ein sicherer Malignomausschluss mit den oben genannten Verfahren einschließlich der Sonographie nicht möglich, ist primär die interventionelle Klärung (Stanzbiopsie) indiziert.

In Fällen, in denen mit den oben genannten Techniken keine sichere Diagnose gestellt werden kann oder bei denen eine Biopsie problematisch ist (multiple Befunde, ausgeprägte Vernarbungen, extreme Lokalisierung), kann der Einsatz der Kontrastmittel-MRT erwogen werden.

Sollte die MRT nicht durchführbar sein (z. B. Herzschrittmacher, Cochleaimplantat, Claustrophobie), liegen für die Kontrastmittelmammographie Studien vor, die eine Detektionsverbesserung, insbesondere bei dichtem Drüsengewebe, belegen. Diese Arbeiten zeigen für die Kontrastmittelmammographie eine vergleichbare diagnostische Genauigkeit wie für die Kontrastmittel-MRT in Bezug auf Detektion und Ausdehnungsbeurteilung [188-194].

Die Aufnahmeerstellung und Befundung von Mammographieaufnahmen soll auf Geräte und Personen beschränkt sein, die geeigneter Qualitätssicherung unterliegen (im Rahmen des Screeningprogramms oder den bestehenden Qualitätssicherungs-Vereinbarungen).

Wie jede bildgebende Methode erreicht auch die Mammographie keine 100% Sensitivität. Sie liegt bei der Frau ≥ 40 meist zwischen 85-90% [77]. Daher ist je nach Befund und Drüsengewebe bei symptomatischen Frauen ≥ 40 die Mammographie mit geeigneten weiteren bildgebenden oder interventionellen Methoden (i. d. R zunächst Sonographie und perkutane Biopsie) gezielt zu ergänzen, bis eine eindeutige Klärung mit höchstmöglicher Sicherheit erreicht ist.

Bei der Frau unterhalb des 40. Lebensjahres sind gutartige Veränderungen und Tumoren weitaus häufiger als Malignome. Insgesamt treten weniger als 5% aller Brustkrebs-Erkrankungen vor dem 40. Lebensjahr auf (Tumorregister München 2016). Zudem nimmt im jugendlich oft dichteren Drüsengewebe die Treffsicherheit der Mammographie ab [195] und das Risiko der Röntgenstrahlung nimmt mit jüngerem Lebensalter zu. Dennoch sind ca. 50% der Mammakarzinome mit Mammographie sicher zu erkennen.

Diese geänderten Voraussetzungen sind bei der Indizierung von Mammographieuntersuchungen zu berücksichtigen. Screeningmammographien werden vor dem 40. Lebensjahr bei Frauen ohne Risiko nicht empfohlen. Bei symptomatischen Patientinnen sollte zunächst die klinische und sonographische Untersuchung erfolgen. Wenn mittels Sonographie (und ggf. perkutaner Biopsie) ein Mammakarzinom nicht ausreichend sicher auszuschließen ist, soll der Einsatz die Mammographie je nach klinischem Verdachtsgrad bzw. verbleibender Unsicherheit, individuellem Risiko und Alter der Patientin erwogen werden. (Zum Einsatz der Früherkennungs-Mammographie vor dem 40. Lebensjahr bei hohem Risiko siehe Kapitel 3.3).

Sonographie

4.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Die Sonographie soll zur Abklärung klinisch unklarer und mammographischer sowie MR-tomographischer Befunde der Beurteilungskategorien 0, III, IV und V eingesetzt werden.
Level of Evidence **1b**	Quellen: [29, 73, 77, 78, 180, 196-199]
	Starker Konsens

4.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Das Ziel einer standardisiert durchgeführten Mammasonographie ist die systematische und reproduzierbare Durchuntersuchung der Brustdrüse und der Axilla. Die Befunde sollen reproduzierbar dokumentiert werden.
	Starker Konsens

4.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität sollten auch für die Anwendung der Mammasonographie als Grundvoraussetzung nachgewiesen werden.
	Starker Konsens

Die Sonographie soll zur Abklärung klinisch unklarer und mammographischer sowie MR-tomographischer Befunde der Beurteilungskategorien 0, III, IV und V eingesetzt werden. Die Untersuchung soll systematisch und reproduzierbar durchgeführt werden. Zusatzkriterien zum B-Bild wie die Dopplersonographie, 3D-Sonographie und Elastographie können bei der Differenzierung zwischen malignen und benignen Befunden hilfreich sein [200-202]. Der automatisierte 3D-Brustultraschall kann mittels eines durch Assistenzpersonal positionierten Systems durchgeführt werden. Die Bilder werden automatisch generiert und an eine Workstation weitergeleitet. Die Bildinterpretation und Befundung durch den Arzt findet an der Workstation statt. Die diagnostischen Indizes sind im Vergleich zum handgeführten Ultraschall im Wesentlichen identisch [87, 88, 203].

Der intraoperative Einsatz des Ultraschalls im Rahmen der Karzinomchirurgie (direkte Visualisierung der Schnittgrenzen), kann die Nachresektionsrate reduzieren [204-206]. Es kann hilfreich sein den Ultraschall zur postoperativen Qualitätskontrolle bezüglich Restdrüsengewebe nach prophylaktischer Mastektomie bei Hochrisikopatientinnen einzusetzen.

Die regelmäßige Teilnahme an zertifizierten Fortbildungsveranstaltungen zum Thema Mammadiagnostik (z.B. über die DEGUM) wird generell empfohlen [207].

Kontrastmittel-MRT (KM-MRT)

4.11.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	In der diagnostischen Situation sollte die KM-MRT auf diejenigen Fälle eingegrenzt werden, die mit konventioneller Diagnostik (MG, US) sowie perkutaner Biopsie nicht ausreichend sicher gelöst werden können.
Level of Evidence **2a**	Quelle: [208]
	Starker Konsens

4.12.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Die Durchführung einer prätherapeutischen KM-MRT bei einem diagnostizierten Mammakarzinom ist nur in begründeten Fällen sinnvoll. Die Indikation hierzu sollte in einer multidisziplinären Konferenz gestellt werden.
Level of Evidence **1a**	Quellen: [209-211]
	Starker Konsens

4.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine KM-MRT der Mamma soll nur dort erfolgen, wo die Möglichkeit einer MRT-gestützten Intervention vorhanden bzw. verbindlich geregelt ist und die histologischen Ergebnisse der MR-Intervention in einer multidisziplinären Konferenz im Sinne der Dokumentation der Ergebnisqualität vorgestellt werden.
	Starker Konsens

In der Mehrheit der Fälle ist in der diagnostischen Situation die Bestätigung bzw. der Ausschluss eines Mammakarzinoms durch eine Kombination von klinischer Untersuchung, Mammographie, Sonographie und perkutaner Biopsie ausreichend sicher möglich. In folgenden Situationen kann jedoch die ergänzende Durchführung einer KM-MRT zur Problemlösung beitragen:

- Z. n. perkutaner Biopsie mit benignem Ergebnis, aber unzureichender radiologisch-pathologischer Korrelation
- Suspekter Tastbefund ohne ausreichendes Korrelat in Mammographie und Sonographie
- Suspekte Befunde in Mammographie oder Sonographie, bei denen eine perkutane Biopsie nicht sinnvoll durchführbar ist (z. B. Herd nur in einer Ebene

abgrenzbar, Herd auf Grund der Lage einer perkutanen Biopsie nicht zugänglich, multiple gleichartige suspekte Herde)

In diesen Fällen ermöglicht die KM-MRT eine relevante Erhöhung des positiven wie vor allem des negativen Vorhersagewertes [208].

Die vorliegenden Daten zum Einsatz der KM-MRT ***zum präoperativen Tumorstaging*** rechtfertigen nicht den routinemäßigen Einsatz dieses Verfahrens bei allen Patientinnen mit einem neu diagnostizierten Mammakarzinom [209-211].

In ausgewählten Fällen kann jedoch der Einsatz einer ergänzenden KM-MRT die lokoregionäre Ausbreitungsdiagnostik optimieren und die therapeutische Entscheidungsfindung verbessern [212-215]. Zu diesen Fällen gehören zum Beispiel:

- unklare lokoregionäre Ausbreitung nach der konventionellen Diagnostik
- lobuläres Karzinom
- hohes genetisches bzw. familiäres Erkrankungsrisiko
- junge, prämenopausale Patientinnen
- geplante Teilbrustbestrahlung

Wenn immer möglich, sollten zusätzliche Befunde in der präoperativen KM-MRT, die zu einer Änderung des therapeutischen Vorgehens führen, präoperativ histologisch gesichert werden. Hierfür sind ein ausreichender Zeitabstand zwischen präoperativer MRT und geplantem OP-Termin sowie das Vorhandensein der fachlichen und technischen Voraussetzungen zur Durchführung einer MRT-gesteuerten Biopsie am behandelnden Brustzentrum Voraussetzung. Die Festlegung der Indikation zur präoperativen KM-MRT in einer multidisziplinären Konferenz ermöglicht die optimale Berücksichtigung aller hierfür relevanten diagnostischen und therapeutischen Aspekte.

4.2.3. Diagnostische Sicherung

Bildgebungsgesteuerte minimalinvasive Biopsie

4.14.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Die histologische Abklärung von Befunden soll durch Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie und in zu begründenden Ausnahmefällen durch offene Exzisionsbiopsie erfolgen.
Level of Evidence **3a**	Quellen: [29, 216]
	Starker Konsens

4.15.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Steuerung der Biopsie soll mit Hilfe der Bildgebung erfolgen, die den Befund eindeutig darstellt. Bei der Wahl der Entnahmemethode sollen die diagnostische Sicherheit und das Nebenwirkungsrisiko berücksichtigt werden. Der Untersucher soll durch geeignete Maßnahmen sicherstellen, dass die Lokalisation des Befundes wiederzufinden ist (z.B. durch Clipeinlage).
	Starker Konsens

4.16.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Auch bei primär durch Mammographie oder MRT detektierten Befunden soll bei sicherem sonographischem Korrelat die sonographisch gesteuerte Stanzbiopsie durchgeführt werden.
	Starker Konsens

4.17.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Bei Vorliegen von Mikrokalk ohne begleitenden Herdbefund soll die stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie eingesetzt werden.
Level of Evidence **2b**	Quelle: [216]
	Starker Konsens

4.18.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zur mammographischen oder MRT-gesteuerten Gewebegewinnung sollte die Vakuumbiopsie eingesetzt werden.
	Starker Konsens

4.19.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei allen Biopsien ist die Korrelation zwischen dem histologischen Ergebnis und der klinischen Verdachtsdiagnose zu überprüfen und zu dokumentieren.
	Starker Konsens

4.20.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei histopathologisch benignem Befund der bildgebenden Kategorie 4 oder 5, die repräsentativ biopsiert wurden, sollte einmalig eine bildgebende Kontrolle mit der entsprechenden Untersuchungsmethode nach 6 Monaten erfolgen.
	Konsens

4.21.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Zur feingeweblichen Abklärung bildgebend suspekter Lymphknoten sollte primär die Stanzbiopsie eingesetzt werden.
Level of Evidence **2a**	De novo-Recherche: [217-220]
	Konsens

4.22.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Bei der interventionellen, vorzugsweise sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie sollten ≥ 3 Proben bei ≤ 14 G bei nachweisbarer Zielerfassung der Stanznadel entnommen werden.
Level of Evidence **3b**	Quellen: [221-223]
	Starker Konsens

4.23.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Vakuumbiopsien sollten ≥ 12 Proben bei Verwendung einer 10-G-Nadel gewonnen werden. Bei anderen Kalibern (zwischen 8-G und 11-G) sollte die Anzahl der Probenentnahmen ein äquivalentes Probenvolumen erbringen.
	Starker Konsens

Offene Exzisionsbiopsie

4.24.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Die primäre, offene diagnostische Exzisionsbiopsie soll nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden.
Level of Evidence **3a**	Quellen: [216, 224]
	Starker Konsens

4.25.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die prä- oder intraoperative Markierung soll insbesondere bei nicht tastbaren Veränderungen mit der Methode erfolgen, mit der der Befund eindeutig darstellbar ist. Der Nachweis einer adäquaten Resektion ist intraoperativ durch Präparateradiographie oder Präparatesonographie zu erbringen. Sollte eine MR-gesteuerte Markierung durchgeführt worden sein, so soll im Fall eines histologisch unspezifischen benignen Befundes eine MR-Kontrolle innerhalb von 6 Monaten durchgeführt werden.
	Starker Konsens

4.26.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei der präoperativen Drahtmarkierung nicht tastbarer Befunde soll der Draht im Herd liegen und diesen weniger als 1 cm überragen. Wenn der Draht den Herd nicht penetriert, soll die Entfernung zwischen Draht und Herdrand ≤ 1 cm sein. Bei ausgedehnten Befunden kann eine Markierung des operationsrelevanten Zielvolumens durch mehrere Markierungen sinnvoll sein. Das Operationsmaterial soll topographisch eindeutig markiert und ohne Inzision am gewonnenen Gewebsmaterial an den Pathologen gesandt werden.
	Starker Konsens

Die histologische Abklärung soll minimalinvasiv durch Stanz- oder Vakuumbiopsie erfolgen. Durch Stanz- und Vakuumbiopsie werden prätherapeutisch notwendige tumorbiologische Faktoren zur Therapieplanung erfasst (Tumortyp, Grading, Hormonrezeptorstatus, HER2neu, Ki-67, u. a. m.) In Ausnahmefällen, in denen eine minimalinvasive Intervention nicht möglich ist, kann die offene Exzisionsbiopsie angewendet werden. Unabhängig von der präoperativen Nadelmarkierung, kann die direkte intraoperative sonographische Zielsteuerung das Resektionsvolumen optimieren [204-206]. Nach der offenen Exzisionsbiopsie ist eine primär systemische Therapie nicht mehr möglich. Eine Biopsie soll immer mit dem bildgebenden Verfahren durchgeführt werden, mit dem der Befund eindeutig darstellbar ist. Ist der Befund mit mehreren Verfahren darstellbar, ist das schonendste Verfahren zu wählen. Bei einer Biopsie ist immer die Korrelation zwischen dem histologischen Ergebnis und der bildgebenden Verdachtsdiagnose zu überprüfen. Sollte eine Biopsie nicht repräsentativ durchgeführt worden sein, muss eine weitere Biopsie erfolgen, um ein repräsentatives Ergebnis zu erhalten. Eine Tumorzelldissemination im Stanzkanal findet statt. Der Stanzkanal muss bei brusterhaltender Therapie mit Radiatio nicht entfernt werden [225, 226].

Zur feingeweblichen Abklärung bildgebend suspekter Lymphknoten sollte primär die Stanzbiopsie eingesetzt werden, da aktuelle vergleichende Studien eine höhere Sensitivität für CNB als für FNB bei gleicher Spezifität zeigen [217-220]. Die FNA sollte Zentren vorbehalten sein, in denen sowohl bezüglich zytologischer Punktionen wie auch der Beurteilung der Zytologie eine umfassende Erfahrung vorliegt.

Staging

4.27.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Bei neu diagnostiziertem Mammakarzinom ab dem UICC Stadium II mit erhöhtem Risiko sowie III und IV ohne Symptomatik für eine Metastasierung, sollte ein Staging (Lunge, Leber, Skelett) durchgeführt werden.
Level of Evidence **2a**	Quelle: [227]
	Konsens

4.28.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Bei neu diagnostiziertem Mammakarzinom und dem klinischen Verdacht auf Metastasen soll ein bildgebendes Staging erfolgen.
Level of Evidence **2a**	Quelle: [227]
	Konsens

4.29.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Das Ganzkörperstaging sollte nur durchgeführt werden bei Frauen mit höherem Metastasierungsrisiko (N+, > T2) und/oder aggressiver Tumorbiologie (z. B.: HER2+, triple-negativ), klinischen Zeichen, Symptomen und bei geplanter Entscheidung zur systemischen Chemo-/Antikörpertherapie. Das Ganzkörperstaging sollte mittels CT-Thorax/Abdomen und Skelettszintigraphie erfolgen.
	Konsens

Aktuelle internationale Leitlinien [29, 227] empfehlen kein generelles Ganzkörper-Staging zum Diagnosezeitpunkt beim früh entdeckten Mammakarzinom. Die Prävalenz distanter Metastasen wird bei Stadium I mit 0,2% und Stadium II mit 1,2% angegeben. Die fehlende Empfehlung zum Staging im frühen Stadium dient der Vermeidung unnötiger weiterer Untersuchungen und Belastungen durch falsch positive inzidentelle Befunde beim bildgebenden Staging. Die Prävalenz distanter Metastasen ist bei N+ [228] erhöht. Zusätzlich wird in dieser Leitlinie entsprechend Konsens eine Empfehlung zum Staging bei aggressiver Tumorbiologie gegeben, wenn diese das therapeutische Vorgehen entscheidend beeinflusst.

Die vorliegende Evidenz zur Auswahl der Stagingmethoden ist begrenzt. Studien belegen zwar Sensitivitäten und Spezifitäten der einzelnen Methoden. Studien bezüglich des Einflusses der gewählten Methoden auf das tatsächliche Outcome (Überleben in

Abhängigkeit von evtl. resultierenden Therapieänderungen oder Lebensqualität) fehlen jedoch.

Wegen besserer Sensitivität und Spezifität haben als Basis-Staging-Untersuchungen CT Thorax/Abdomen und Skelettszinitgramm das frühere Staging mit Thorax-Röntgen und Abdomen-Ultraschall ersetzt (ESMO 2015/17).

Eine generelle Empfehlung für PET oder PET-CT wird orientierend an den NCCN 2014, ESMO und NCGBCI Irland 2015 Leitlinien nicht gegeben, da auch hier mit falsch negativen Befunden (bei langsamer wachsenden Metastasen und Metastasen < 1 cm) und mit falsch positiven Befunden zu rechnen ist. PET/PET-CT kann zur weiteren Klärung diskrepanter Befunde erwogen werden [227, 229].

Gemeinsam Klug Entscheiden

Zur Frage, wann weiterführende bildgebende Untersuchungen sinnvoll sind, gibt es eine laienverständliche "Gemeinsam Klug Entscheiden" -Empfehlung basierend auf dieser Leitlinie.

4.3. DCIS und Risikoläsionen

4.3.1. Vorbemerkung

Beim DCIS und bei den Risikoläsionen handelt es sich meist um klinisch okkulte Veränderungen, die im Rahmen der klinischen Früherkennung oder dem Mammographie-Screening entdeckt werden. Dieses Kapitel behandelt das duktale Carcinoma in situ (DCIS), die atypische duktale Epithelhyperplasie (ADH), die lobuläre Neoplasie (LN), die flache Epithelatypie (FEA) und das intraduktale Papillom. Den Veränderungen ist der Charakter einer Neoplasie gemeinsam, allerdings mit recht unterschiedlichem Progressionsrisiko. Ziel der diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen, insbesondere der Exzision, ist einerseits die Vermeidung einer Progression in ein invasives Karzinom und die damit verbundene Morbidität und Mortalität. Da es sich nicht nur um Vorläufer-, sondern auch um Indikatorveränderungen handelt, geht es andererseits auch um die Reduktion des Risikos für ein nicht unmittelbar mit der Läsion assoziiertes ipsi- oder kontralaterales Karzinom.

4.3.2. DCIS

4.3.2.1. Klinische Präsentation, Risiko und Verlauf beim DCIS

4.30.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei der Behandlung einer Patientin mit duktalem Carcinoma in situ (DCIS) ohne invasive Anteile sollen die Vor- und Nachteile verfügbarer Therapieformen bzw. deren Kombination erläutert werden. Dabei soll der relative und absolute Effekt adjuvanter Therapiemaßnahmen in Bezug auf die lokale Rezidivwahrscheinlichkeit und das Gesamtüberleben dargestellt werden.
	Starker Konsens

Die Inzidenz des DCIS ist in den letzten Jahrzehnten deutlich gestiegen und beträgt in Deutschland ca. 5.500 pro Jahr [43]. Klinisch verhalten sich etwa 80% der DCIS asymptomatisch und nur 20% der DCIS manifestieren sich als symptombezogene Erkrankung [230].

In jüngster Zeit haben Studien den Nachweis einer geringen brustkrebsspezifischen Langzeitmortalität des reinen DCIS in der US-Bevölkerung [231] von 3,3% nach 20 Jahren (und 1,7% bei Ausschluss von Fällen mit kontralateralem Zweitkarzinom [eTable 5 im Supplement]) gezeigt und damit eine Diskussion über den Stellenwert der Früherkennung des DCIS und seiner Behandlung hervorgerufen [232]. Die Mortalitätsrate nach Diagnose eines DCIS ist zum einen Teil auf Fälle mit nicht entdeckter, okkulter Invasion oder Mikroinvasion zurückzuführen [233], und zum anderen Teil auf invasive Tumorrezidive oder ipsilaterale Zweitkarzinome, die viele Jahre nach Diagnose des DCIS auftreten können [234]. Die insgesamt geringe Sterblichkeit kann als Ausdruck einer, nach heutigen Standards adäquaten Therapie der Patientinnen mit DCIS angesehen werden. Die epidemiologischen Daten erlauben nicht die Schlussfolgerung, dass das DCIS im Allgemeinen einen indolenten natürlichen Verlauf der Erkrankung nimmt. Viel eher belegen Fallserien mit übersehenen DCIS eine erst im Langzeitverlauf auftretende Mortalität an Brustkrebs, welche auf eine Tumorprogression zurückgeführt werden kann [235], wobei das mittlere Zeitintervall bei übersehenen DCIS bis zum Auftreten eines invasiven Mammakarzinoms in der Nurses Health Study etwa 9,0 Jahre betrug [236]. Da

es sich dabei um Niedrigrisikofälle handelte, dürfte das Zeitintervall für das unbehandelte DCIS bis zum Auftreten eines invasiven Karzinoms insgesamt jedoch geringer sein, konkrete Daten liegen in der Literatur jedoch nicht vor. Für die im Screening entdeckten DCIS konnte ein Zusammenhang mit der Vermeidung eines invasiven Intervallkarzinoms nachgewiesen werden [55].

Was die Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf, d. h. für das Auftreten eines intramammären Tumorrezidivs betrifft, spielen klinische Faktoren, insbesondere das Alter der Patientin und der Befund einer klinisch manifesten gegenüber einer im Screening erkannten Erkrankung, eine Rolle, ferner radiologische Faktoren, wie die Dichte des Drüsengewebes, und nicht zuletzt histologische und tumorbiologische Faktoren. Das Alter der Patientin war in mehreren prospektiv-randomisierten und in retrospektiven klinischen Studien ein signifikanter Risikofaktor für das Tumorrezidiv [237, 238], und bei Patientinnen < 40 Jahre auch für das Gesamtüberleben [238]. Klinisch symptomatische DCIS sind im Vergleich zu Läsionen, die im Screening detektiert wurden, mit einem erhöhten intramammären Rezidivrisiko assoziiert [237, 239], das relative Risiko beträgt dabei 1,35 [239]. Die mammographische Dichte ist mit einem erhöhten relativen Risiko von 2,8 für das Auftreten eines intramammären Tumorrezidivs nach BET assoziiert [240].

Ein Großteil der Unsicherheit bezüglich des klinischen Managements des DCIS ist darauf zurückzuführen, dass das DCIS histologisch und biologisch eine heterogene Erkrankung mit unterschiedlichem Malignitätspotential darstellt, und dass eine invasive Erkrankung erst dann ausgeschlossen werden kann, wenn die Läsion pathomorphologisch vollständig untersucht wurde [241]. Pathomorphologische Faktoren, die das Malignitätspotential des DCIS widerspiegeln, sind das Grading und der Subtyp des DCIS [242], die Größe der Läsion und (bis zu einem gewissen Grad) der immunhistologische Phänotyp. Neuerdings wird auch eine Genexpressionsanalyse diskutiert, um die Aggressivität des DCIS besser abschätzen zu können [243]. Unter diesen Parametern ist das Grading der wichtigste Risikofaktor [237], gefolgt von der Größe der Läsion und dem Nachweis von Komedotyp-Nekrosen [239]. Es konnte gezeigt werden, dass die Gruppe von Patientinnen mit high-grade DCIS und extensiven Komedotyp-Nekrosen in > 50 % der Duktuli ein deutlich erhöhtes Risiko sowohl für das ipsilaterale invasive als auch für das nichtinvasive Tumorrezidiv aufweist [244]. Welche Rolle die Genexpressionsanalyse in diesem Kontext spielt, ist noch nicht abschließend geklärt. In einem mittels eines DCIS-spezifischen Multigenassay definierten Niedrigrisiko-Kollektiv betrug die 10-Jahres Lokalrezidivrate nach brusterhaltender Operation ohne Radiatio immerhin noch 10,8% [245], dies ist ähnlich oder schlechter im Vergleich zu Kollektiven mit brusterhaltender Operation ohne Radiotherapie, welche mittels konventioneller Risikofaktoren definiert wurden [246, 247].

Die Bestimmung der Größe des DCIS ist für die Beurteilung der T/pT-Kategorie nach TNM nicht erforderlich, aber dennoch wichtig für die pathologisch-radiologische Korrelation und für das Management der Patientin [248]. Je größer das DCIS, desto wahrscheinlicher das Vorhandensein von Multifokalität und Randbefall sowie Tumorresiduen, und damit die Wahrscheinlichkeit eines lokalen Rezidivs mit der Möglichkeit einer metachronen Tumorinvasion [249-254]. Zudem steigt das Risiko einer okkulten Invasion mit Zunahme der Tumorgröße [255]. Ein Schwellenwert für eine kritische Größe des DCIS, bis zu der eine brusterhaltende Therapie möglich ist, kann nicht angegeben werden. Die DCIS-Größe wird häufig aufgrund der mammographischen Beurteilung oder der Präparateradiographie unterschätzt, kann aber auch in Fällen mit gut differenzierten DCIS auf dem Boden einer Mastopathie mit benignen Verkalkungen überschätzt werden. Eine relativ genaue Abschätzung der Gesamtausdehnung des DCIS ist durch serielle,

lamellenartige Aufarbeitung mit einer Genauigkeit von 3 - 5 mm möglich. Kleine DCIS von 1 cm oder weniger können im Schnittpräparat direkt histologisch ausgemessen werden [256]. Dabei ist zu beachten, dass vor allem beim low-grade DCIS die Ausbreitung des DCIS diskontinuierlich sein kann. Es wird daher empfohlen, die Gesamtgröße einschließlich dieser Lücken ("Gaps") anzugeben, und nicht jeweils die Größe der einzelnen Foci bei vermeintlicher Multifokalität [256]. Bei Resektion eines DCIS in mehreren Teilen sollte der Pathologe versuchen, die Größe des DCIS unter Berücksichtigung der Topographie der einzelnen Teilpräparate zu rekonstruieren [257].

4.3.2.2. Operative Therapie des DCIS

4.31.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Die vollständige Exzision ist die therapeutische Basis für die Behandlung des DCIS. Die Resektionsgrenzen sollten beim reinen DCIS mindestens 2 mm betragen, wenn eine adjuvante Radiotherapie angeschlossen wird.
Level of Evidence **2b**	Quellen: [258-262]
	Starker Konsens

Ebenso wie beim invasiven Mammakarzinom kann auch beim DCIS die brusterhaltende Therapie heutzutage als Standard angesehen werden, insbesondere bei günstiger Relation zwischen Ausdehnung der Läsion und der Brustgröße. Im Gegensatz zum invasiven Karzinom gibt es jedoch für das DCIS keine randomisierte kontrollierte Studie, die das Outcome nach einer brusterhaltenden Therapie mit dem nach einer Mastektomie verglichen hat. Histopathologische Studien zum Ausbreitungsmuster des DCIS zeigen, dass ein DCIS eine in der Regel (90 %) unizentrische, aber potenziell multifokale Läsion ist, die unter der Voraussetzung einer zielgerechten (segmental orientierten) Operation mit ausreichenden Resektionsgrenzen theoretisch durch eine alleinige Operation saniert werden kann [263, 264].

Die Frage, welche Resektionsgrenzen bei der brusterhaltenden Therapie des DCIS einzuhalten sind, steht in direktem Zusammenhang mit der Durchführung oder dem Verzicht auf eine postoperative Radiotherapie. Bei einem Resektionsrand von 10 mm oder mehr ist der Benefit einer Radiotherapie nur gering [265, 266]. Ein 2 mm breiter Sicherheitsabstand ist mit einem geringeren Rezidivrisiko als ein 1 mm breiter Randsaum verbunden, unterscheidet sich jedoch statistisch nicht von einem 5 mm breiten Resektionsrand, falls eine brusterhaltende Operation mit anschließender Ganzbrustbestrahlung durchgeführt wird [267]. Bei Mastektomie und befallenem Resektionsrand oder knapper Resektion von < 3 mm kann eine (vorzugsweise intraoperative) Nachresektion das Lokalrezidivrisiko reduzieren [268]. Von einer postoperativen Radiotherapie in dieser Situation wird abgeraten [269].

Unter Berücksichtigung einer sorgfältigen pathologischen Aufarbeitung und radiologisch-pathologischer Korrelation hinsichtlich der Topographie und der Größe des DCIS erscheint daher ein minimaler Resektionsrand von mindestens 2 mm ausreichend, wenn eine adjuvante Radiotherapie erfolgt [258-260, 262, 270]. Bei Verzicht auf eine Radiotherapie sollten breitere Sicherheitsabstände angestrebt werden, wobei hier kein optimaler Abstand angegeben werden kann. Hierbei sollten weitere Risikofaktoren berücksichtigt werden, insbesondere, ob das DCIS breitflächig oder nur mit einem

Ausläufer nahe an den Rand reicht [265] sowie Größe und Grading des DCIS [253]. Wenn eine vollständige Exzision durch Nachresektion(en) nicht erreicht werden kann, sollte eine sekundäre Mastektomie erwogen werden. Bei einem Randsaum von weniger als 2 mm sollte die Notwendigkeit einer Nachresektion als Einzelfallentscheidung im interdisziplinären Team unter Berücksichtigung der klinischen Situation (Topographie der Randsituation, Größe und Grading des DCIS, Alter der Patientin u. a.) diskutiert werden.

DCIS – Axilladissektion

4.32.	**Evidenzbasierte Empfehlung**
Empfehlungsgrad **A**	Eine Axilladissektion soll beim DCIS nicht durchgeführt werden. Eine Sentinel-Node-Biopsie soll nur durchgeführt werden, wenn eine sekundäre Sentinel-Node-Biopsie aus technischen Gründen nicht möglich ist, z. B. bei Ablatio mammae.
Level of Evidence **1b**	Quellen: [180, 271]
	Starker Konsens

Da es sich beim DCIS per definitionem um eine nicht-metastasierungsfähige Läsion handelt, bedarf es keiner Staging-Untersuchung, und in der Regel auch keiner Sentinel-Lymphknoten- (SN-) Biopsie. Eine SN-Biopsie kann jedoch bei primärer Mastektomie oder sehr peripherem Tumorsitz durchgeführt werden, da die Morbidität des SN-Eingriffs niedrig ist und die SN-Biopsie in dieser Konstellation aus technischen Gründen nicht mehr durchgeführt werden kann, wenn nachträglich ein invasives Karzinom identifiziert wurde [180, 271-273]. Bei Diagnose eines DCIS mittels Stanz- oder Vakuumbiopsie wird in etwa 20% der daraufhin gewonnenen Operationspräparate ein invasives Karzinom gefunden [274-276]. Ein erhöhtes Risiko besteht bei tastbaren Läsionen und DCIS mit einer radiologischen Größe von > 4 cm [275, 277, 278]. Allerdings ist auch in dieser Situation die Wahrscheinlichkeit, dass bei okkulter Tumorinvasion ein klinisch relevanter, positiver Sentinel-Lympknoten vorliegt, nur gering und kann klinisch vernachlässigt werden [275, 279, 280]. Eine SN-Biopsie sollte bei BET wegen DCIS daher gegebenenfalls sekundär erfolgen.

4.3.2.3. Radiotherapie des DCIS

4.33.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Die adjuvante Radiotherapie verringert das Lokalrezidivrisiko nach brust-erhaltender Therapie um bis zu 50%, bei niedrigem Risiko ist der Benefit für die Patientin jedoch gering. Die Möglichkeit einer Radiotherapie sollte der Patientin in Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil angeboten werden.
Level of Evidence **1a**	Quellen: [231, 281-284]
	Starker Konsens

Die Radiotherapie des DCIS hat zum Ziel, das intramammäre Rezidivrisiko und die damit assoziierte Morbidität zu reduzieren [281, 285]. Sie ist jedoch kein obligater Bestandteil der brusterhaltenden Therapie des DCIS, sondern eine individuelle Therapieentscheidung, welche von klinischen, radiologischen und pathologischen Kriterien abhängig ist. In der EBCTCG-Metaanalyse betrug die 10-Jahres-In-Brust-Rezidivrate bei negativem Resektionsrand 26,0% ohne Radiotherapie gegenüber 12,0% bei postoperativer Ganzbrustbestrahlung ($p < 0,00001$) und bei positivem Resektionsrand 48,3% gegenüber 24,2% ($p = 0.00004$) [284]. Im Vergleich dazu betrug die 7-Jahres In-Brust-Rezidivraten bei Patientinnen mit kleinen, mammographischen detektierten DCIS und minimalem Resektionsrand von $\geq$ 3 mm 6,7% bzw. 0,9% ($p = 0.0003$) für die alleinige Exzision gegenüber der Exzision plus Ganzbrustbestrahlung ($p = 0.0003$) in der RTOG-9804 Studie [246]. Das Risiko für ein intramammäres Rezidiv nach 10 Jahren wird heutzutage mit 11% für Patientinnen mit postoperativer Nachbestrahlung und mit 19% ohne Nachbestrahlung angegeben. Damit hat sich das Rezidivrisiko gegenüber älteren Angaben deutlich reduziert [286]. Dies kann auf Verbesserungen in Diagnostik und Therapie des DCIS zurückgeführt werden. Hierzu zählen die radiologische Diagnostik und Früherkennung des DCIS, die pathomorphologische Aufarbeitung und Bewertung der Gewebeproben [287] und nicht zuletzt auch die operative Behandlung des DCIS. In einem Niedrigrisikokollektiv (G1/G2 bis 2,5 cm) betrug die intramammäre Rezidivrate nach 12 Jahren ohne Radiotherapie 12,5% und damit ca. 1% pro Jahr [246], und in einer weiteren prospektiv-retrospektiven Analyse von 209 Patientinnen ohne Radiotherapie mit niedrigem Risiko (Größe 2 cm oder weniger, Alter 50 Jahre oder mehr, Grad 1 oder 2) betrug die 12-Jahres-intramammäre-Rezidivrate lediglich 7,8% und damit 0,65% pro Jahr [247]. Diese Rezidivraten sind niedriger als die 15% nach 10 Jahren, die von der EUSOMA für invasive Karzinome als akzeptabel angesehen werden [288].

Obwohl es sich bei der Hälfte der Tumorrezidive nach DCIS um invasive Tumorrezidive handelt, konnte bislang kein Überlebensvorteil durch postoperative Radiotherapie des DCIS in mehreren prospektiv-randomisierten Studien und einem Follow-up von bis zu 20 Jahren gezeigt werden [281, 282]. In einer retrospektiven Analyse betrug die *hazard ratio* für die Sterbewahrscheinlichkeit nach Brustkrebs für das invasive intramammäre Rezidiv aber 18,1 (95% KI: 14,0 - 23,6) [231]. Es gibt Hinweise für die Assoziation der Brustkrebssterblichkeit bei DCIS mit pathologischen Risikofaktoren (Grading, Größe, Komedotyp-Nekrosen des DCIS) [283]. Beim low-grade DCIS konnte in dieser Kohorte keine nennenswerte Mortalität nachgewiesen werden, unabhängig von der Durchführung eines operativen Eingriffs [289]. Die mögliche Reduktion des intramammären Rezidivrisikos durch Radiotherapie muss daher gemeinsam mit dem

unklaren Effekt auf die Mortalität gesehen werden und bedarf der individuellen Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Risikofaktoren für ein intramammäres Rezidiv.

Nach den vorliegenden Daten liegt die number needed to treat (NNT) um ein Lokalrezidiv durch Nachbestrahlung zu verhindern für alle DCIS bei 7 [284] und für ein Niedrigrisikokollektiv (< 2cm, G1,2, > 50 Jahre) bei 17. Die Patientin sollte anhand einer individuellen Risikoabschätzung über den persönlichen (absoluten) Benefit sowie die möglichen Risiken einer Bestrahlung aufgeklärt werden. Es gibt Hinweise dafür, dass mittels Hypofraktionierung, ähnlich wie beim invasiven Karzinom, auch beim DCIS die Radiotherapie-assoziierte Morbidität reduziert werden kann und ähnlich effektiv in Hinblick auf die Vermeidung eines intramammären Rezidivs ist [290, 291].

4.3.2.4. Antihormonelle Therapie beim DCIS

Ähnlich wie durch eine Radiotherapie, kann auch mittels adjuvanter antihormoneller Therapie das intramammäre Rezidivrisiko nach BET wegen DCIS reduziert werden [285]. Dieses gilt auch für das kontralaterale Risiko eines invasiven Zweitkarzinoms [292]. Der Effekt auf das intramammäre Rezidivrisikos ist jedoch geringer als für die adjuvante Radiotherapie, und gleichfalls ohne nachweisbaren Einfluss auf das Überleben [292-295]. Die Zahl der zu behandelnden Patientinnen (NNT), für den Nachweis eines lokal protektiven Effekts durch die Einnahme von Tamoxifen über 5 Jahre beträgt 15 Patienten [293]. Die NNT-Rate für Subgruppen beträgt: ipsilaterales DCIS 47; kontralaterales DCIS 93; ipsilaterales invasives Karzinom 63 und kontralaterales invasives Karzinom 54 Patienten [293]. Aromatasehemmern haben beim DCIS einen ähnlichen protektiven Effekt wie Tamoxifen [296]. Aufgrund des relativ geringen Nutzens für die individuelle Patientin mit DCIS wird zu einer zurückhaltenden Indikation der adjuvanten antihormonellen Therapie beim DCIS geraten [297]. Diese zeigt einen höheren Benefit in der Postmenopause als in der Prämenopause [298]. Bei Indikationstellung zu einer antihormonellen Therapie ist die Bestimmung des Östrogenrezeptors beim DCIS erforderlich [292].

4.3.3. Risikoläsionen

4.3.3.1. Vorbemerkung

4.34.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Das therapeutische Konzept bei Risikoläsionen soll nach Vorliegen des histologischen Befundes aus einer Stanz-/Vakuumbiopsie interdisziplinär (Radiodiagnostik, Operateur, Pathologie) erstellt werden.
	Starker Konsens

Im Rahmen der klinischen Vorsorge und des Mammographie-Screening-Programms werden zunehmend klinisch okkulte Risikoläsionen der Mamma entdeckt, die mit Mikroverkalkungen oder Architekturstörungen einhergehen können. Das Progressionsrisiko dieser als „benigne Veränderungen mit unsicherem malignem Potenzial (B3)" zusammengefassten Veränderungen [57] ist recht heterogen und im Allgemeinen niedriger als beim DCIS. Die Empfehlungen für eine Exzision von Risikoläsionen beziehen sich auf den natürlichen Verlauf, den Subtyp und auf die Ausdehnung der Läsionen. In den letzten Jahren hat sich die Literaturbasis für Empfehlungen zum Management okkulter Risikoläsionen deutlich verbreitert und dies

hat insgesamt zu einem eher konservativen Ansatz geführt [299]. Die Literatur zu den Risikoläsionen beruht jedoch überwiegend auf nicht-randomisierten, retrospektiven Fallserien einzelner Institutionen, bei denen Informationen zur radiologisch-pathologischen Korrelation oftmals ebenso fehlen wie zur Operationsindikation, wenn die Läsionen nur in einem Teil der Patientinnen eine Exzision nach sich zogen. Dies könnte die Schwankungsbreite des publizierten Upgrades-Risikos bei offener Biopsie zumindest zum Teil erklären. Das Vorgehen bei Risikoläsionen ist prinzipiell in einer interdisziplinären Konferenz unter Berücksichtigung der pathologisch-radiologischen Korrelationsdiagnostik individuell zu entscheiden.

4.3.3.2. Atypische duktale Hyperplasie (ADH) in der Stanz- oder Vakuumbiopsie

4.35.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Diagnose einer ADH soll eine offene PE zum Ausschluss einer höhergradigen Läsion durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Bei der atypischen duktalen Epithelhyperplasie (ADH) handelt es sich um eine Proliferation isomorph-atypischer duktaler Epithelien terminaler Duktuli oder duktulo-lobulärer Einheiten (TDLUs) mit zytologischen und strukturellen Merkmalen eines gut differenzierten DCIS. Die ADH ähnelt morphologisch einem kleinen, gut differenzierten DCIS und ist hiervon lediglich durch quantitative Kriterien abgegrenzt. Ein gut differenziertes DCIS kann nur diagnostiziert werden, wenn die Veränderung in einer TDLU eine Größe von 2 mm übersteigt oder mindestens zwei getrennte Gangstrukturen homogen betroffen sind [242, 300]. Dabei herrscht auch in der WHO-Expertengruppe keine Einigkeit darüber, welches der beiden quantitativen Kriterien zu bevorzugen ist [242, 300]. In der Stanzbiopsie sollte aufgrund der problematischen Differenzialdiagnose die Diagnose eines gut differenzierten DCIS nur mit Zurückhaltung gestellt werden. Meist ist es ausreichend, eine Veränderung als atypische duktale Epithelproliferation zu bezeichnen, um eine Exzision zu veranlassen [299]. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass eine ADH gewöhnlich klein ist und sich über weniger als 2 - 3 mm ausdehnt [301] (http://www.euref.org/european-guidelines). Wenn keine weiteren Veränderungen am Resektat gefunden werden, sollte sich die Therapie nach der Diagnose einer ADH richten [242, 300]. Das Risiko für ein Mammakarzinom im Langzeitverlauf ist für die ADH um das 3 – 5-fache erhöht [302-304] und das kumulative Risiko für ein invasives oder In-situ-Karzinom wird mit 21% (95% CI 14–28%) [305] bzw. mit 20% bei einem medianen Follow-up von 17 Jahren angegeben [306].

In klinischen Studien, bei denen eine ADH mittels Stanzbiopsie diagnostiziert wurde, liegt die Upgrade-Rate zu einem DCIS oder invasiven Karzinom in der offenen Biopsie bei 28% bis 56% [307-311], ist jedoch niedriger bei Konkordanz zwischen radiologischem und pathologischem Befund [312]. In einer Metaanalyse war die Upgrade-Rate bei Z. n. Vakuumbiopsie und Diagnose einer ADH deutlich niedriger und betrug 20,9% [313]. Es gibt verschiedene Ansätze, um eine bessere Abschätzung des Risikos bei ADH zu erreichen. Diese schließen z. B. ein postinterventionelles Mammogramm und eine enge Überwachung [309], die Anzahl betroffener TDLUs [314-316] oder zytologische Atypien oder Nekrosen ein [316, 317]. Vorschläge zur Vermeidung einer offenen Biopsie versuchen Subgruppen durch mit Kombination dieser Kriterien oder vollständiger Entfernung von Mikroverkalkungen zu definieren [318, 319]. Dies kann in Einzelfällen bei der Therapieplanung helfen. Die prädiktiven Kriterien können jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen der vorliegenden Studien nicht als

ausreichend validiert gelten. Daher wird gegenwärtig zur offenen PE bei Diagnose einer ADH in der Stanz- oder Vakuumbiopsie geraten [299, 320].

4.3.3.3. Lobuläre Neoplasie (LN) in der Stanz- oder Vakuumbiopsie

4.36.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei isoliertem oder inzidentellem Befund einer LN (klassische Variante) in der Stanz- oder Vakuumbiopsie und Konkordanz mit der Bildgebung kann auf eine weitere bioptische Abklärung verzichtet werden. Bei LN mit erhöhtem Risiko (pleomorphe LN, floride oder tumorartige LN, LN mit Komedotypnekrosen) sollte eine Exzision der Veränderung durchgeführt werden, ebenso bei Diskordanz zum radiologischen Befund.
	Starker Konsens

Die lobuläre Neoplasie (LN) ist gekennzeichnet durch eine atypische Proliferation locker kohäsiver oder diskohäsiver und im Allgemeinen kleiner, uniformer Epithelien innerhalb einer terminalen dukto-lobulären Einheit mit oder ohne pagetoide Ausbreitung in die Gänge. Sie schließt sowohl die atypische lobuläre Hyperplasie (ALH) mit Distension und Distorsion von weniger als 50% der Azini in der betroffenen terminalen dukto-lobulären Einheit (TDLU) [321], als auch das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS) ein. Die LN wird als nicht-obligate Vorläuferläsion für das Mammakarzinom angesehen [322] und gleichzeitig als Risikoläsion mit erhöhtem Tumorrisiko ipsi- und kontralateral. Dabei wird das Risiko für ein invasives Karzinom mit etwa 1 - 2% pro Jahr angegeben und für das Risiko auf die Lebenszeit mit 30 - 40% gerechnet [323, 324]. Das Risiko beim pleomorphen LCIS liegt möglicherweise höher [325].

Das Management bei Diagnose einer LN in der Stanzbiopsie hängt davon ab, ob die LN die einzige pathologische Veränderung ist, vom Subtyp der LN und von gegebenenfalls assoziierten pathologischen Veränderungen. Bei einem inzidentellen Befund einer klassischen LN in der Stanzbiopsie (Ultraschall- oder Vakuumbiopsie) gibt es keine sichere Indikation für eine offene Biopsie zur weiteren Abklärung und das weitere Vorgehen sollte in der interdisziplinären Befundkonferenz festgelegt werden. Ein abwartendes Verhalten mit Nachbeobachtung ist in dieser Situation vertretbar, da das Risiko für ein Karzinom an der Biopsiestelle innerhalb von 3 - 5 Jahren (d. h. die Wahrscheinlichkeit eines übersehenen Karzinoms) mit ≤ 2% angegeben wird [299]. Dagegen besteht im Falle einer radiologisch-pathologischen Diskordanz der Befunde, d. h. wenn der pathologische Befund nicht die radiologische Index-Läsion (z. B. Herdbefund oder malignomtypischer Mikrokalk) erklärt, ein höheres Risiko. In dieser Situation sollte eine weitergehende Abklärung mittels repräsentativer offener Biopsie erfolgen [242, 326, 327].

Zu den Varianten der LN und gleichzeitig zu den lobulären intraepithelialen Neoplasien mit erhöhtem Risiko für ein späteres invasives Karzinom gehören das LCIS mit Komedotyp-Nekrosen, das pleomorphe LCIS und das floride LCIS. Diese Sonderformen des LCIS können klinisch mit einem Herdbefund bzw. radiologisch ausgedehnte Mikroverkalkungen, wie beim DCIS, einhergehen und sind gehäuft mit einer (Mikro-)Invasion assoziiert [328, 329]. Beim pleomorphen LCIS finden sich höhergradige zelluläre Atypien, teilweise auch einhergehend mit massiv distendierten Läppchen und Befall der Gänge sowie Ausbildung von Komedotyp-Nekrosen und Mikroverkalkungen. Das pleomorphe LCIS unterscheidet sich von einem duktalen Carcinoma in situ durch die zelluläre Morphologie und den Verlust der E-Cadherin Expression [330]. Liegen diese

Varianten einer LN mit erhöhtem Risiko vor (pleomorphe LN, floride oder tumorartige LN, LN mit Komedotyp-Nekrosen), sollte eine Exzision der Veränderung durchgeführt werden [299, 326, 331, 332]. Die B-Klassifikation der klassischen LN erfolgt als B3, solange nicht die Kriterien für ein pleomorphes LN oder einer LN mit Komedotyp-Nekrosen vorliegen, die eine Einstufung als in die B5a-Kategorie rechtfertigen [333].

4.3.3.4. Flache Epithelatypie (FEA) in der Stanz- oder Vakuumbiopsie

4.37.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Diagnose einer FEA kann auf eine offene PE verzichtet werden, wenn die suspekten Verkalkungen mittels Vakuumbiopsie bildgebend bereits vollständig oder weitestgehend vollständig entfernt wurde. Bei radiologisch ausgedehnten begleitenden Verkalkungen oder bei Diskordanz zum radiologischen Befund soll eine repräsentative offene PE erfolgen.
	Starker Konsens

Der Begriff flache Epithelatypie (FEA) ist der von der WHO bevorzugte Begriff für die Kolumnarzellhyperplasie mit Kernatypien [242, 334]. Im typischen Fall sind intraluminale Mikroverkalkungen, die Sekretkalk darstellen, mit der FEA assoziiert und führen zur Abklärung und zur Diagnose einer FEA. Morphologisch und auf molekularer Ebene gibt es vielfache Beziehungen und Gemeinsamkeiten der FEA mit der atypischen duktalen Epithelhyperplasie (ADH) und der lobulären Neoplasie [335]. Nicht selten treten diese Veränderungen gemeinsam auf [336] und gelten als frühe, nicht obligate Vorläuferläsionen im low-grade Pathway für die Multistep-Kanzerogenese des Mammakarzinoms [337-339].

Das Risiko für eine höhergradige Läsion (DCIS oder invasives Karzinom) in einer nachfolgenden offenen Biopsie beträgt in neueren Studien und unter Berücksichtigung der pathologisch-histologischen Korrelation weniger als 10% [340-343]. Bei vollständiger oder weitgehend vollständiger Entfernung der Mikroverkalkungen kann daher auf eine weitergehende Abklärung mittels offener Biopsie verzichtet werden [299, 344, 345]. Dies betrifft die Entfernung von Mikroverkalkungen mittels 9G- oder 11G-Vakuumbiopsie [346].

4.3.3.5. ADH, LN, FEA in der offenen Biopsie

4.38.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Vorliegen einer klassischen LN oder einer FEA (alleine oder in Kombination mit einem invasiven Karzinom) am Resektionsrand ist keine Nachresektion erforderlich. Bei Vorliegen einer isolierten ADH am Resektionsrand sollte eine Nachresektion erfolgen. Ebenso sollte bei Vorliegen einer LN mit erhöhtem Risiko am Resektionsrand (alleine oder in Kombination mit einem invasiven Karzinom) eine Nachresektion erfolgen.
	Starker Konsens

Für das Vorgehen bei Diagnose einer Risikoläsion (ADH, LN, FEA) in der offenen Biopsie ist zu unterscheiden, ob es sich um einen Begleitbefund in Zusammenhang mit einem invasiven Karzinom oder einem duktalen Carcinoma in situ oder um eine isolierte Veränderung handelt. Bei den Läsionen mit niedrigem Risiko (klassische LN oder FEA)

am Resektionsrand ist keine Nachresektion erforderlich [326, 347]. Dagegen wird bei einer LN mit erhöhtem Risiko am Resektionsrand (alleine oder in Kombination mit einem invasiven Karzinom) eine Nachresektion empfohlen, da sich diese Veränderung intraduktal ausbreitet und biologisch einem low-grade DCIS ähnelt [326, 331, 347, 348]. Bei einer isolierten atypischen duktalen Hyperplasie (ADH) am Resektionsrand in der offenen Biopsie ist, ähnlich wie bei der ADH in der Stanzbiopsie, zu berücksichtigen, dass der Befund möglicherweise nicht repräsentativ ist. Da die ADH nur aufgrund quantitativer Kriterien von einem gut differenzierten DCIS abgegrenzt wird, sollte hier gegebenenfalls eine Nachresektion zum Ausschluss höhergradiger Veränderungen erfolgen.

4.3.3.6. Papillom in der Stanz- oder Vakuumbiopsie

4.39.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei histologischer Diagnose eines mittels Bildgebung entdeckten Milchgangspapilloms oder eines Papilloms mit ADH soll eine Exzision durchgeführt werden, diese kann auch als Vakuumbiopsie erfolgen, sofern keine Atypien vorliegen.
	Starker Konsens

Die Diagnose eines Milchgangspapilloms in der Stanzbiopsie (Ultraschall-gesteuert oder Vakuumbiopsie) bedeutet, ähnlich wie bei den übrigen B3-Läsionen, ein Risiko einer höhergradigen Läsion in einer nachfolgenden offenen Biopsie. Dies betrifft weniger die histologische Differenzialdiagnose gegenüber einem papillären DCIS oder einem papillären oder solid-papillären Karzinoms, die ohne weiteres an der Stanzbiopsie erfolgen kann. Vielmehr besteht die Problematik der Heterogenität des Milchgangspapilloms und die Möglichkeit der Assoziation der Läsion mit einem DCIS oder einem invasiven Karzinom. Hintergrund ist die Frage nach der Repräsentativität der Stanzbiopsie. Daher ist zunächst zu berücksichtigen, ob es sich bei dem Befund um eine inzidentelle Läsion, also um ein kleines, nur histologisch erkennbares Papillom oder Mikropapillom, handelt (mit zu vernachlässigendem Risiko), oder um einen bildgebenden Befund, der nur partiell in der Stanze erfasst ist. Weiterhin ist das Upgrade-Risiko davon abhängig, ob Atypien vorliegen, es sich also um ein Papillom mit ADH bzw. um ein atypisches Papillom handelt.

In einer neueren Metaanalyse von 34 Studien betrug die Upgrade-Rate beim Papillom 7,0% gegenüber 36,9% beim atypischen Papillom. Darüber hinaus zeigte sich eine geringere Tendenz zum Upgrade in den neueren Studien nach 2005 [349]. In der Literatur wird trotz des relativ geringen Upgrade-Risikos beim benignen Papillom überwiegend eine Empfehlung zur Nachexzision bei stanzbioptischer Diagnose eines Papilloms ausgesprochen [350-353]. Eine ausschließlich radiologische Verlaufsbeurteilung ist bei kleinen oder inzidentiellen Papillomen vertretbar, ebenso wenn das Papillom bereits durch die Stanz- oder Vakuumbiopsien vollständig exzidiert wurde und die Mamma bildgebend gut überwachbar ist [299, 354]. Als Alternative zur offenen Biopsie kann die Komplettierung auch mittels Vakuumbiopsie erfolgen [355].

4.3.3.7. Papillom in der offenen PE

4.40.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Nachweis eines Papilloms oder eines Papilloms mit ADH in einer offenen Biopsie ist kein weiterer Eingriff erforderlich. Bei Vorliegen von Atypien am Resektionsrand sollte eine Nachresektion erfolgen.
	Starker Konsens

Das weitere Vorgehen bei einem Befund eines benignen Milchgangspapilloms oder eines Papilloms mit ADH in einer offenen Biopsie ist abhängig von der Frage nach eventuell begleitenden atypischen Veränderungen, zum Beispiel eines DCIS im umgebenden Parenchym. Beim Fehlen solcher Veränderungen ist kein weiterer Eingriff erforderlich. Die Empfehlung zur Vervollständigung der Exzision eines atypischen Papilloms im Resektionsrand beruht auf der möglichen Assoziation mit einem gut differenzierten DCIS, das ansonsten nicht vollständig exzidiert wäre [356, 357].

4.4. Operative Therapie des invasiven Karzinoms

4.4.1. Generelle Empfehlung

4.41.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Basis der Therapie für alle nicht fortgeschrittenen Mammakarzinome ist die Tumorresektion in sano (R0-Status).
Level of Evidence **1a**	Leitlinienadaptation: [358, 359]
	Starker Konsens

4.42.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **1a**	Der Resektionsrandstatus hat einen prognostischen Effekt beim invasiven Mammakarzinom. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Resektionsrandstatus (positiv vs. negativ) und der Lokalrezidivrate.
	Leitlinienadaptation: [358] Quelle: [360]
	Starker Konsens

Die komplette Entfernung des Tumors mit freien Resektionsgrenzen ist Voraussetzung für ein niedriges Lokalrezidivrisiko. Das Lokalrezidivrisiko wird entscheidend durch die Tumorbiologie bestimmt. Die Erweiterung der Resektionsgrenzen bei biologisch aggressiven Tumoren (z. B. triple-negativ, HER2-positiv) führt nicht zu einer Senkung lokaler Rezidive. Daher wird bei allen intrinsischen Subtypen, auch bei begleitendem DCIS, die Resektion als ausreichend erachtet, wenn am Schnittrand keine Tumorgewebe nachweisbar ist („no ink on tumor"). Ein metrisch definierter Mindestabstand zwischen Tumorgewebe und Schnittrand wird nicht gefordert [361]. Diese Aussagen gelten allerdings nur unter der Voraussetzung, dass die indizierten adjuvanten Therapiemaßnahmen (systemische Therapie, Radiotherapie einschließlich Boost) duchgeführt werden [360].

Eine Nachresektion ist bei einer R0-Resektion auch bei knappen freien Schnittgrenzen nicht indiziert. Bei extensiver intraduktaler Komponente kann ggf. ein größerer Sicherheitsabstand sinnvoll sein (siehe Kapitel 4.3.2 DCIS).

Auch die adjuvante Strahlen- und Systemtherapie haben einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate. Voraussetzung für deren optimale lokale Wirksamkeit ist jedoch die R0-Resektion. So sind die Effekte der Boostbestrahlung nach brusterhaltender Operation bezüglich der Lokalrezidivrate nur zu erkennen, wenn eine R0-Resektion durchgeführt wurde [362]. Der Einfluss einer adjuvanten Therapie und biologischer Faktoren wie Alter der Patientin und Differenzierungsgrad des Tumors auf die Lokalrezidivrate ist insbesondere bei einer R1-Resektion unklar. Bisher verfügbare Daten stammen aus überwiegend retrospektiven Studien mit kleinen Kollektiven.

Grundsätzlich sind die makroskopische und mikroskopische Beurteilung der Resektionsränder sowie die Angabe des minimalen Sicherheitsabstandes unter Berücksichtigung der Topographie und des Tumortyps (DCIS oder invasiv) eine unabdingbare Voraussetzung für die Qualitätssicherung der brusterhaltenden Therapie. Die Absetzungsränder müssen hierzu eindeutig markiert werden (z. B. Fadenmarkierung), um bei Bedarf eine gezielte Nachresektion zu ermöglichen. Das Tumorbett sollte mit (Titan-)Clips intraoperativ markiert werden, um eine zielgenaue Boost-Bestrahlung zu ermöglichen (Vermeidung des „geographic miss“).

4.4.2. Brusterhaltende Therapie

Randomisierte klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass unter Berücksichtigung bestimmter klinischer und histologischer Parameter die brusterhaltende Therapie identische Überlebensraten wie die Mastektomie erzielt.

4.43.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **1a**	Ziel der operativen Therapie ist die Tumorentfernung im Gesunden. Dabei ist eine brusterhaltende Therapie (BET) mit nachfolgender Radiotherapie der gesamten Brust bezüglich des Überlebens der alleinigen Mastektomie gleichwertig.
	Leitlinienadaptation: [358, 359], Quellen: [363-369]
	Starker Konsens

4.44.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Es sollen alle entsprechenden Patientinnen mit oder ohne vorausgegangene primäre Systemtherapie über die Möglichkeit der brusterhaltenden Therapie (BET) und der Mastektomie mit der Option einer primären oder sekundären Rekonstruktion aufgeklärt werden.
	Konsens

Indikationen zur brusterhaltenden Therapie des Mammakarzinoms sind:

- lokal begrenzte nichtinvasive Karzinome der Brust (DCIS, vgl. Kapitel 4.3)
- invasive Karzinome mit günstiger Relation von Tumorgröße zu Brustvolumen
- invasive Karzinome mit intraduktaler Begleitkomponente, solange die Resektionsränder im Gesunden verlaufen

Die Resektionsränder sollten bei der histopathologischen Untersuchung tumorfrei (R0) sein, kein Tumor am Tuscherand [358]. Eine Nachresektion ist bei einer R0-Resektion auch bei knappen freien Schnittgrenzen nicht indiziert. Bei extensiver intraduktaler Komponente kann ggf. ein größerer Sicherheitsabstand sinnvoll sein (siehe Kapitel 4.3.2 DCIS).

Von einer brusterhaltenden Therapie sollte Abstand genommen werden bei (siehe Kap. 4.4.3 Mastektomie) [180, 370-372]:

- inkompletter Entfernung des Tumors (inkl. intraduktale Komponente), auch nach Nachresektion

- inflammatorisches Mammakarzinom (in der Regel auch bei pathologischer Komplettremission)
- bei Kontraindikationen zur Nachbestrahlung nach brusterhaltender Therapie bei absoluter Indikation zur Bestrahlung
- Wunsch der aufgeklärten Patientin

Zu beachten ist, dass bei Patientinnen unter 40 Jahren mit einem gering differenzierten Mammakarzinom und nicht ausreichender adjuvanter systemischer und Strahlentherapie ein erhöhtes Risiko für ein lokales Rezidiv nach BET besteht [373].

Beim Vorliegen eines multizentrischen Karzinoms kann in Einzelfällen eine brusterhaltende Therapie erwogen werden, wenn die Schnitträndер tumorfrei sind (siehe Kapitel 4.4.3 Mastektomie) [374-381].

Ist die Läsion präoperativ nicht tastbar, muss sie durch eine bildgebungsgesteuerte Markierung, wie zum Beispiel eine Drahtmarkierung, lokalisiert und entsprechend dieser Markierung exstirpiert werden [382-384]. Das entnommene Gewebe ist durch das gleiche bildgebende Verfahren, das zur Markierung gedient hat, auf Vollständigkeit zu überprüfen. Eine zusätzliche postoperative mammographische bzw. sonographische Kontrolle kann die Vollständigkeit des exstirpierten Befundes bestätigen.

Das entnommene Brustgewebe muss zwingend markiert werden, damit der Pathologe es orientieren kann.

Das Tumorbett sollte für die spätere Boost-Bestrahlung mit Clips versehen werden, um eine korrekte Applikation der Boost-Bestrahlung auch nach intramammären Verschiebeplastiken zu ermöglichen [362, 385].

Für die Defektdeckung mit ortsständigem Gewebe nach brusterhaltender Operation können verschiedene operative Methoden im Rahmen onkoplastischer Therapiekonzepte angewendet werden (z. B. lokale glanduläre Lappenplastiken, Tumorlage-adaptierte-Reduktion oder Rotationslappen) [386].

4.4.3. Mastektomie

4.45.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Eine Mastektomie soll bei folgenden Indikationen durchgeführt werden: • inkomplette Entfernung des Tumors (inkl. intraduktale Komponente), auch nach Nachresektion • inflammatorisches Mammakarzinom (in der Regel auch bei pathologischer Komplettremission) • bei Kontraindikationen zur Nachbestrahlung nach brusterhaltender Therapie bei absoluter Indikation zur Bestrahlung • Wunsch der aufgeklärten Patientin
Level of Evidence **2b**	Leitlinienadaptation: [370] Quellen: [180, 371, 372]
	Konsens

4.46.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **0**	Unter Berücksichtigung von tumorfreien Resektionsrändern kann die Mastektomie auch als hautsparend mit oder ohne Erhalt des MAK durchgeführt werden.
Level of Evidence **2a**	Quellen: [387-390]
	Starker Konsens

4.47.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **0**	Unter Berücksichtigung der Tumorlokalisation und Tumorgröße kann bei multizentrischem Sitz im Einzelfall auf eine Mastektomie verzichtet werden.
Level of Evidence **2a**	Quellen: [374-381]
	Starker Konsens

4.48.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Eine kontralaterale prophylaktische Mastektomie sollte bei Nicht-Mutationsträgerinnen bzw. bei Patientinnen ohne Nachweis einer familiären Hochrisikosituation zur Reduktion des kontralateralen Mammakarzinomrisikos nicht durchgeführt werden.
Level of Evidence **2b**	Leitlinienadaptation: [359] Quellen: [160, 170, 391]
	Starker Konsens

Die modifiziert radikale Mastektomie wird immer dann durchgeführt, wenn ein brusterhaltendes Vorgehen nicht möglich ist bzw. die Tumorgrößenausdehnung und damit das Rezidivrisiko erhöht sind. Dies gilt weiterhin für das inflammatorische Mammakarzionom, auch nach neoadjuvanter Chemotherapie, für eine auch nach Nachresektion inkomplette Tumorentfernung und prinzipiell immer aufgrund des Wunsches der Patientin. Welches kosmetische Ergebnis in Anbetracht des onkologisch möglichen Vorgehens auch nach rekonstruktiven Maßnahmen erreichbar ist und erwartet wird, muss im Dialog mit der Patientin realistisch eingeschätzt werden. Die Schnittführung sollte spätere Rekonstruktionsmöglichkeiten berücksichtigen. Das gesamte Brustdrüsengewebe, die Haut und der Mamillen-Areola-Komplex und die Pektoralisfaszie werden entfernt. Die Pektoralismuskulatur bleibt erhalten.

Hautsparende Mastektomieformen wurden bisher nicht in prospektiven randomisierten Studien mit der modifizierten radikalen Mastektomie verglichen, zeigen aber in Langzeitstudien und Metaanalysen vergleichbare Rezidivraten. Voraussetzung ist die histopathologisch nachgewiesene Tumorresektion in sano, d. h. die Entfernung des gesamten Drüsenkörpers (soweit möglich).

Die modifiziert radikale Mastektomie ist in den letzten Jahren zunehmend zugunsten der hautsparenden Mastektomie (skin-sparing mastectomy SSM) mit und ohne Erhalt des Mamillen-Areola-Komplexes (MAK) verlassen worden. Zahlreiche Kohortenstudien bzw. Metaanalysen bestätigen, dass es mit diesen Techniken nicht zu einer erhöhten Lokalredizivrate im Vergleich zur modifiziert radikalen Mastektomie kommt [389, 390]. Voraussetzung hierfür ist eine adäquate, leitliniengetreue adjuvante Therapie und bei Erhalt des MAK ein areolaferner Tumor sowie histologisch tumorfreies retroareoläres Gewebe [387]. Patienten mit fortgeschrittener Tumorgröße zeigen ebenfalls keine erhöhte Lokalrezidivrate durch eine SSM, sondern erleiden häufiger ein Rezidiv durch eine Metastasierung.

Mehrere retrospektive Kohortenstudien weisen darauf hin, dass die brusterhaltende Therapie auch bei Vorliegen einer Multifokalität oder Multizentrizität unter der Voraussetzung einer leitliniengerechten adjuvanten Therapie und unter Sicherstellung histologisch freier Resektionsränder nicht mit einer erhöhten Lokalrezidivrate im Vergleich zur Mastektomie verbunden ist. Die limitierte Datenlage rechtfertigt keine generelle Empfehlung für eine BET. Eine brusterhaltende Operation kann jedoch mit der Patientin unter Aufklärung über die Vor- und Nachteile individuell erwogen werden, sofern damit ein kosmetisch zufriedenstellendes Ergebnis erreicht werden kann.

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine Hinweise darauf, dass eine prophylaktische Mastektomie der Gegenseite bei Patientinnen mit Brustkrebs und ohne familiärer

Hochrisikosituation bzw. ohne BRCA1/2 Mutation die Prognose im Hinblick auf das Überleben verbessert [160, 170, 391]. Für Patientinnen mit familiärer Hochrisikosituation oder mit nachgewiesener Mutation sollte die Entscheidung zur prophylaktischen, kontralateralen Mastektomie nach ausführlicher Diskussion mit der Patientin in einem interdisziplinären Team getroffen werden.

4.4.4. Plastisch rekonstruktive Eingriffe

4.49.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Jede Patientin, bei der eine Mastektomie durchgeführt wird, soll über die Möglichkeit einer sofortigen oder späteren Brustrekonstruktion bzw. den Verzicht auf rekonstruktive Maßnahmen aufgeklärt werden; dabei sollte ein Kontakt zu Betroffenen bzw. Selbsthilfegruppen oder Selbsthilfeorganisationen angeboten werden.
Level of Evidence **2b**	Leitlinienadaptation: [359] Quellen: [389, 392] ; [29]
	Starker Konsens

Die Brustrekonstruktion scheint keinen Einfluss auf den onkologischen Krankheitsverlauf oder die Erkennung von Lokalrezidiven zu haben [389, 392, 393]. Die Datenlage ist jedoch aufgrund fehlender randomisierter Studien nicht ausreichend. Die Entscheidung, ob die Brustrekonstruktion sofort oder zu einem späteren Zeitpunkt erfolgt, ist abhängig von der individuellen Situation der Patientin und ihren Wünschen [394]. Eine Sofortrekonstruktion kann für die Patientin mit geringerer psychischer Belastung verbunden sein. Manche Frauen wünschen sich allerdings nach der Diagnosestellung und Primärtherapie des Mammakarzinoms einen zeitlichen Abstand, um sich mit den Möglichkeiten plastischer Operationen in Ruhe auseinandersetzen zu können. Die Möglichkeiten der Brustrekonstruktion umfassen Implantate, Eigengewebe oder die Kombination von beiden. Welches Verfahren für die einzelne Patientin infrage kommt, hängt neben der persönlichen Vorstellung der Patientin auch ab von den körperlichen Gegebenheiten (Größe der Brust, Eigengewebe vorhanden) und ob eine Strahlentherapie geplant oder früher erfolgt ist. Nach vorausgegangener Bestrahlung ist der Brustwiederaufbau mit körpereigenem Gewebe der Anwendung von Expandern oder Implantaten vorzuziehen, da bestrahltes Gewebe nur noch eingeschränkt dehn- und formbar ist [395]. Falls eine Strahlentherapie geplant ist, sollte zunächst ein Expander oder ein Implantat im Sinne eines Spacers eingesetzt werden und die Gewebsreaktion nach der Bestrahlung abgewartet werden, um dann über die optimale Rekonstruktionstechnik (autolog/alloplastisch) zu entscheiden [396-398]. Eine angleichende Operation der gegenseitigen Brust kann erforderlich werden, um ein symmetrisches Bild zu erreichen. Die Wiederherstellung der Brustwarze erfolgt durch Rekonstruktion des Mamillen-Areola-Komplexes und/oder durch Tätowierung [386]. Die Möglichkeiten und Indikationen der plastischen Rekonstruktion sind im Anhang 11.2.1: Abbildung 6, die Klassifikation der Eingriffe in Abbildung 7 [386] dargestellt.

4.4.5. Operative Therapie der Axilla

4.50.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Das axilläre Staging soll Bestandteil der operativen Therapie des invasiven Mammakarzinoms sein.
	Konsens

4.51.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Das axilläre Staging soll mit Hilfe der Sentinellymphknoten-Entfernung (SLNB) bei palpatorisch und sonographisch unauffälligem Lymphknotenstatus erfolgen.
Level of Evidence **1a**	Leitlinienadaptation: [359] Quellen: [29, 271, 399]
	Starker Konsens

4.52.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Klinisch auffällige, aber bioptisch bisher negative Lymphknoten sollten im Rahmen der SLNB mitentfernt werden.
Level of Evidence **2b**	Quellen: [29, 400]
	Starker Konsens

4.53.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Bei Patientinnen mit pT1-pT2/cN0-Tumoren, die eine brusterhaltende Operation mit anschließender perkutaner Bestrahlung über tangentiale Gegenfelder (Tangentialbestrahlung) erhalten und einen oder zwei positive Sentinel-Lymphknoten aufweisen, sollte auf eine Axilladissektion verzichtet werden.
Level of Evidence **1b**	Quelle: [271]
	Konsens

4.54.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Patientinnen, die eine Mastektomie erhalten oder bei denen die unter d. genannten Kriterien nicht zutreffen, sollten eine axilläre Dissektion oder eine Radiotherapie der Axilla erhalten.
Level of Evidence **1b**	Quellen: [271, 401]
	Starker Konsens

4.55.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Bei ausschließlicher Mikrometastasierung soll auf eine gezielte Therapie der Lymphabflussgebiete (Operation, Radiotherapie) verzichtet werden.
Level of Evidence **1b**	Quellen: [402, 403]
	Starker Konsens

4.56.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Bei Patientinnen, die eine primär systemische Therapie (PST) erhalten, und prätherapeutisch einen palpatorisch und sonographisch negativen Lymphknotenstatus aufweisen, sollte der SLN nach der PST durchgeführt werden.
Level of Evidence **2b**	Leitlinienadaptation: [359] Quellen: [404, 405]
	Konsens

4.57.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Bei Patientinnen, die eine primär systemische Therapie (PST) erhalten und prätherapeutisch einen stanzbioptisch positiven (cN1) und nach der PST einen klinisch negativen Nodalstatus aufweisen (ycN0), sollte eine Axilladissektion erfolgen.
Level of Evidence **2b**	Quellen: [406, 407]
	Konsens

4.58.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patientinnen, die eine primär systemische Therapie (PST) erhalten und vor und nach der PST einen positiven Nodalstatus aufweisen, soll eine Axilladissektion durchgeführt werden.
	Starker Konsens

4.59.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Nachweis einer Fernmetastasierung soll auf ein axilläres Staging verzichtet werden.
	Starker Konsens

Die Sentinel-Node-Biopsie (SLNB) ist eine zielgerichtete operative Maßnahme für die Erfassung des Nodalstatus beim Mammakarzinom. Das Verfahren dient der Identifikation von Patientinnen mit erhöhtem systemischen und lokalen Risiko und der Planung der adjuvanten Therapie.

Unter der Voraussetzung einer standardisierten und qualitätsgesicherten Durchführung weist die SLNB eine hohe Staginggenauigkeit und eine erheblich reduzierte Schulter-Arm-Morbidität auf. Die SLNB geht mit einer sicheren lokalen Kontrolle (axilläre Rezidive < 1 %) einher [271].

Die SLNB ist bei allen Patientinnen indiziert, die einen klinisch negativen Lymphknotenstatus aufweisen und für die ein axilläres Staging erforderlich ist [271].

Die SLNB ist bei klinischem Verdacht auf fortgeschrittene Lymphknotenbeteiligung und tumordurchsetzte Lymphknoten nicht indiziert [271]. Um präoperativ zu klären, ob tatsächlich eine Lymphknotenmetastasierung bei klinisch und/oder sonographisch auffälligen Lymphknoten vorliegt, können eine ultraschallgestützte FNA oder eine Biopsie der verdächtigen Lymphknoten hilfreich sein. Der histologische Nachweis einer Lymphknotenmetastasierung schließt die Anwendung der Sentinel-Node-Biopsie aus.

Bei Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem Tumorbefall der Axilla kann die operative Entfernung der axillären Lymphknoten indiziert sein. Bei Patientinnen mit positivem Nodalstatus liefern die Anzahl befallener Lymphknoten bzw. das Verhältnis befallener zu untersuchter Lymphknoten ggf. Informationen für die Auswahl der nachfolgenden antineoplastischen Systemtherapie, wie auch adjuvanten Strahlentherapie.

Eine randomisierte Studie der American College of Surgeons Oncology Group (ASOG Z0011-Studie) untersuchte den Stellenwert einer Axilladissektion bei Patientinnen mit T1- und T2-Tumoren und 1–2 positiven SLN, bei denen eine brusterhaltende Therapie mit nachfolgender perkutaner Radiotherapie der gesamten betroffenen Brust über tangentiale Bestrahlungsfelder (WBI) durchgeführt worden war in Bezug auf die lokoregionäre Rezidivrate und das Gesamtüberleben. Dabei konnte kein Vorteil für die Axilladissektion identifiziert werden [402, 408]. Auf Grund von methodischen

Limitierungen der Studie wurde eine Evidenzrecherche durchgeführt, bei der die Irrtumswahrscheinlichkeit der Studie als „unklar“ eingestuft wurde [409].

In weiteren randomisierten Studien wurde der klinische Wert einer Dissektion axillärer oder weiterer regionaler Lymphknoten bei unterschiedlichen Patientinnenkollektiven mit niedrigem Risikoprofil untersucht [366, 410-413]. Hierbei war eine Axilladissektion ebenfalls nicht mit einem Überlebensvorteil verbunden.

Außer in der NSABP-B-04-Studie wurde in den o. a. Studien generell eine Tangentialfeldbestrahlung der Brust und somit eine Teilbestrahlung der Axilla (zumindest in Level I) durchgeführt. Außerdem wurde zum Teil zusätzlich in Subkollektiven eine gezielte Strahlentherapie der Axilla durchgeführt [413]. Die NSABP-B-04-Studie ist somit die einzige verfügbare Studie, in der bei positiver Axilla keine weitere Therapie (d. h. keine OP, keine Systemtherapie und auch keine Radiotherapie) erfolgte. In dieser Studie hatten im axillär operierten Kollektiv 38% der Patientinnen histologisch Lymphknotenmetastasen. Im nicht behandelten Kollektiv wurden 19% wegen axillärer Rezidive nachoperiert. Dies erlaubt den Schluss, dass bei unbehandelter Axilla tumorbefallene Lymphknoten nur in etwa 50 % der Fälle klinisch apparent werden. Es ist somit nicht geklärt, welchen Einfluss die Strahlentherapie auf das axilläre Rezidivrisiko bei befallenen Sentinel-Lymphknoten und Verzicht auf eine Axilladissektion hat und welches Therapieverfahren am ehesten geeignet ist, das regionale Rezidivrisiko mit den geringsten Nebenwirkungen bzw. Spätfolgen zu mindern.

Durch die vorliegenden Daten ergibt sich die begründete Option, in dem o. g. Patientinnenkollektiv der Z0011-Studie bei positivem SLN auf eine Axilladissektion zu verzichten. Dies betrifft vor allem Patientinnen, bei denen nicht mit weiteren befallenen Lymphknoten gerechnet wird und/oder bei denen die Identifikation zusätzlicher Lymphknotenmetastasen keine Änderungen in der adjuvanten Therapieführung ergeben würden. Patientinnen mit einem T1- oder T2-Tumor und 1–2 positiven SLN kann somit der Verzicht auf eine Axilladissektion bei brusterhaltender Therapie angeboten werden, sofern diese auf die derzeit bestehende Datenlage aufmerksam gemacht werden. Ein Ersatz der Axilladissektion durch eine Radiotherapie der Axilla kann als Alternative erwogen werden.

Patientinnen mit Mikrometastasen im SLN sollte keine axilläre Dissektion empfohlen werden, da es keine Hinweise für ein erhöhtes regionäres Lokalrezidivrisiko gibt [403].

Patientinnen, die eine Mastektomie erhalten oder bei denen auf eine postoperative Radiotherapie der betroffenen Brust verzichtet wird, sind in der Regel keine geeigneten Patientinnen für einen Verzicht auf die Axilladissektion.

Ein Verzicht auf jegliche axilläre Intervention kann in Ausnahmesituationen (z. B. hohes Alter, Multimorbidität u. a. m.) erwogen werden [366, 410, 411, 413]. In Deutschland wird derzeit die Insema-Studie (LKP: Prof. Dr. Th. Reimer, gefördert von der DKH) durchgeführt, um prospektiv Patientinnen zu identifzieren, bei denen auf ein axilläres Staging verzichtet werden kann. Bei Patientinnen im Stadium einer Fernmetastasierung (M1) ist ein axilläres Staging nicht indiziert.

Bei Patientinnen, die mit einer primär systemischen Therapie (PST) behandelt werden, ist das optimale Vorgehen im Bereich der Lymphabflusswege nicht abschließend geklärt. Dabei muss zwischen Frauen unterschieden werden, die primär klinisch (palpatorisch und sonographisch) unauffällige Lymphnoten aufweisen, und denen, deren Nodalstatus primär als suspekt eingestuft wird.

Frauen mit einem klinisch unauffälligen Lymphknotenstatus profitieren von einem axillären Staging nach der PST. Sie vermeiden eine Operation (vor der PST) und mögliche Folgetherapien bei klinisch okkulten, positiven Lymphknoten, die durch die Systemtherapie erfolgreich behandelt werden [414]. Darüber hinaus kann die histopathologische Komplettremission (Ansprechen der Systemtherapie auf den Tumor in der Brust und den Lymphknoten), ein wichtiger Endpunkt in klinischen Studien, nur dann ermittelt werden, wenn der Lymphknotenstatus nach der Systemtherapie erfasst wird. Die Durchführbarkeit (Detektionsrate) sowie die Genauigkeit (Falsch-Negative-Rate) scheinen in diesem Kollektiv vergleichbar mit primär operierten Patientinnen zu sein [404].

Bei Patientinnen ohne klinischen und/oder bildgebenden Verdacht auf eine axilläre Metastasierung, bei denen eine PST geplant ist, kann die SLNB daher entweder vor oder nach der PST durchgeführt werden. Die Entscheidung hängt von der Abwägung der klinischen Relevanz und der Konsequenzen für mögliche Therapieentscheidungen ab [414].

Bei Patientinnen, die primär einen suspekten Lymphknotenstatus aufweisen, sollte eine minimal invasive Abklärung des auffälligen Lymphknotens durch Stanzbiopsie oder Feinnadelaspiration durchgeführt werden. Bei einem gesicherten primären Lymphknotenbefall sind die Erfolgsraten der SLNB (Detektionsrate, Falsch-Negativ-Rate) nach PST deutlich eingeschränkt [406, 407]. Daher wird bei diesen Patientinnen eine Axilladissektion nach der PST empfohlen.

Neuere Verfahren, die möglicherweise zu einer verbesserten Detektion und Genauigkeit der SLNB (bei primär nodalpositiven Patientinnen) nach PST führen können, wie die Clip- oder Seedmarkierung [415] sind derzeit noch unzureichend evaluiert und können für die klinische Routine nicht empfohlen werden.

Ausreichende Daten bezüglich des lokoregionären Rezidivrisikos einer SLNB nach PST sind bisher nicht verfügbar. Insbesondere ist nicht geklärt, ob sich die ungünstigere Falsch-Negativ-Rate der SLNB nach PST bei Frauen mit primär positiven Nodalstatus in eine erhöhte Rate an lokoregionären Rezidiven oder ein ungünstigeres Gesamtüberleben überträgt.

Aufgrund der noch nicht ausreichend vorliegenden Informationen werden die Durchführung von klinischen Studien zu dieser Fragestellung und die Ermunterung geeigneter Patientinnen, sich hieran zu beteiligen, ausdrücklich unterstützt.

4.5. Pathomorphologische Untersuchung

4.5.1. Vorbemerkungen

Dieses Kapitel behandelt die pathomorphologische Untersuchung der Gewebeproben. Diese dient der Feststellung der Diagnose und der Bestimmung prognostischer und prädiktiver Faktoren, die bei der Einschätzung des Krankheitsverlaufs und des Therapieansprechens hilfreich sind.

Zugrunde gelegt wurden Empfehlungen aus international anerkannten Leitlinien und publizierten Protokollen [416-424].

Vorangestellt sind „Allgemeine Grundsätze“, die generelle Hinweise zur qualitativ guten Durchführung der pathomorphologischen Untersuchung und deren Voraussetzungen geben. Spezielle Aspekte zu Untersuchungen von „Perkutanen Biopsien im Rahmen der interventionellen Diagnostik“, „Exzisionsbiopsien“, „Mastektomiepräparaten“ und „Lymphknoten“ werden getrennt dargestellt und gliedern sich nach folgenden Themen:

- Makroskopische Bearbeitung („Zuschnitt“) mit Entnahme von Gewebe zur histologischen Untersuchung
- Mikroskopische Bearbeitung (Schnittebenen, Färbungen, Spezialmethoden) und Begutachtung (einschließlich Kriterien der Klassifikation)

Diese Anleitung wird im Anhang (s. Anhang 11.3) ergänzt durch die empfohlenen Klassifikationen und Graduierungssysteme sowie Formblattvorschläge für den „Begleitschein zur Einsendung“ und die „Dokumentation der gutachterlichen diagnostischen Beurteilung“.

4.5.2. Allgemeine Grundsätze

4.5.2.1. Allgemeine Patientendaten, Vorbefunde, anamnestische Angaben

Die Patientendaten, Vorbefunde und weiteren Informationen an den Pathologen werden am zweckmäßigsten mit einem Formblatt übermittelt (s. Anhang 11.3: : : Formblatt 1), das folgende Angaben erfasst:

- Patientendaten (Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Identifikationsnummer, wenn vorhanden)
- Verantwortlicher Arzt
- Tag der Entnahme
- Klinische Diagnose bzw. Indikation der Gewebeentnahme
- weitere klinische Informationen:
  - Entnahmelokalisation der Gewebeprobe (z. B. Mamma rechts, oberer äußerer Quadrant)
  - Art der Entnahme (z. B. Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie, modifiziert radikale Mastektomie)
  - Klinische Befunde und Bildgebung (z. B. Befund palpabel/nicht palpabel; Mikrokalzifikation vorhanden/nicht vorhanden; ggf. mit Übersendung der Präparat-Radiographie)
  - Evtl. vorangegangene neoadjuvante Therapie
  - Vorbefunde und wesentliche Angaben zur Vorgeschichte

Allgemeine Grundsätze für Operationsmaterial

4.60.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Das Operationsmaterial soll mit Angaben zur Fragestellung und zum klinisch-radiologischen Befund, eindeutig topographisch markiert und vollständig an den Pathologen übersendet werden.
	Starker Konsens

Eine gut organisierte Kooperation zwischen den beteiligten Disziplinen ist Voraussetzung für die pathomorphologische Diagnostik.

Für eine möglichst exakte pathomorphologische Diagnostik müssen die Biopsie- oder Operationspräparate bestimmte Bedingungen erfüllen, die im Folgenden aufgeführt sind:

- Das Biopsie- und Operationsmaterial ist vollständig an den Pathologen zu übersenden.
- Die Exzisate/Mastektomiepräparate sind vom Operateur eindeutig topographisch zu markieren (z. B. mit verschiedenfarbigen Fäden); die Lage der Markierungen ist auf dem klinischen Begleitformular zu vermerken (s. Anhang 11.3: : : Formblatt 1).
- Soll von dem Tumor (oder anderem Gewebe) Material entnommen werden (z. B. für wissenschaftliche Untersuchungen, Tumorbank), hat dies unter der Kontrolle des Pathologen zu erfolgen. Zu diesem Zweck sind die Operationspräparate unfixiert unmittelbar nach der Entnahme an den Pathologen zu übersenden.
- Bei einer solchen Materialentnahme ist zu berücksichtigen, dass notwendige Klassifikationen eines Tumors (besonders R-Klassifikation, pTNM-Klassifikation, Tumorheterogenität) nicht beeinträchtigt werden dürfen.
- Die Gewebefixation erfolgt in 10 %igem neutral gepuffertem Formalin in ausreichender Menge. Empfohlen wird eine Fixationsdauer zwischen 6 h und 72 h [422].

4.5.2.2. Dokumentation der makroskopischen Bearbeitung

Zur Dokumentation der makroskopischen Bearbeitung siehe Abschnitte zu der jeweiligen Art der Gewebeprobe.

4.5.2.3. Dokumentation der mikroskopischen Bearbeitung und Begutachtung

Dokumentiert werden folgende Angaben, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (siehe Abbildung 9 und Abbildung 10):

- Art der Gewebeprobe
- Seitenangabe
- Wesentliche pathologische Veränderungen (z. B. invasives Karzinom, intraduktales Karzinom, atypische duktale Hyperplasie, fibrös-zystische Mastopathie, Mastitis)
- Karzinom:
  - Histologischer Typ

- Grading (für invasive Karzinome und DCIS)
- Vorliegen eines assoziierten intraduktalen Karzinoms/DCIS (für invasive Karzinome)
- Tumorgröße* (DCIS und invasive Karzinome; bei invasiven Karzinomen mit extensiver intraduktaler Komponente [Def. siehe Ausdehnung intraduktale Tumorkomponente]: Angabe der Größe des invasiven Anteils sowie zusätzlich Angabe der Größe des assoziierten DCIS)
- Ggf. Angabe weiterer, zusätzlicher Tumorherde, falls vorhanden (Multifokalität/Multizentrizität)*
- Resektionsrand* (für invasive Karzinome und DCIS)
  - Tumor unmittelbar am Resektionsrand („randbildend")
  - Tumor nicht unmittelbar am Resektionsrand; dann minimaler Sicherheitsabstand des Tumors zum Resektionsrand in mm mit Lokalisationsangabe (ggf. für intraduktale Komponente getrennt)
- Peritumorale Gefäßinvasion (wenn lichtmikroskopisch vorhanden)
- pTNM-Klassifikation* [425] (ggf. unter Einbeziehung weiterer Gewebeproben)
- Immunhistologische Zusatzuntersuchungen:
  - Östrogenrezeptor (ER)- bzw. Progesteronrezeptor (PgR)-Status (für invasive Karzinome; für DCIS bei therapeutischer Relevanz)
  - Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER)2- und Ki-67-Status (für invasive Karzinome)

- Mikrokalzifikationen, falls vorhanden: Lokalisation bzw. Angabe der Assoziation mit benigner oder maligner Läsion
- Kommentare:
  - Bezug zum intraoperativ mitgeteilten Schnellschnitt-Befund
  - Bezug zu klinischen/radiologischen Befunden (v. a. Mikrokalzifikationen: z. B. „Befund ist vereinbar mit" oder „Korrelation nicht sicher")
- Bezug zu Befunden an anderen Gewebeproben/Voruntersuchungen (bei Befundung der OP-Präparate nach perkutaner Mammabiopsie: Stellungnahme erforderlich, ob Biopsiehöhle im OP-Präparat erfasst ist oder nicht).

4.5.2.4. Abklärung von mammographisch nachgewiesenem Mikrokalk

Bei der Abklärung von mammographisch suspektem Mikrokalk ist die Korrelation des histopathologischen Befundes mit den Befunden der bildgebenden Verfahren notwendig (Präparat-Radiographie oder Scheiben-Radiographie erforderlich).

Zu berücksichtigen ist, dass mammographisch nicht nur das sich mit Hämatoxylin-Eosin anfärbbare Kalziumphosphat (Typ II-Mikrokalk) erfasst wird, sondern seltener auch Kalziumoxalat (Typ I-Mikrokalk). Letzteres kann im polarisierten Licht oder Dunkelfeld nachgewiesen werden.

* wird bei perkutanen Biopsien nicht erhoben

Bei fehlendem Nachweis von radiologisch relevantem Mikrokalk (> 100 µm) in den initialen Schnitten sollen weitere Schnittstufen angefertigt werden, evtl. ergänzt durch Spezialfärbungen (Kossa), und verbliebenes Restmaterial eingebettet werden.

Gelegentlich ist zum Auffinden des radiologisch relevanten Mikrokalks bei größeren Gewebeproben auch eine Radiographie der Paraffin-Blöcke oder des noch nicht eingebetteten restlichen Gewebes hilfreich.

Beim Nachweis von radiologisch relevantem Mikrokalk soll dessen Lokalisation in Bezug zur histopathologischen Veränderung angegeben werden.

4.5.2.5. Schnellschnittuntersuchung

4.61.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung soll nur bei unmittelbarer operativer Konsequenz erfolgen. Anwendungsgebiete sind: • Dignitätsbeurteilung palpabler Herdbefunde >10 mm, wenn eine präoperative Diagnose mittels minimal-invasiver Biopsie nicht möglich war • Bestimmung des Resektionsrandstatus • Beurteilung der Sentinellymphknoten • Eine Schnellschnittuntersuchung sollte nicht erfolgen bei nicht-palpablen Läsionen und minimal-invasiven Biopsien (Stanzbiopsien, Vakuum-assistierten Biopsien).
	Starker Konsens

Ziel der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung an Operationspräparaten der Mamma ist die Beurteilung jener Kriterien, die das weitere operative Vorgehen unmittelbar beeinflussen:

- Dignität der Läsion: benigne oder maligne (DCIS oder invasive Karzinome), wenn eine präoperative Diagnose mittels minimal-invasiver Biopsie nicht möglich war,
- Größe und Ausdehnung eines Tumors (ggf. Erkennung multipler Tumorherde),
- Tumornachweis am Schnittrand [426, 427].

Die intraoperative Untersuchung der Sentinel-Lymphknoten (SLN) ermöglicht im positiven Fall die einzeitige Operation der Axilla. Allerdings ist bei negativem Ergebnis zu berücksichtigen, dass durch die nachfolgende Bearbeitung des Formalin-fixierten und Paraffin-eingebetteten Restmaterials noch in bis zu 21% der Fälle Metastasen in den Sentinel-Lymphknoten gefunden werden [428, 429]. Eine intraoperative Aufarbeitung der Lymphknoten in Schnittstufen ist gemessen an der eingeschränkten Beurteilbarkeit von Gefrierschnitten und dem Aufwand nicht gerechtfertigt.

Als Alternative zur Gefrierschnittuntersuchung kann zur Untersuchung des Lymphknoten-Status unter bestimmten Voraussetzungen auch eine präoperative Stanzbiopsie oder Feinnadelaspiration erfolgen. Bei entsprechender Fachkenntnis kann auch eine Aspirationszytologie erfolgen.

Das im Schnellschnitt untersuchte Material ist in Paraffin-Technik aufzuarbeiten.

4.5.2.6. Histologische Klassifikation und Grading

4.62.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Alle invasiven Karzinome sollen histologisch klassifiziert werden (gemäß aktueller WHO-Klassifikation [115]).
	Starker Konsens

4.5.2.6.1. Histologische Klassifikation

Die WHO-Klassifikation der Tumoren der Mamma ist international die Basis für die Einordnung und Nomenklatur der Mammakarzinome [115]; siehe Anhang 11.3: Tabelle 24.

Die histologische Klassifikation erfolgt sowohl an den Stanz- und Vakuumbiopsien als auch an den Operationspräparaten. Insbesondere bei den speziellen Typen des Mammakarzinoms (z. B. tubulär, muzinös) ist eine endgültige Klassifikation erst am Operationspräparat möglich. Infolge einer intratumoralen Heterogenität kann es Abweichungen zwischen der Stanz-/Vakuumbiopsie und dem OP-Paräparat geben. Die publizierten Übereinstimmungsraten liegen zwischen 65% bis 100% [430].

4.5.2.6.2. Ausdehnung intraduktale Tumorkomponente

Wenn das invasive Karzinom von einer intraduktalen Komponente begleitet wird, die über die Grenze des invasiven Karzinoms hinausgeht, sollte nicht nur der Abstand des invasiven Karzinoms, sondern auch der Abstand der intraduktalen Komponente zu den nächstgelegenen Resektionsrändern in mm angeben werden.

Die Evidenz dafür, dass bei negativem Resektionsrand („no ink on tumor"/keine Farbe am Tumor), eine extensive intraduktale Komponente (EIC) mit einem erhöhten Lokalrezidivrisiko einhergeht, ist widersprüchlich und abhängig von der Definition der EIC [431-433]. Das Vorliegen einer EIC geht mit einem signifikant erhöhten Lokalrezidivrisiko einher, wenn die Größe der intraduktalen Tumorkomponente in einer Dimension mindestens das Doppelte der Größe des invasiven Karzinoms beträgt [433]. Es empfiehlt sich daher, diese Definition anzuwenden und das Vorliegen einer solchen EIC anzugeben.

Zudem werden bei Patientinnen mit EIC bei positivem oder dichtem Resektionsrand in Nachresektaten häufiger nennenswerte DCIS-Residuen gefunden als bei Patientinnen ohne EIC [434]. Daher wird auch in der Leitlinie der Society of Surgical Oncology (USA) und der American Society for Radiation Oncology empfohlen, eine postoperative Mammographie bei Mikrokalk-assoziierten EIC-positiven Karzinomen in Betracht zu ziehen, da residuale Kalzifikationen eine Nachexzision rechtfertigen würden [431]. Zudem wird darauf hingewiesen, dass die Merkmale junges Alter und mehrere knappe Resektionsränder bei Patientinnen mit EIC-positivem Karzinom mit einem erhöhten Lokalrezidivrisiko assoziiert sind. Patientinnen mit diesen Merkmalen könnten von einer Nachexzision profitieren [361, 432].

Grading invasiver Karzinome

4.63.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei allen invasiven Mammakarzinomen soll ein Grading nach Elston und Ellis [435] (Modifikation des Bloom und Richardson-Gradings) durchgeführt werden.
	Starker Konsens

4.5.2.6.3. Histologisches Grading

Auch das histologische Grading erfolgt sowohl an den Stanz- und Vakuumbiopsien als auch an den Operationspräparaten der Mamma (siehe Anhang 11.3: Tabelle 25). Es sollte generell auch numerisch angegeben werden (G1, G2 oder G3).

Die Übereinstimmung zwischen dem histologischen Grading an Stanzbiopsien und Operationspräparaten ist mäßig (kappa-Wert: 0.35-0.65) [436-446]. Die Stanzbiopsien zeigen in der Tendenz ein niedrigeres Grading, insbesondere aufgrund einer unterschätzten Mitosezahl [436-438, 440, 441, 443, 444, 447]. Möglicherweise korreliert der Ki-67 (Mib-1)-Proliferationsindex in den Stanzbiopsien besser als die Mitosezahl mit den niedrigen und hohen Mitoseraten in den Exzidaten [447].

Für die Entscheidung für oder gegen eine neoadjuvante Therapie ist präoperativ vor allem die Abgrenzung Grad 2 versus Grad 3 relevant. Insbesondere für Karzinome mit minimaler tubulärer Differenzierung (3 Scorepunkte) und hoher Kernpleomorphie (3 Scorepunkte) existieren verschiedene Vorschläge für ein modifiziertes Mitose-Scoring an Stanzbiopsien zur besseren Zuordnung des Gradings an den nichtinvasiven Biopsien. Einerseits wird die Halbierung der Grenzwerte für die Mitose-Scores empfohlen [448, 449], andererseits wird die Verwendung des Ki-67-Index anstatt der Mitosezahl befürwortet [450], sodass Mammakarzinome mit einem Ki-67-Index $\geq$ 25% einen Punktwert von 3 für die proliferative Aktivität erhalten würden.

Keiner dieser beiden Vorschläge ist bislang ausreichend validiert und international allgemein akzeptiert. Allerdings können sie in Grenzfällen hilfreich sein, um eine bessere Übereinstimmung des Gradings an Stanzbiopsie und Operationspräparat zu erreichen.

4.5.2.6.4. DCIS-Grading

Grundlage des Gradings ist das Graduierungsschema nach WH0 [115] (vgl. Anhang 11.3, Tabelle 23).

Bei allen DCIS sollten neben dem Grading folgende Parameter angeführt werden:

- Kerngrad gemäß „Konsensus-Konferenz zur Klassifikation des DCIS in Philadelphia, 1997“ [451] (vgl. Anhang 11.3, Tabelle 22)
- Komedoartige Nekrosen vorhanden/nicht vorhanden

4.5.2.7. Multifokalität/Multizentrizität

Derzeit liegt keine international einheitliche Definition der Begriffe „Multifokalität“ und „Multizentrizität“ vor [452, 453]. Empfohlen wird folgende Zuordnung:

- Multifokalität: Auftreten von makroskopisch erkennbaren, getrennten Karzinomherden in einem Quadranten bzw. nach Faverly [454] bei einem Abstand zwischen den Herden von weniger als 4 cm.

- Multizentrizität: Auftreten von getrennten Karzinomherden in mehr als einem Quadranten bzw. nach Faverly [454] bei einem Abstand von mindestens 4 cm zwischen den Herden.

4.5.2.8. Peritumorale Lymphgefäßinvasion

Das Vorliegen einer peritumoralen (Lymph-)Gefäßinvasion (LVI) ist anzugeben, da die LVI ein wichtiger unabhängiger prognostischer Faktor ist [455, 456]. Dies gilt besonders für nodal-negative T1-Tumoren, bei denen der Nachweis einer LVI bedeutet, dass das Risiko für ein Rezidiv und die Entwicklung von Fernmetastasen signifikant erhöht ist [457, 458].

Bei der Diagnostik einer peritumoralen LVI sind strenge Kriterien anzuwenden, um Tumorzellkomplexe abzugrenzen, die in artifiziell entstandenen Gewebsspalten liegen (bspw. als Folge von Schrumpfungsartefakten) [115, 459, 460]:

- Nachweis im peritumoralen Gewebe.
- Die Tumorzellen liegen in kapillären Gefäßräumen, die von einem Endothelsaum ausgekleidet werden.
- Die Anordnung der Tumorzellen entspricht oft nicht der Form des Gefäßraums.
- Tritt am Ort der normalen Lymphgefäße auf:
  - Assoziiert zu anderen Gefäßstrukturen
  - Periduktal
  - Im interlobulären Stroma

Gelegentlich kann eine Immunhistochemie (z. B. D2-40-Nachweis) hilfreich sein.

4.5.3. Bestimmung des Hormonrezeptor- und HER2-Status sowie des Ki-67-Proliferationsindex invasiver Karzinome

4.64.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Beim invasiven Mammakarzinom sollen in der Primärdiagnostik der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie der HER2-Status bestimmt werden, vorzugsweise bereits an der Stanzbiopsie.
Level of Evidence **2a**	De novo-Recherche: [417, 422, 461, 462]
	Starker Konsens

4.65.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zusätzlich kann die Proliferationsrate durch immunhistochemischen Nachweis von Ki-67 bestimmt werden.
	Starker Konsens

4.66.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus soll immunhistochemisch erfolgen. Es ist jeweils der Prozentsatz positiver Tumorzellkerne und die durchschnittliche Färbeintensität anzugeben. Zusätzlich können Scores unter Nennung des Verfahrens (Allred (Quick)-Score, Immunreaktiver Score nach Remmele und Stegner) gebildet werden. Die Bewertung als ER- bzw. PgR-positiv erfordert mindestens 1 % positive Tumorzellkerne.
	Starker Konsens

4.67.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Als Voraussetzung für die Trastuzumab-Therapie wird HER2-Positivität definiert als eine immunhistochemisch nachgewiesene Protein-Überexpression mit einem Score 3+ oder eine vorzugsweise mittels In-situ-Hybridisierung (ISH) nachgewiesene Genamplifikation.
Level of Evidence **1b**	Quellen: [422, 463, 464]
	Starker Konsens

4.68.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei der Bestimmung des Hormonrezeptor- und HER2-Status sowie des Ki-67-Proliferationsindex soll die Zuverlässigkeit der eingesetzten Nachweisverfahren sichergestellt sein. Dies beinhaltet die interne Testvalidierung, die Verwendung standardisierter Protokolle, on slide- und interner Kontrollen sowie die regelmäßige erfolgreiche Teilnahme an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen.
	Starker Konsens

Die Qualität der eingesetzten Nachweisverfahren einschließlich Präanalytik (u. a. Fixation) und Auswertung soll durch Verwendung von SOPs sowie regelmäßige interne und externe Qualitätskontrollen sichergestellt werden. Zur externen Qualitätskontrolle wird die regelmäßige, jährliche erfolgreiche Teilnahme an Ringversuchen empfohlen, die beispielsweise von der „Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie“ (QuIP), einer gemeinsamen Unternehmung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) und des Bundesverbandes Deutscher Pathologen (BDP), angeboten wird.

In den Leitlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und des College of American Pathologists (CAP) wird empfohlen, die ER-/PgR-Bestimmung wegen der schnelleren Fixation des Gewebes vorzugsweise an Stanzbiopsaten durchzuführen [417]. Die HER2-Bestimmung kann primär sowohl an Stanzbiopsien als auch an den Operationspräparaten erfolgen [422]. Entscheidend ist, dass die Zeit bis zur Fixation (kalte Ischämiezeit, < 1h) und die Fixationsdauer (6-72 h) den Empfehlungen folgen und die Reaktionsergebnisse nicht beeinträchtigen. Bei adäquater Methodik (einschließlich Fixation und Einbettung) liefert auch die immunhistochemische HER2-Bestimmung an den Stanzbiopsaten valide Ergebnisse [465]. Für die jeweilige Institution sollte belegt sein, dass zwischen Stanzbiopsie und Exzidat eine zuverlässige Übereinstimmung der negativen und positiven Ergebnisse besteht (Kappa-Wert >/= 0,81 oder Konkordanz >/= 95%). Außerdem muss sichergestellt sein, dass artifiziell verändertes Gewebe (Rand-, Retraktion- oder Quetsch-Artefakte) von der Beurteilung ausgeschlossen ist.

Die Validität und Reproduzierbarkeit der HER2-Bestimmung lässt sich mit standardisierten Testkits leichter gewährleisten, weshalb die Verwendung solcher Testkits empfohlen wird. Zum Nachweis der HER2-Genamplifikation können die verschiedenen Verfahren der In-Situ-Hybridisierung (Fluoreszenz, chromogen, Silber-verstärkt) unter Berücksichtigung der Qualitätsanforderungen angewandt werden. Werden Testkits verwendet, folgt die Anwendung exakt den Angaben des Herstellers.

Die zu erwartende HER2-Positivitätsrate beim invasiven Mammakarzinom liegt heutzutage im Mittel bei 15%. Abweichungen von diesem Mittelwert können sich aus der Zusammensetzung des Untersuchungskollektives ergeben. Potentielle Einflussvariablen sind der histologische Differenzierungsgrad, der Hormonrezeptor-Status, der histologischen Tumortyp sowie des Nodalstatus der untersuchten Karzinome und das Alter der Patientinnen (alle P<0.0001) [466]. Es wird empfohlen, die HER2-Positivitätsrate zur Qualitätssicherung kontinuierlich zu überwachen.

4.5.3.1. Interpretation Hormonrezeptorstatus

Die Interpretation der immunhistochemischen Reaktionsergebnisse sollte den Empfehlungen der ASCO/CAP-Leitlinien folgen [417]:

Die Bewertung als ER- bzw. PgR-positiv erfordert mindestens 1% positive Tumorzellkerne [417, 467, 468]. Als ER- oder PgR-negativ werden Tumoren dann bewertet, wenn bei positiver interner Kontrolle weniger als 1% der Tumorzellkerne immunreaktiv sind. Die Empfehlung des Grenzwertes von 1% basiert auf den Ergebnissen eines systematischen Reviews [469]. Allerdings basiert dieser Review ausschließlich auf retrospektiven Studien, in denen ein Grenzwert für die endokrine Therapie festgelegt wurde. Verschiedene Grenzwert-Level wurden in den Studien nicht gegeneinander getestet.

Es gibt mittlerweile Hinweise dafür, dass Tumoren mit niedriger ER-Positivität (1-9% positive Zellen) gesondert zu betrachten sind [467]. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass sie ER-/PgR-negativen oder triple-negativen Mammakarzinomen (ER-, PgR- und HER2-negativ) tumorbiologisch und prognostisch näher stehen als ER-positiven (≥10% positive Tumorzellen) [470-474].

Daher wird folgende Unterteilung empfohlen [469, 475]:

- ER-/PgR-positiv: ≥10% positive Tumorzellen
- ER-/PgR-gering positiv: 1%-9% positive Tumorzellen
- ER-/PgR-negativ: <1% positive Tumorzellen

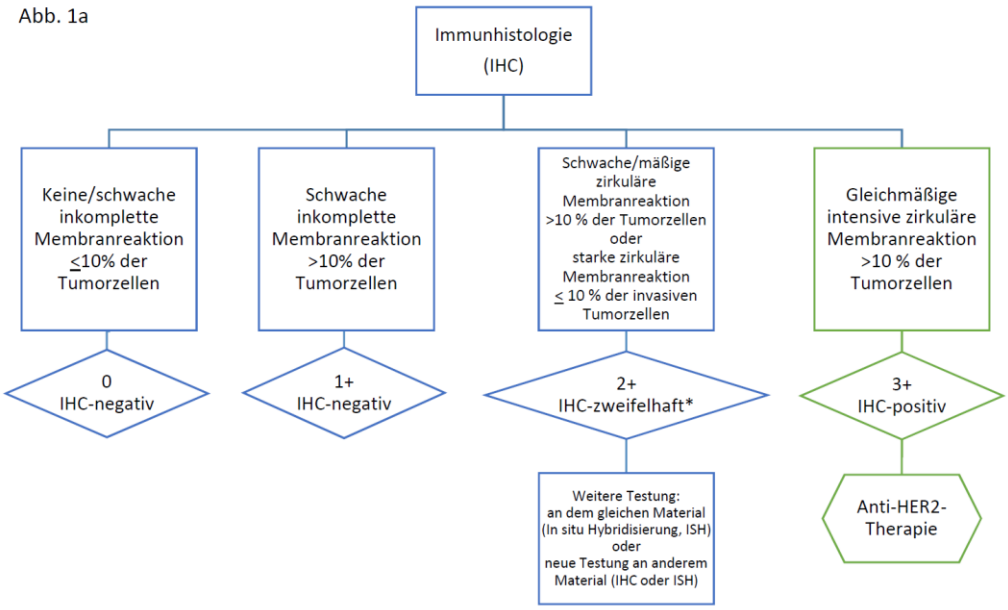
Neben dem Prozentsatz positiver Tumorzellkerne ist gemäß den ASCO/CAP-Leitlinien auch die durchschnittliche Färbeintensität anzugeben [417]. Als Ergänzung kann der international akzeptierte Allred-Score [476] oder der Immunreaktive Score (IRS) nach Remmele und Stegner [477] mitgeteilt werden (s. Anhang 11.3, Tabelle 28).

Die Immunhistochemie ist nicht verwertbar und sollte eventuell an einer anderen Probe wiederholt werden, wenn

- externe oder On-slide-Kontrollen nicht das erwartete Ergebnis liefern,
- Artefakte den Großteil des Materials einnehmen,
- normale epitheliale Zellen innerhalb der Probe keine nukleäre Anfärbung zeigen,
- das Gewebe in starken Säuren entkalkt wurde,
- ein ER-negativer/PgR-positiver Phänotyp vorliegt (um eine falsch negative ER- oder falsch positive PgR-Testung auszuschließen),

die Fixation des Gewebes nicht optimal war (kalte Ischämiezeit > 1h, Fixation < 6h oder > 72h) und das Testergebnis bei fehlender interner Kontrolle negativ ist.

Auch bei Vorliegen eines histologischen Typs, der üblicherweise ER-/PgR-positiv ist (tubulär, muzinös), sollte vorsichtshalber die Testung (evtl. auch an einer anderen Gewebeprobe) bei ER-/PgR-negativem Ergebnis wiederholt werden.



* Selten können drüsenbildende oder mikropapilläre Mammakarzinome eine inkomplette, aber starke Membranreaktion zeigen (basolateral oder U-förmig), die eventuell mit einer HER2-Genamplifikation einhergeht. Diese Fälle sollten ebenfalls dem IHC-Score 2+ zugeordnet und mit ISH überprüft werden.

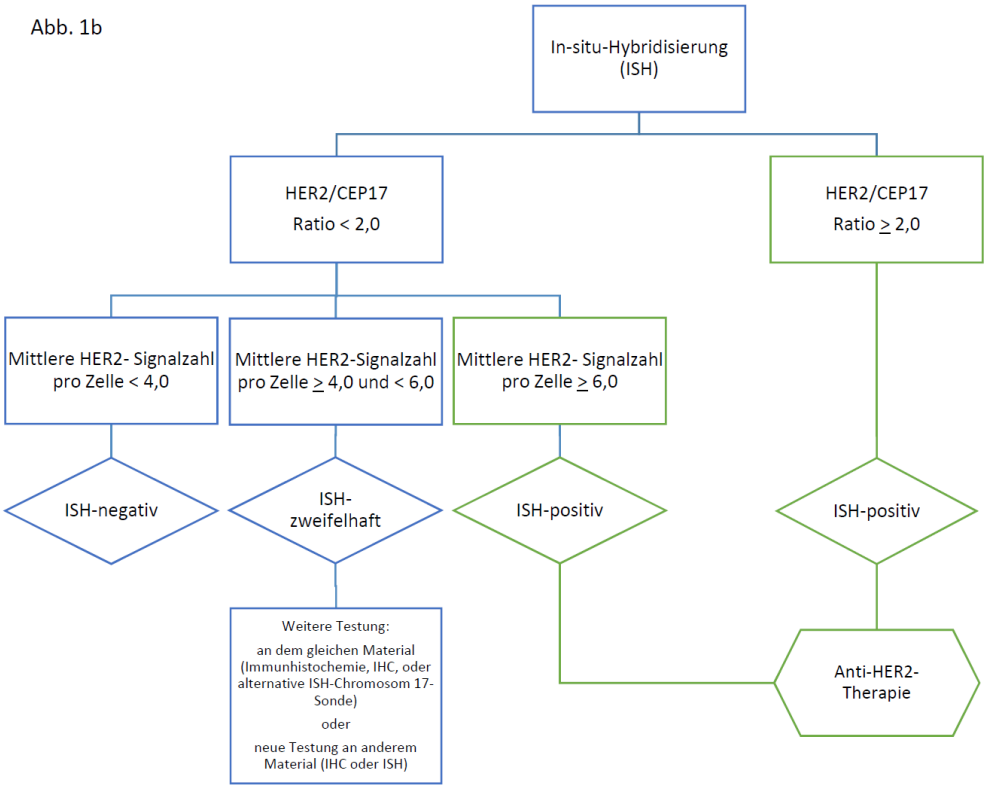


Abbildung 1: Aktuell empfohlene HER2-Testalgorithmen: (a) für die Immunhistochemie, (b) für die In-situ-Hybridisierung; adaptiert an [422], [464]

Die in den ASCO/CAP-Leitlinien von 2007 empfohlene Anhebung des immunhistochemischen Cut-off für den Score 3+ von 10% auf 30% [478] wurde zurückgenommen. Damit entsprechen die Voraussetzungen für ein immunhistochemisch HER2-positives Testergebnis wieder den Kriterien, die in den Zulassungsstudien für die Anti-HER2-Therapie angewandt wurden (Abb. 1a). Als Gründe für die Absenkung des Cut-offs auf das ursprüngliche Niveau wurde vom Update-Komitee außerdem angeführt, dass die Anhebung ohnehin nur wenige Patientinnen betroffen hat [0,15%; [479]] und sich die analytische Qualität der HER2-Testung seit 2007 generell verbessert hätte [422].

Ein Schwachpunkt der 2013 publizierten ASCO/CAP-Leitlinie ist die in sich widersprüchliche Definition des 2+Scores mit unklarer Abgrenzung gegenüber dem 1+-Score [422]. Diese Unschärfe wurde 2015 korrigiert, indem die Definition dahingehend überarbeitet wurde, wieder die ursprünglichen Kriterien aus 2007 anzuwenden [464].

Der Grenzwert für ein ISH-positives Testergebnis wurde ebenfalls wieder an die Kriterien angepasst, die in den Zulassungsstudien für die Anti-HER2-Therapie angewandt wurden. Demnach wird eine HER2/CEN17-Ratio $\geq$ 2,0 als HER2-positiv gewertet (Abb. 1b).

Allerdings kann der Zugewinn der perizentromeren Region des Chromosoms 17 zu falsch negativen Ergebnissen führen, wenn nur die Ratio als Kriterium zur Unterscheidung HER2-positiver und –negativer Fälle berücksichtigt wird. Daher wird gemäß dem aktuellen Update bei einer Ratio < 2,0 auch die mittlere HER2-Signalzahl pro Zelle in der Bewertung berücksichtigt. Der Nachweis von 6,0 Gensignalen und mehr ist als HER2-positiv, von weniger als 4,0 Signalen als HER2 negativ zu interpretieren. Die „Borderline"-Kategorie für die ISH umfasst nun Tumoren mit $\geq$ 4,0 und < 6,0 HER-Signalen pro Zelle (Abb. 1b). Ein Testergebnis in der Borderline-Kategorie sollte wie bisher eine Re-Testung auslösen (andere validierte Methode an dem gleichen Material oder Neutestung an anderem Material, beispielsweise am Exzidat, wenn Borderline-Ergebnis an der Nadelbiopsie). Ziel ist es letztlich, zu einem klaren HER2-Testergebnis (negativ oder positiv) als Grundlage für die klinische Entscheidungsfindung zu kommen. Bei der „Borderline"-Kategorie handelt sich um eine bislang unzureichend untersuchte Subgruppe, bei der unsicher ist, wie viele der betroffenen Patientinnen von einer Anti-HER2-Therapie profitieren.

Im Update 2013 wurden erstmals Kriterien für die Auswertung HER2-heterogener Tumoren definiert, d. h. für Tumoren, die Zellpopulationen mit und ohne HER2-Genamplifikation enthalten. Die Experten gehen davon aus, dass eine HER2-amplifizierte Zellpopulation nur dann klinisch relevant ist, wenn die HER2-amplifizierten Zellen als aggregierte Komplexe von HER2-negativen Zellverbänden separiert werden können. Um Areale mit HER2-amplifizierten Zellen identifizieren zu können, soll das Präparat komplett durchgemustert werden, bevor mindestens 20 Zellkerne ausgewertet werden. Alternativ können Areale mit potentieller HER2-Amplifikation mittels IHC eingegrenzt werden. Wenn eine zweite zusammenhängende Zellpopulation mit erhöhter HER2-Signalzahl existiert, die mehr als 10% der Zellen auf dem Schnitt ausmacht, wird diese getrennt ausgewertet. In beiden Populationen sollen die Signale in mind. 20 benachbarten Zellen in jeweils mind. 2 Arealen gezählt und getrennt ausgewertet werden. Tumoren, die unter diesen Voraussetzungen amplifizierte und nicht-amplifizierten Areale enthalten, werden als HER2-positiv gewertet. Im Befundbericht soll der prozentuale Anteil des Tumors mit HER2-Genamplifikation angegeben werden.

Zusammenfassend wird in dem Update 2013 angeraten, die primäre Testung an der Stanzbiopsie durchzuführen. Wenn das Testergebnis entsprechend den Kriterien in Abb. 1. eindeutig negativ oder positiv ist, ist in der Regel keine Re-Testung erforderlich.

Ausnahmen bilden unter anderem Testergebnisse, die diskrepant zum histopathologischen Befund sind oder wenn der Tumor im Exzidat einen anderen Tumortyp oder histologisches Grading als in der Stanzbiopsie zeigt.

Eine neue HER2-Testung am Exzidat des Tumors sollte angefordert werden, wenn

- HER2-Status an der Stanzbiopsie unklar (IHC und ISH im Borderlinebereich)
- heterogener HER2-Status an der Stanzbiopsie
- HER2-Test positiv bei invasiven Karzinomen, G1, der folgenden histologischen Typen:
  - duktal oder lobulär, ER- und PgR-positiv
  - tubulär, muzinös, kribriform
  - adenoid-zystisches Karzinom (in der Regel triple-negativ)
- HER2-Test negativ und
  - wenig invasiver Tumor in Stanzbiopsie enthalten
  - resektat G3-Karzinom enthält, das sich von dem Karzinom in der Stanzbiopsie morphologisch unterscheidet
  - am Proben-Handling der Stanzbiopsie Zweifel bestehen (zu lange Ischämiezeit, zu kurze Fixation etc.)

Eine generelle Nachtestung von G3-Karzinomen am Resektat, deren Testung an der Nadelbiopsie ein HER2-negatives Ergebnis ergab, ist nicht erforderlich [464, 480].

Die HER-Immunhistochemie ist nicht verwertbar und sollte eventuell wiederholt oder durch eine ISH ersetzt werden, wenn

- Kontrollen nicht das erwartete Ergebnis liefern,
- Artefakte den Großteil des Materials einnehmen,
- normale Gangepithelien eine starke Membranfärbung aufweisen (interne Kontrolle).

Die HER-ISH ist nicht verwertbar und sollte wiederholt werden, wenn

- Kontrollen nicht das erwartete Ergebnis liefern,
- nicht mindestens zwei Tumorareale ausgewertet werden können,
- > 25 % der Signale zu schwach sind, um ausgewertet zu werden,
- > 10 % der Signale im Zytoplasma erscheinen,
- Kernauflösung schlecht ist,
- Autofluoreszenz stark ist (FISH).

4.5.3.2. Auswertung Ki-67-Proliferationsindex

Für die Bestimmung des Ki-67-Proliferationsindex (PI) ist bislang keine allgemein anerkannte, umfassende Empfehlung zur Standardisierung verfügbar. Hintergrund ist, dass das methodische Vorgehen in den Studien, die eine prognostische oder prädiktive Relevanz von Ki-67 nachgewiesen haben, sehr heterogen ist [481]. Als Folge der mangelnden Standardisierung wurde in Reproduzierbarkeitsstudien wiederholt eine erhöhte Interobserver-Variabilität bei der Bestimmung des Ki-67-PI beobachtet, insbesondere im mittleren Bereich bzw. bei G2-Mammakarzinomen [481-484]. Auch die Konsensus-Empfehlung einer internationalen Arbeitsgruppe zum Thema Ki-67 beim Mammakarzinom konzentriert sich aufgrund der heterogenen Vorgehensweise in den

Studien lediglich auf bestimmte Eckpunkte zum methodischen Vorgehen einschließlich Auswertung und Interpretation der Ergebnisse [485]. Von den Experten wurde betont, dass es nicht möglich ist, allgemein gültige Ki-67-Grenzwerte für Prognose, Prädiktion und Monitoring anzugeben. In Studien definierte Grenzwerte könnten lokal nur angewandt werden, wenn die lokalen Ergebnisse gegenüber den Studienergebnissen validiert wurden.

Zwischenzeitlich wurde aber von der oben genannten internationalen Arbeitsgruppe sowie weiteren Studiengruppen gezeigt, dass sich die Reproduzierbarkeit der Ki-67-Bestimmung durch systematisches Training und Anwendung einheitlicher Kriterien signifikant verbessern lässt [486-488]. Allerdings ist mit unterschiedlichen Vorgehensweisen eine akzeptable Zuverlässigkeit der Bestimmung zu erreichen (z. B. Auszählen und semiquantitatives Schätzen). Dies bedeutet, dass es aktuell nicht möglich ist, ein bestimmtes Vorgehen zu favorisieren, zumal auch in den kürzlich publizierten Studien, welche die prognostische oder prädiktive Relevanz des Ki-67-PI belegen, verschiedene Auswertungsstrategien eingesetzt wurden [489-493].

Dennoch lassen sich bestimmte Rahmenbedingungen definieren, über die allgemeiner Konsens besteht, um die Reproduzierbarkeit zu verbessern:

- Anwendung eines standardisierten Färbeprotokolls mit interner und externer Qualitätskontrolle
- Auswertung vorzugsweise an der Invasionsfront von mindestens 3 Gesichtsfeldern bei starker Vergrößerung, 400fach (Ausnahme: Nadelbiopsie, wenn die Invasionsfront nicht abgrenzbar ist oder die Ausdehnung der Infiltration < 3 High Power Fields)
- Ausschließliche Wertung der nukleären Färbung, die sich gegenüber der Kerngegenfärbung abhebt (Nukleoli alleine werden nicht gezählt, Färbintensität ist irrelevant)
- Angabe des Prozentsatzes Ki-67-positiver Tumorzellen bezogen auf die Gesamtzahl der Tumorzellen
- Bestimmung des Prozentsatzes durch Einzelzellauszählen, semiquantitatives Schätzen in 5%-Schritten oder mittels Bildanalyse möglich [486, 489, 494-496]

Die Verwendung von Bildanalyseverfahren setzt voraus, dass das Ergebnis jeder einzelnen Messung vom Pathologen kritisch überprüft wird und die Größe des Messfeldes gegebenenfalls angepasst wird [497].

Es gibt keine einheitliche Sichtweise zur Frage, welche Zellzahl analysiert werden sollte. Die Empfehlungen reichen von 100 bis 2000 Zellen [485, 486, 494]. In den Studien zur Reproduzierbarkeit der Ki-67-Bestimmung wurde übereinstimmend gezeigt, dass – unabhängig von der Anzahl der analysierten Zellen - die Übereinstimmung bei niedrig (<10%) und hoch proliferierenden Tumoren (> 25%) gut ist. Die Abweichungen sind im mittleren Bereich (10-25%) am stärksten ausgeprägt [483, 484]. Kürzlich publizierte Studien verschiedener Arbeitsgruppen zeigen übereinstimmend, dass die Konkordanz, auch in diesem mittleren Bereich, durch Auswertung von 4 oder 5 verschiedenen, zufällig ausgewählten Gesichtsfeldern, verbessert werden kann [486, 488]. Es ist daher naheliegend, gerade im mittleren Proliferationsbereich, mehrere Gesichtsfelder (> 3) auszuwerten, um die Proliferationsaktivität des Tumors repräsentativ zu erfassen.

4.5.4. Prognostische und prädiktive Faktoren

4.69.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Zur Einschätzung des Erkrankungsverlaufs (Prognose) soll der pTNM-Status (lokoregionäre Tumorausbreitung, lokoregionärer Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung) gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation [derzeit 8. Auflage [425]] erhoben werde.
Level of Evidence **1a**	Quellen: [462, 498-504]
	Starker Konsens

4.70.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Zur Einschätzung des Erkrankungsverlaufs (Prognose) sollen der Resektionsrandstatus (R-Klassifikation, gemäß aktueller TNM-Klassifikation, derzeit 8. Auflage [425]) sowie Sicherheitsabstände erhoben werden.
Level of Evidence **1b**	Quellen: [360, 461, 462]
	Starker Konsens

4.71.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Zur Einschätzung des Erkrankungsverlaufs (Prognose) soll der histologischer Typ (gemäß aktueller WHO-Klassifikation) erhoben werden.
Level of Evidence **2b**	Quellen: [115, 462, 505]
	Starker Konsens

4.72.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Zur Einschätzung des Erkrankungsverlaufs (Prognose) soll das histologische Grading gemäß Elston und Ellis [435] erhoben werden.
Level of Evidence **2a**	Quellen: [435, 462, 489, 502, 506, 507]
	Starker Konsens

4.73.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Zur Einschätzung des Erkrankungsverlaufs (Prognose) soll die peritumorale Lymphgefäßinvasion (gemäß aktueller TNM-Klassifikation, derzeit 8. Auflage [425]) erhoben werden.
Level of Evidence **2b**	Quellen: [455, 456, 462, 502, 508]
	Starker Konsens

4.74.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zur Einschätzung des Erkrankungsverlaufs (Prognose) soll das Alter erhoben werden.
	Starker Konsens

Ki-67

4.75.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **1b**	Die Hinzunahme von Ki-67 zu den konventionellen Prognosefaktoren (Alter, pT, pN, Grad, ER, PR, HER2) verbessert die Prognoseabschätzung bei Frauen mit histologisch gesichertem ER-/PR-positivem und HER2-negativem invasivem Mammakarzinom für die Entscheidung, ob eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden soll.
	Quellen: [481, 489, 490, 493]
	Konsens

4.76.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Ki-67 ist ein kontinuierlicher Marker der Proliferationsaktivität. Bei einer Ki-67-Positivität >/= 25% kann von einem erhöhten Risiko ausgegangen werden.
	Starker Konsens

4.77.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Reproduzierbarkeit der Ki-67-Bestimmung lässt sich durch Anwendung einheitlicher Kriterien signifikant verbessern. Die Bestimmung sollte daher standardisiert erfolgen.
	Starker Konsens

Multigentests bei nodal-negativen Karzinomen

4.78.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **0**	Nur, wenn bei Frauen mit einem ER/PR-positiven, HER2-negativen, nodal-negativen invasiven Mammakarzinom die konventionellen Prognoseparameter einschließlich Ki-67 keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben, kann ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest bei der Entscheidung herangezogen werden. Hinsichtlich des Nutzens der Multigentests besteht jedoch weiterer Forschungsbedarf, da die Studienlage und die Nachbeobachtungszeiten in den vorliegenden Studien noch nicht ausreichend sind.
Level of Evidence **2b**	Quellen: [482, 509-511]
	Starker Konsens

4.79.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn ein Multigentest durchgeführt wird, soll nicht mehr als ein Test zur Entscheidungsfindung herangezogen werden.
	Konsens

Die Empfehlung zur Erhebung der aufgelisteten konventionellen pathomorphologischen und klinischen Parameter folgt internationalen Leitlinien [461, 462]. Durch eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse wurde außerdem der Stellenwert des Resektionsrandstatus erhärtet [360]. Retrospektive Auswertungen von SEER-Registerdaten, die mehr als 100.000 Patientinnen einschließen, untermauern den Effekt des Gradings auf den Krankheitsverlauf ebenso wie die Ergebnisse der PlanB-Studie, bei der die multivariate Analyse bestätigt hat, dass das Grading (lokal und zentral bestimmt) ein unabhängiger

prognostischer Faktor ist [489, 507]. In der aktuellen Auflage des AJCC Cancer Staging Manuals (8th ed.) werden für die neue prognostische Stadiengruppierung, die zum 1.1.2018 implementiert werden soll, neben der TNM-Klassifikation auch histologischer Grad, ER-, PgR- und HER2-Status sowie der Oncotype DX® Recurrence Score berücksichtigt [512]. Die anatomische Stadiengruppierung bleibt davon unbeeinflusst.

4.5.4.1. uPA/PAI-1

Obwohl die Invasionsfaktoren uPA/PAI-1 gemäß den aktuellen ASCO-Leitlinien zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Therapie bei ER-/PgR-positivem und HER2-negativem nodal-negativem Mammakarzinom, herangezogen werden können [482], hat sich die Leitliniengruppe im Rahmen der aktuellen Überarbeitung der S3-Leitlinie mehrheitlich gegen eine erneute Empfehlung ausgesprochen. Der wesentliche Grund hierfür ist, dass die Ergebnisse der prospektiv randomisierten Chemo-N0 Studie bei nodal-negativen Mammakarzinomen auf die heutigen Behandlungsstandards nicht übertragbar sind. Zu dieser Schlussfolgerung kommen – trotz ihrer offenen Empfehlung - auch die Experten der ASCO-Leitlinie im Erläuterungstext zu dem Statement [482]. Die Patientinnen in der Gruppe mit niedrigem uPA/PAI-1 erhielten in der Chemo-N0-Studie keinerlei systemische Behandlung, also auch keine endokrine Therapie, wie sie heutzutage bei ER-/PgR-positiven Tumoren Standard ist [513]. Es lässt sich daher nicht sagen, wie hoch der Zusatznutzen einer Chemotherapie bei hohem uPA/PAI-1 in ER-/PgR-positiven Tumoren unter heutigen Bedingungen ausfallen würde, wenn die Patientinnen in dem Vergleichsarm eine endokrine Therapie erhalten würden. Zudem ist der HER2-Status der analysierten Tumoren der Chemo-N0-Studie unbekannt. Es gibt Hinweise, dass ein Zusammenhang zwischen uPA/PAI-1 und intrinsischen Subtypen besteht. HER2-positive oder triple-negative Karzinome sind deutlich seltener uPA/PAI-1-negativ als Karzinome vom Luminal-A-Typ [514]. Es stellt sich daher die Frage, ob uPA/PAI-1 tatsächlich ein unabhängiger prognostischer Parameter ist. Zudem scheint der prognostische Wert für die einzelnen Subtypen unterschiedlich zu sein und ist bei Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen nicht nachweisbar, wenn die HER2-positiven Tumoren ausgeklammert werden [515]. Die Einschätzung der S3-Leitliniengruppe steht daher im Einklang mit der des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seinem Abschlussbericht zur Bewertung von uPA/PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rezidivrisiko nach R0-Resektion. Das Fazit darin lautet, dass der patientenrelevante Nutzen bzw. Schaden einer uPA/PAI-1-gestützen Therapieentscheidung aufgrund fehlender geeigneter Studien unklar ist [516].

4.5.4.2. Ki-67

Der Zusammenhang zwischen dem immunhistochemisch bestimmten Ki-67-Proliferationsindex und der Prognose des Mammakarzinoms wurde in zahlreichen klinischen Studien gezeigt. Dennoch wird Ki-67 in den aktuellen ASCO-Biomarker-Leitlinien als Entscheidungshilfe für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie nicht empfohlen [482]. Im Rahmen der S3-Leitlinienaktualisierung wurde die Frage aufgeworfen, ob aktuellere Evidenz verfügbar ist, die belegt, dass die Hinzunahme von Ki-67 zu den konventionellen Faktoren die Prognoseabschätzung beim invasiven Mammakarzinom verbessert. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche für den Zeitraum 2015-10/2016 durchgeführt. Es wurde eine Metaanalyse identifiziert, die mehr als 64.196 Patienten aus 41 Studien berücksichtigt. Diese kommt zu dem Schluss, dass Ki-67 ein unabhängiger prognostischer Parameter für das Gesamtüberleben von Patientinnen mit Mammakarzinom ist. Die Prognose der Tumoren mit hoher Ki-67-Positivität ist signifikant schlechter als die der Ki-67-niedrigexprimierenden Tumoren (Hazard Ratio, HR=1,57; 95% CI 1,33-1,87; p<0,00001). Dies gilt ebenso für die

Subgruppe der ER-positiven Tumoren (HR=1,51; 95% CI 1,25-1,81; p<0,0001) [481]. In kürzlich publizierten prospektiven Studien wurde außerdem der stärkere Nutzen einer Chemotherapie bei Frauen mit hoch proliferierenden ER-/PgR-positiven, HER2-negativen invasiven Mammakarzinomen gezeigt [489, 490, 493]. Aus Sicht der Leitliniengruppe liegt daher ausreichende Evidenz vor, den Ki-67-Proliferationsindex bei Frauen mit histologisch gesichertem ER-/PgR-positivem, HER2-negativem invasiven Mammakarzinom bei der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie einzubeziehen.

Dennoch gibt es Einwände gegen die Verwendung von Ki-67 als Prognosefaktor (Harris 2016). Einer der Kritikpunkte ist, dass die Studien sehr unterschiedliche Grenzwerte verwenden (1-30%) [481] und es keinen einheitlichen Grenzwert zur Unterscheidung der Risikogruppen gibt. Für die tägliche Praxis wäre es wünschenswert, anhand definierter Grenzwerte verschiedene Prognosegruppen eindeutig differenzieren zu können. Allerdings ist zu bedenken, dass Ki-67 als kontinuierlicher Marker der Proliferationsrate eines Tumors zu verstehen ist. Wahrscheinlich muss Ki-67 auch im Kontext von Subgruppen des Mammakarzinoms verstanden werden (z. B. Hormonrezeptorpositive versus –negative Tumoren), die unterschiedlich proliferationsaktiv sind.

Allgemeiner Konsens ist, dass die Karzinome in solche mit geringer, intermediärer und hoher Proliferationsaktivität unterschieden werden können. Dabei gilt beim Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom in der Regel eine Ki-67-Positivität </=10% als niedrig. Gemäß der Metaanalyse von Petrelli et al. [481] ist der Grenzwert mit der höchsten prognostischen Signifikanz bislang noch nicht bekannt. Allerdings konnte anhand der Auswertung von 25 Studien, die hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Grenzwert und Überleben informativ waren, gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben bei einer Ki-67-Positivität >/= 25% signifikant geringer war als bei einer Ki-67-Positivität < 25% (HR=2,05; 95% CI 1,66-2,53, p<0,00001). Diese Schlussfolgerung der Meta-Analyse bildet die Grundlage für die offene Empfehlung der S3-Leitliniengruppe, dass bei einer Ki-67-Positivität >/= 25% von einem erhöhten Risiko ausgegangen werden kann. Diese wird auch durch die multizentrischen Daten aus einem der deutschen klinischen Krebsregister gestützt [491]. Im intermediären Bereich von mehr als 10% bis 25% ist Ki-67 für Therapie-Entscheidungen in der täglichen Praxis nicht sicher zu verwenden.

Ein weiterer Kritikpunkt an Ki-67 als Prognosemarker ist die mangelnde Reproduzierbarkeit zwischen Labors und Untersuchern [482].

Die internationale Arbeitsgruppe zum Ki-67 beim Mammakarzinom sowie weitere Arbeitsgruppen haben daher eine Reihe von Untersuchungen und Ringversuchen zur Verbesserung der analytischen Validität von Ki-67 durchgeführt, aus denen sich Schlussfolgerungen für eine standardisierte Auswertung ableiten lassen (siehe Abschnitt 4.5.3 Auswertung Ki-67). Es ist auch anzunehmen, dass sich die Variabilität der Bestimmung im Laufe der Jahre durch zunehmende Automatisierung der Immunhistochemie, Training und Teilnahme an Ringversuchen verbessert hat. Die Daten für die bereits erwähnte Studie eines klinischen Krebsregisters wurden multizentrisch in verschiedenen Pathologien erhoben [491] und belegen die prognostische Relevanz von Ki-67.

Auch bei Hormonrezeptor-negativen Tumoren kann Ki-67 sinnvolle Informationen über die Proliferationsrate liefern.

4.5.4.3. Intrinsische Subtypen

Durch die Analyse von Genexpressionsprofilen wurden molekulare Subtypen des Mammakarzinoms identifiziert, die sich in ihrem klinischen Verlauf und Therapieansprechen signifikant unterscheiden: Luminal A und Luminal B, HER2-positiv, Basal-ähnlich [517, 518]. Weil die hierfür erforderlichen Array-Analysen in der täglichen Diagnostik nicht realisierbar sind, wurde der kommerziell verfügbare PAM50-Genexpressionstest entwickelt, der diese intrinsischen Subtypen in der klinischen Diagnostik zuverlässig nachweisen kann und eine prognostische Signifikanz besitzt [519]. Alternativ wurde eine vereinfachte Klassifikation vorgeschlagen, in der die Tumoren anhand eines immunhistochemischen Algorithmus unterschieden werden [520-522]:

- Luminal A: ER- und/oder PgR-positiv und HER2-negativ und Ki-67 niedrig
- Luminal B:
  - HER2-negativ: ER- und/oder PgR-positiv und HER2-negativ und Ki-67 hoch
  - HER2-positiv: ER- und/oder PgR-positiv und HER2-positiv und Ki-67 hoch oder niedrig
- HER2-positiv: ER- und PgR-negativ und HER2-positiv
- triple-negativ: ER-, PgR- und HER2-negativ.

Diese Stratifizierung der Mammakarzinome bietet sich als biologisches Modell für therapeutische Strategien an. Dementsprechend orientierten sich die letzten St. Gallen-Konsensus-Empfehlungen an diesem biologischen Modell [467, 468, 523, 524]: Bei einem Tumor des Typs Luminal A wird eine alleinige endokrine Therapie für erforderlich gehalten, während bei den übrigen Subtypen in der Mehrzahl der Fälle eine Chemotherapie empfohlen wird, bei HER2-positiver Erkrankung ergänzt durch eine Anti-HER2-Therapie. Allerdings ist bei der Übertragung der molekular definierten Subtypen in immunhistochemische Kategorien zu bedenken, dass diese nicht deckungsgleich sind. So sind mit 79% die meisten, aber nicht alle triple-negativen Tumoren auch basal-like und andererseits sind 31% der basal-like Tumoren nicht triple-negativ [525]. Die Indikation zur Chemotherapie bei ER-/PgR-positiven Tumoren respektive die Unterscheidung von Luminal A und Luminal B HER2-negativ hängt in der vorgeschlagenen immunhistologischen Klassifikation ausschließlich vom Ki-67-Proliferationsindex ab. Dabei ist die Frage nach dem optimalen Grenzwert für Ki-67, um Luminal A und B zu differenzieren, nicht beantwortet (siehe hierzu auch Abschnitt Ki-67). Bei der Stratifizierung der luminalen Tumoren für die Behandlungsplanung ist außerdem zu berücksichtigen, dass ihr führendes Merkmal die ER-Expression ist. Der PgR-Status kann hilfreiche Zusatzinformationen liefern, vor allem dann, wenn eine hohe Positivität vorliegt. Wird der ER hoch exprimiert und ist der Ki-67-PI niedrig, bekräftigt die starke PgR-Expression, dass ein Tumor des Typs Luminal-A vorliegt. Eine niedrige PgR-Expression (1-9% positive Tumorzellkerne) reicht bei ER-negativen Tumoren nicht aus, diese in die Gruppe der luminalen Tumoren einzuordnen. Sie sind ebenso wie Tumoren mit niedriger ER-Positivität biologisch eher den ER-/PgR-negativen bzw. triple-negativen Mammakarzinomen zuzurechnen (vgl. auch Abschnitt 4.5.3: Interpretation des Hormonrezeptorstatus). Zwischenzeitlich werden auch weitere Faktoren in Betracht gezogen, um die luminalen Tumoren zur Behandlungsplanung zu stratifizieren. Hierzu zählt neben dem Ausmaß der ER-/PgR-Positivität das Grading und die Risikostratifizierung anhand von Genexpressionprofilen (Multigentests) [467, 468, 523]. Allerdings fehlt auch zu den meisten dieser Parameter eine prospektive Validierung der Trennschärfe. Für klinische Entscheidungen im Grenzbereich können die Risikogruppen der im folgenden Abschnitt beschriebenen Genexpressionstests hilfreich sein.

4.5.4.4. Multigentests

Es ist unstrittig, dass Patientinnen mit einem Mammakarzinom insgesamt von einer adjuvanten medikamentösen Tumortherapie profitieren [526]. Eine Chemotherapie kann über die akuten Toxizitäten (z. B. Nausea, Emesis, Alopezie) hinaus auch eine nicht unbeträchtliche Rate an unerwünschten Nebenwirkungen haben, die potentiell langfristig lebensqualitätseinschränkend (z. B. Amenorrhoe, Fatigue, sensorische Polyneuropathie, „Chemobrain") oder sogar lebensbedrohlich (z. B. Herzinsuffizienz, sekundäre Leukämien) sind [527-531]. Daher kommt einer möglichst akkuraten Risikoeinschätzung eine entscheidende Rolle zu. Neben den klassischen klinisch-pathologischen Prognosefaktoren spielen Multigentests eine zunehmend wichtige Rolle. Die Risikoeinschätzung ist von großer Bedeutung, da Patientinnen mit einem geringen absoluten Risiko nur einen geringen absoluten Nutzen von eine adjuvanten Chemotherapie haben [526]. Aus diesem Grund ist es entscheidend, dass prädiktive Biomarker im Allgemeinen und Multigentests beim Mammakarzinom im Besonderen nach klaren und stringenten Kriterien der Evidenz beurteilt werden [532].

Unterschiedliche kommerziell erhältliche Multigentests beim Mammakarzinom

Diese Zusammenstellung umfasst einige der am häufigsten in Deutschland eingesetzten Genexpressionstests (EndoPredict®, MammaPrint®, Oncotype DX®, Prosigna®), sie erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Drei dieser Multigentests wurden ausgedehnt prospektiv-retrospektiv beim frühen hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom untersucht. Sowohl EndoPredict® (EP) [533-536] als auch Oncotype DX® [537-541] und Prosigna® (PAM50) [542-545] konnten in diesen Untersuchungen durchgehend zeigen, dass sie Patientinnen in einer Niedrigrisikogruppe mit einem 10-Jahres-Fernmetastasenrisiko unter 10% bei rein endokriner Therapie und Verzicht auf adjuvante Chemotherapie identifizieren konnten. In der multivariaten Analyse zeigte sich die prognostische Bedeutung unabhängig von klassischen klinisch-pathologischen Faktoren wie Alter, Tumorgröße, Nodalstatus [104].

Sowohl für Oncotype DX® als auch für MammaPrint® liegt zwischenzeitlich auch prospektive Evidenz vor. In der prospektiv-randomisierten PlanB Studie konnten Gluz und Mitarbeiter zeigen, dass Patientinnen mit einem niedrigen Recurrence Score (RS) ≤11 mit rein endokriner Therapie auch ohne adjuvante Chemotherapie ein exzellentes 3-Jahres-erkrankungsfreies Überleben von 98% hatten [489]. Das sehr gute Überleben von Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen und nodal-negativen Tumoren mit einem niedrigen RS (<11) unter rein endokriner Therapie wurde ebenfalls im Rahmen der prospektiv randomisierten TAILORx-Studie gezeigt [511]. Patientinnen, die als low-risk mit einem RS <11 eingestuft worden waren, hatten ein erkrankungsfreies 5-Jahres-Überleben von 93,8% und ein Gesamtüberleben von 98% unter rein endokriner Therapie. In der prospektiven MINDACT Studie wurde MammaPrint® mit klinisch-pathologischen Kriterien (AdjuvantOnline®) verglichen [510]. 32% hatten diskordante Ergebnisse zwischen genomischer (G) und klinisch-pathologischer (C) Risikoeinteilung. C high-risk / G low-risk-Patientinnen hatten ein erkrankungsfreies Überleben von 90,3%, wenn sie zur genomischen Risikoeinteilung randomisiert wurden und dementsprechend keine Chemotherapie erhielten. In der Chemotherapiegruppe wurde für die Patientinnen eine Risikominderung von absolut etwa 3 Prozentpunkten beobachtet, die in der Per-Protokoll-Auswertung statistisch signifikant war (p=0,03; Hazard Ratio 0,64). Daraus ergibt sich, dass ein relevanter Effekt der Chemotherapie nicht ausgeschlossen werden kann.

Konkordanz unterschiedlicher Genexpressionstests

Im Rahmen der OPTIMA (Optimal Personalised Treatment of early breast cancer usIng Multiparameter Analysis) Prelim Machbarkeitsstudie wurden 313 Patientinnen mit einem frühen ER-positiven, HER2-negativen Mammakarziom prospektiv zwischen einer Chemotherapie gefolgt von endokriner Therapie und einer Therapie nach Risikoabschätzung mittels Oncotype DX® randomisiert [546, 547]. Im Rahmen dieser Studie wurden dann die Ergebnisse der Risikoeinschätzungen zwischen Oncotype DX®, Prosigna®, MammaPrint®, MammaTyper®, NexCourse Breast® (IHC4-AQUA) sowie die Einteilung in Subtypen mittels Blueprint®, MammaTyper® und Prosigna® miteinander verglichen. Die Übereinstimmung zwischen unterschiedlichen Tests war in Bezug auf die Risikoeinteilung (Kappa 0,33-0,60) und Bestimmung der Subtypen (Kappa 0,39-0,55) nur mäßig. Diese Ergebnisse zeigen, dass für die individuelle Patientin unterschiedliche Tests unterschiedliche Risikoeinteilungen und damit divergente Empfehlungen für oder gegen eine Chemotherapie ergeben können.

Vergleich der prognostischen Aussagekraft zwischen unterschiedlichen Multigentests

Ein Vergleich der prognostischen Aussagekraft zwischen den beiden Genexpressions-Assays Oncotype DX® und PAM50 in der TransATAC Studie zeigte, dass der mittels PAM50 bestimmte Risikoscore ROR (risk of recurrence) mehr prognostische Informationen bei ER-positiven, endokrin behandelten Patientinnen lieferte als der durch Oncotype DX® berechnete Recurrence Score (RS) [548]. Ein weiterer Vergleich unterschiedlicher Genexpressionstests (Endopredict® und PAM50) wurde retrospektiv bei 536 nodal-positiven, ER-positiven, HER2-negativen Patientinnen, die im Rahmen der randomisierten GEICAM/9906 Phase III Studie behandelt worden waren, durchgeführt [549]. Zwischen PAM50-ROR und EP zeigte sich eine Diskordanz in 20–21 %. Beide Genexpressionstests identifizierten eine Niedrigrisikogruppe ohne signifikante Unterschiede zwischen den Tests (10-Jahres-MFS: ROR-S 87%, ROR-P 89%, EP 93%). Die Hinzunahme pathologischer Parameter erreichte eine überlegene prognostische Aussagekraft (10-Jahres-MFS ROR-T 88%, ROR-PT 92%, EPclin 100%). Ein weiterer direkter Vergleich zweier Genexpressionssignaturen wurde im Rahmen der TransATAC-Studie bei 928 ER-positiven/HER2-negativen Patientinnen, die entweder mit Tamoxifen oder Anastrozol behandelt worden waren, durchgeführt [509]. EP und EPclin zeigten eine größere prognostische Aussagekraft als der RS (EP: LR-χ2=49,3; EPclin: LR-χ2=139,3; RS: LR-χ2=29,1). Dieser Effekt war besonders stark bei nodal-positiven Tumoren und späten Metastasen. Der Vergleich des RS mit dem EPclin-Score in dieser Studie ist jedoch klinisch nicht ohne weiteres interpretierbar, da die etablierten Grenzwerte des RS nicht berücksichtigt wurden.

Systematischer Review von Biomarkern durch die American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Zwischenzeitlich liegen umfangreiche Untersuchungen für zahlreiche Biomarker beim Mammakarzinom vor. Von der American Society of Clinical Oncology Clinical (ASCO) wurde 2016 eine Leitlinie für den Einsatz von Biomarkern für die adjuvante systemische Therapieentscheidung bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom und bekannten ER-/PgR- und HER2-Status publiziert [482]. Bei der Literatursuche wurden systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und randomisierte Studien herangezogen. Zur Erstellung dieser Leitlinie wurden 50 Studien aus den Jahren 2006-2014 verwendet. Eine randomisiert prospektive und 18 prospektiv-retrospektive Studien hatten den klinischen Nutzen zusätzlicher Biomarker für die Entscheidung zu einer adjuvanten systemischen Therapie evaluiert. Nach der Publikation der MINDACT-Studie wurde außerdem im Juli

2017 ein fokussiertes Update der ASCO-Biomarker-Leitlinie zum Einsatz des MammaPrint® veröffentlicht [550]. Zusammengefasst konnte für die Wahl einer speziellen Therapie keine Studie identifiziert werden. Zusätzlich zu ER, PgR und HER2 wurde eine ausreichende Evidenz für einen klinischen Nutzen der oben erwähnten Multigentests Oncotype DX®, EndoPredict®, und Prosigna® und MammaPrint® bei nodal-negativen Patientinnen mit ER/PR-positiven, HER2-negativen Karzinomen bestätigt, dabei wurde die Evidenzqualität für Oncotype DX®, Prosigna® und MammaPrint® mit „hoch" und für EndoPredict® mit „mittelgradig" bewertet. Im fokussierten Update wurde außerdem ein möglicher Nutzen des MammaPrint® bei nodal-positiven Patientinnen mit ER/PR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinomen und 1 bis 3 befallenen Lymphknoten sowie hohem klinischen Risiko (nach MINDACT-Kategorisierung) festgestellt (Evidenzqualität: hoch).

Abschlussbericht „Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom" (D14-01) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Konträr ist der Abschlussbericht des IQWiG [551]. Für diesen Bericht wurden zunächst 3 randomisierte [510, 536, 538] und 5 Prognosestudien [509, 535, 541, 544, 552] identifiziert. Für die Evidenzbewertung des IQWiG wurden allerdings keine der 5 Prognosestudien und lediglich zwei der drei randomisierten Studien berücksichtigt [510, 536]. Im Abschlussbericht wurde das Arbeitsergebnis folgendermaßen eingeordnet: „Im vorliegenden Bericht konnten lediglich Ergebnisse von 2 der 8 eingeschlossenen Studien für den vorliegenden Bericht herangezogen werden. Die Ergebnisse der verbleibenden 6 Studien wurden aufgrund des hohen Anteils nicht berücksichtigter Daten nicht für die Bewertung verwendet. Für die Beantwortung der Fragestellung war die Datenlage auf Basis der 8 eingeschlossenen Studien insgesamt nicht ausreichend."

Begründung des Empfehlungsgrades der hier vorliegenden S3-Leitlinie

Das Statement in der hier vorliegenden Leitlinie orientiert sich an der aktuellen ASCO Biomarker Guideline und einer systematischen Literaturrecherche, die im Rahmen der S3-Leitlinienaktualisierung durchgeführt wurde und den Zeitraum 2015 bis 10/2016 einschließt. Das Statement wurde nach ausgiebiger Diskussion beim Treffen der S3-Leitlinienkommission im Dezember 2016 sorgfältig formuliert und erzielte in der aktuellen Formulierung einen Konsens. Dabei wurde auch der Bericht des IQWIG zu Genexpressionstests beim Mammakarzinom, der zeitgleich veröffentlicht wurde, mitdiskutiert und bei der Entscheidung der S3 Leitlinienkommission mitberücksichtigt.

Auffallend ist, dass die ASCO-Biomarker-Guideline die Evidenz von insgesamt 19 Publikationen berücksichtigt, wohingegen für die Entscheidung des IQWiG lediglich 2 Studien herangezogen wurden. Im Abschlussbericht des IQWiG war ein wesentliches Gegenargument gegen die oben referierten und größtenteils im aktuellen systematischen Review für Biomarker der ASCO verwendeten Prognosestudien, dass weniger als zufallsbereinigt 70% der in den Studien rekrutierten Tumorproben mit den genannten Multigentests untersucht werden konnten. Hier ist kritisch anzumerken, dass sich die vom IQWiG geforderten 70% nicht aus der Literatur ableiten lassen. Da es keine plausible Evidenz für eine genaue Prozentzahl des zu untersuchenden Archivmaterials gibt, kommt es bei Prognosestudien auf eine Repräsentativität der untersuchten Patientinnen für das Studienkollektiv sowie auf eine ausreichende statistische Power an, um Unterschiede im Überleben nachweisen zu können. Beides ist in den oben aufgeführten Arbeiten, die allerdings nicht vom IQWiG berücksichtigt worden waren, gegeben. Ein weiterer Kritikpunkt des IQWiG an den prospektiv-retrospektiven Prognosestudien war, dass das 95-%-Konfidenzintervall die vom IQWiG festgelegte

Grenze des Auftretens von Metastasen von 5% nach 10 Jahren erreichten kann. Hier ist problematisch, dass nicht, wie international üblich, 10% als Grenze zwischen niedrigem und hohem Risiko akzeptiert wird.

Laut festgelegter Methodik des IQWIG wurden Testkombinationen, die sowohl molekulare, als auch klinische Faktoren zu einem gemeinsamen Score kombinieren, ausdrücklich nicht betrachtet (Abschlussbericht S. 23) [551]. Dazu gehören der EPclin, aber auch der ROR-T bzw. ROR-PT-Score. Dies erscheint problematisch, da neuere Studien mit einem direkten Vergleich der verschiedenen Testsysteme zeigen, dass die Testkombinationen gegenüber den rein molekularen Tests insbesondere bei nodal-positiven Patientinnen und späten Metastasen überlegen sind [509, 553]. Dies kann allerdings auch dahingehend interpretiert werden, dass die Testkombinationen nur durch die Hinzunahme klinischer Parameter eine ausreichende prognostische Bedeutung besitzen, wobei den klinischen Faktoren bei EPclin ein hoher Stellenwert zukommt [535]. Im klinischen Kontext ist die Betrachtung sowohl von molekularen als auch von klinischen Faktoren für eine valide Risikoeinschätzung von zentraler Bedeutung.

Ein weiterer kritisch vom IQWiG angesprochener Punkt ist die Rate von Rezidiven bzw. Todesfällen, die für die Patientinnen „akzeptabel“ scheinen, um auf eine Chemotherapie zu verzichten. Wenn Metastasen / Rezidive / Todesfälle durch das Mammakarzinom mit der höchsten Wahrscheinlichkeit vermieden werden sollen, müsste jede Patientin zusätzlich zur endokrinen Therapie mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt werden, da nur so das maximal Mögliche getan wäre. Da allerdings eine Chemotherapie, wie eingangs bereits erwähnt, eine nicht unbeträchtliche Rate an unerwünschten Nebenwirkungen haben kann, hat jede Patientin, um für sich selbst die bestmögliche Entscheidung (pro oder contra Chemotherapie) zu treffen, das Recht, bestmöglich ärztlich beraten zu werden. Auch wenn die vom IQWiG im vorliegenden Abschlussbericht [551] sorgfältig auf 212 Seiten zusammengestellten Argumente gegen Multigentests zu respektieren sind, muss aus ärztlicher Sicht gefragt werden, ob wir für unsere Beratung derzeit bessere Instrumente als Multigentests haben. Wie in den oben genannten Prognosestudien hinlänglich publiziert, haben die unterschiedlichen Genexpressionssignaturen durchgehend eine unabhängige und überlegene prognostische Bedeutung im Vergleich zu den klassischen Prognosefaktoren wie Tumorgröße, Nodalstatus, histologischer Differenzierungsgrad, Lymphangioinvasion oder Ki-67. Diese klassischen Prognosefaktoren sind das, was wir zur Beratung der Patientinnen zur Verfügung haben, wenn Multigentests nicht eingesetzt werden. Nach ausführlicher und kritischer Diskussion der Limitationen der Multigentests sowie der oben angesprochenen Pro- und Contra-Argumente hat die Leitliniengruppe deshalb in Abwägung von Nutzen und Schaden den Empfehlungsgrad 0 vergeben. Daher kann, wenn bei Frauen mit einem ER-/PgR-positiven, HER2-negativen, nodal-negativen invasiven Mammakarzinom die konventionellen Prognoseparameter einschließlich Ki-67 keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben, ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest bei der Entscheidung herangezogen werden.

Für den Einsatz von Genexpressionstests in der nodal-positiven Situation wurde das folgende Statement beim Leitlinientreffen diskutiert: „Bei Frauen mit einem ER-/PgR-positiven, HER2-negativen, nodal-positiven (1-3 befallene Lymphknoten) primären invasiven Mammakarzinom, kann ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest bei der Entscheidung gegen eine (neo-)adjuvante Chemotherapie herangezogen werden, wenn dieser ein niedriges Rückfallrisiko vorhersagt.“ Für dieses Statement fand sich allerdings keine Mehrheit, so dass es nur hier im Hintergrundtext

dargestellt wird und für die nodal-positive Situation somit keine konsentierte Empfehlung formuliert werden kann.

Wichtig ist, dass alle Experten einen dringenden Forschungsbedarf für die weitere Untersuchung und klinische Validierung von Genexpressionstests sehen. Randomisierte Therapiestudien, bei denen der Genexpressionstest dazu führt, dass die Chemotherapie gegeben oder weggelassen wird, erscheinen dabei aus ethischer Sicht dort vertretbar, wo weiterhin Unsicherheit über das beste Vorgehen besteht. Andernfalls müsste die Rekrutierung von laufenden randomisierten Studien (z. B. RxPONDER) sofort beendet werden. Leider liegen gegenwärtig noch nicht die Ergebnisse aus dem randomisierten Teil der TAILORx-Studie vor, obwohl diese schon länger angekündigt sind. Die jetzigen Ergebnisse der MINDACT-Studie lassen jedenfalls nicht erkennen, dass der Verzicht auf eine Chemotherapie bei Patientinnen mit einem niedrigen Risiko des Multigentests die eindeutig beste Empfehlung ist. Registerstudien liegen für den Oncotype DX® bereits vor und belegen die prognostische Bedeutung des Multigentests, auch im Kontext der adjuvanten Chemotherapie, in der nodal-negativen und in der nodal-positiven Situation [549-551].

Prädiktion adjuvanter systemischer Therapien

4.80.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Zur Einschätzung der voraussichtlichen Wirkung adjuvanter systemischer Therapien (Prädiktion) soll der Östrogen-/Progesteronrezeptorstatus für eine endokrine Systemtherapie erhoben werden.
Level of Evidence **1a**	Quellen: [417, 554, 555]
	Starker Konsens

4.81.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Zur Einschätzung der voraussichtlichen Wirkung adjuvanter systemischer Therapien (Prädiktion) soll der HER2-Status für eine zielgerichtete Anti-HER2-Therapie erhoben werden.
Level of Evidence **1b**	Quellen: [422, 461-463]
	Starker Konsens

4.82.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Zur Einschätzung der voraussichtlichen Wirkung adjuvanter systemischer Therapien (Prädiktion) soll der Menopausenstatus für den Einsatz einer antiöstrogenen Therapie erhoben werden.
Level of Evidence **1c**	Quellen: [556]
	Starker Konsens

Die Empfehlungen der prädiktiven Faktoren für die endokrine und Anti-HER2-Therapie orientieren sich an internationalen Evidenz-basierten Leitlinien [417, 422, 461, 462] sowie den Ergebnissen von systematischen Literaturrecherchen und Metaanalysen [463, 555, 556].

Der Menopausenstatus ist für alle endokrinen Therapien prädiktiv (vgl. Kapitel 4.7.2).

Prädiktive Faktoren im Rahmen einer neoadjuvanten Systemtherapie

4.83.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Verschiedene prädiktive Faktoren besitzen einen signifikanten Vorhersagewert für das Eintreten einer pathologischen Komplettremission (pCR). Im Vorfeld einer neoadjuvanten Systemtherapie sollen erhoben werden: • Alter • cT* • cN* • histologischer Typ • histologisches Grading • ER- und PgR-Status • HER2-Status *Klinische Parameter
Level of Evidence **1a**	Quellen: [557, 558]
	Starker Konsens

Das Ansprechen des Tumors auf eine neoadjuvante Systemtherapie gibt Hinweise auf die Prognose der Erkrankung. Die pCR, definiert als das Fehlen invasiver Tumorresiduen in Mamma und Lymphknoten [559], korreliert mit dem Überleben der Patientinnen [560]. Allerdings gilt der enge Zusammenhang zwischen pCR und Verlauf offensichtlich nicht

für alle Subtypen in gleicher Weise [559-561]. Nur bei triple-negativen und HER2-positiven Mammakarzinomen wird die pCR derzeit als Surrogatmarker für den Benefit einer Chemotherapie bzw. Anti-HER2-Therapie anerkannt [559].

Gemäß den gepoolten Daten aus 7 deutschen neoadjuvanten Studien, die 3332 Patientinnen einschließen [558], sowie den Ergebnissen einer Metaanalyse, die 11.695 Patientinnen aus 30 Studien einschließt [557], sind pCR-Rate und Subtyp signifikant assoziiert. Die höchsten pCR-Raten werden bei triple-negativen und HER2+/HR– Subtypen erreicht. Bei Patientinnen mit einem positiven HER2-Status wird durch eine zusätzliche neoadjuvante Anti-HER2- Behandlung die pCR-Rate noch weiter gesteigert.

Daneben besteht noch ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter, prätherapeutischer Tumorgröße und Nodalstatus sowie histologischem Tumortyp und Differenzierungsgrad mit der pCR [558].

Weitere Faktoren sind derzeit in Diskussion, ein höheres Ansprechen einer neoadjuvanten Systemtherapie vorherzusagen. Hierzu zählen insbesondere:

- Ki-67-Proliferationsindex
- Tumorinfiltrierende Lymphozyten (TILs)

Anhand der Bestimmung des Ki-67-Proliferationsindex an 1166 Stanzbiopsien der GeparTrio-Studie wurde gezeigt, dass Ki-67 ein signifikanter prädiktiver Marker für das Ansprechen einer neoadjuvanten Chemotherapie ist [562]. Allerdings hat die Diskussion über die Ergebnisse der Studie auch verdeutlicht, dass die Definition eines einheitlichen Grenzwertes zur Vorhersage des Therapieeffektes schwierig ist [563, 564]. Ki-67 zeigte einen signifikanten, prädiktiven und prognostischen Wert über eine weite Spannbreite von Cut-offs, sodass eine Optimierung des Grenzwertes auf der Basis von Studiendaten problematisch sein dürfte. Vielmehr ist anzunehmen, dass die Höhe des optimalen Grenzwertes Kontext-abhängig ist, das heißt von der Zusammensetzung des Untersuchungskollektivs, den molekularen Tumortypen und den Therapeutika beeinflusst wird. Die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie wird vor allem durch den Hormonrezeptor- und HER2-Status gesteuert. Triple-negative und HER2-positive Karzinome werden in der Regel neoadjuvant behandelt. In dieser Situation ist der Ki-67-Wert nicht mehr unbedingt relevant. Daher hat sich die S3-Leitliniengruppe mehrheitlich gegen eine Empfehlung von Ki-67 als prädiktiver Faktor für das Ansprechen einer neoadjuvanten Systemtherapie entschieden.

Tumor-infiltrierende Lymphozyten (TILS) können als immunologischer Biomarker verstanden werden. In den letzten Jahren wurden zunehmend Studien publiziert, die zeigen, dass der Quantifizierung der TILs insbesondere bei HER2-positiven und triple-negativen Mammakarzinomen ein prognostischer und prädiktiver Stellenwert zukommt [565-567]. Eine Metaanalyse, die 13.100 Patienten aus 23 Studien einschloss, kam zu dem Ergebnis, dass eine erhöhte Anzahl von TILs das Erreichen einer pCR vorhersagt und mit einer verbesserten Überlebensrate einhergeht [567]. Allerdings kommen in den Studien verschiedene Methoden zum Nachweis der TILs zum Einsatz (HE-Färbung; Immunhistochemie: CD45, CD3, CD8) [567, 568]. Auch das Vorgehen bei der Auswertung und die Höhe des Cut-offs sind unterschiedlich [567, 568], sodass sich aus den bislang vorliegenden Studiendaten aus Sicht der S3-Leitliniengruppe noch keine Empfehlung für diesen Parameter ableiten lässt.

4.5.5. Perkutane Biopsien im Rahmen der interventionellen Diagnostik

Heutzutage verfügbare Methoden für die interventionelle Diagnostik:

- Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie (z. B. 14 Gauge)
- Vakuumbiopsie (z. B. 11 Gauge oder 8 Gauge)

4.5.5.1. Perkutane Biopsie (Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie)

Indikationen: Diagnosesicherung zur Therapieplanung, Abklärung unklarer und malignitätsverdächtiger Befunde.

4.5.5.1.1. Makroskopische Bearbeitung

Beschreibung:

- Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie: Anzahl und (Gesamt-)Länge der Stanzzylinder/-anteile;
- Vakuumbiopsie: Anzahl der Stanzzylinder/-anteile; ggf. weitere Beschreibung (Farbe, Konsistenz)

Gewebseinbettung:

- vollständige Einbettung der übersandten Gewebeproben

4.5.5.1.2. Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung

Bearbeitung:

- Schnittstufen (vgl. Statement 4.34.; H&E; bei Bedarf Zusatzuntersuchungen)
- spezielle Zusatzuntersuchungen bei Nachweis eines invasiven Karzinoms (Hormonrezeptoren; HER2, Ki-67)

Schnittstufen bei perkutanen Biopsien

4.84.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Von Gewebezylindern, die zur Abklärung von Kalzifikationen entnommen wurden, sollten mindestens 3 HE-Schnittstufen angefertigt und untersucht werden. Bei Gewebezylindern, die zur Abklärung von Herdbefunden entnommen wurden, kann eine HE-Schnittstufe ausreichen. Weitere Schnittstufen können bei fehlendem Korrelat zum klinisch-radiologischen Befund oder zur Klärung der Diagnose notwendig sein.
	Starker Konsens

Die diagnostische Zuverlässigkeit an den Stanz- und Vakuumbiospien wird insbesondere bei Vorliegen von Mikrokalzifikationen durch das Anfertigen von Schnittstufen verbessert [569]. Dies hängt auch mit dem Durchmesser der Zylinder zusammen, der bei Biopsien aus Mikrokalk-assoziierten Läsionen meist größer ist, da hier vermehrt Vakuumbiopsien eingesetzt werden. Durch die Ergänzung von 2 Schnittstufen an einem Kollektiv aus 40 Stanz- und 63 Vakuumbiopsien änderte sich die diagnostische Kategorie in 13% der Biopsien aus Läsionen mit Mikrokalk. Dagegen führte die Ergänzung der

Schnittstufen an 266 Stanz- und 6 Vakuumbiopsien nur bei 1,5% der Biopsien aus anderen Läsionen zu einer Änderung der diagnostischen Kategorie.

Begutachtung:

- Dokumentiert werden die Angaben wie unter Abschnitt 4.5.2.3, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Anhang 11.3: Abbildung 9 - Formblatt 2A).

Im Rahmen von Stanzbiopsien ist die Verlagerung von benignen oder malignen Epithelzellverbänden in das Stroma und/oder die Gefäße möglich; im Einzelfall kann die Abgrenzung von echter Stroma- und/oder Gefäßinvasion schwierig sein.

Ggf. auf Notwendigkeit einer weiteren bioptischen Abklärung hinweisen bei

- fehlendem morphologischen Korrelat für den Befund der Bildgebung,
- fraglicher Dignität der festgestellten Läsion (z. B. Feststellung einer atypischen duktalen Hyperplasie (ADH) oder einer fibroepithelialen Neoplasie, bei der eine sichere Abgrenzung zwischen Fibroadenom und Phylloides-Tumor nicht möglich ist).

Zusätzlich erfolgt im Rahmen des Mammographiescreenings eine Klassifikation der pathomorphologischen Befunde an den Stanz- und Vakuumbiopsien in die 5 Kategorien der B-Klassifikation (B1-B5) [416, 421]. Die Zuordnung der Kategorien wird auch an Stanz- und Vakuumbiopsien symptomatischer Befunde außerhalb des Mammographiescreenings empfohlen [421].

Tabelle 8: B-Klassifikation für Stanz- und Vakuumbiopsien [416, 420]

B1	Normalgewebe oder nicht verwertbares Material • *Ungenügendes/nicht verwertbares Material, z. B. nur Koagel* • *Normalbefund mit oder ohne Drüsengewebe* ○ Nur Fettgewebe (Ausnahme: Lipom – B2) oder nur Stroma ○ Ohne weitere Auffälligkeiten (Ausnahme: Hamartom – B2) ○ Regressive Veränderungen / Involution ○ Minimale Mastopathie / Fibrose / apokrine Metaplasie, auch mit nicht signifikantem Mikrokalk ○ Laktationsveränderungen (Ausnahme: Laktierendes Adenom – B2)
B2	Benigne Läsionen • *Herdbefund:* ○ Fibroadenom, tubuläres Adenom ○ Fibrozystische Veränderungen, Adenose, Duktektasie ○ Mammäres Hamartom ○ Vollständig erfasstes kleines Milchgangspapillom/Mikropapillom ○ Pseudoangiomatöse Stromahyperplasie (PASH) ○ Mastitis, Abszess ○ Fettgewebsnekrose ○ Myofibroblastom • *Radiologisch relevanter Mikrokalk:* ○ Fibrös-zystische Mastopathie/(papilläre) apokrine Metaplasie ○ Adenose mit/ohne Kolumnarzellmetaplasie/-hyperplasie ○ Verkalkte Fettgewebsnekrose

B3	**Benigne Läsionen mit unsicherem biologischen Potenzial**
	• *Läsionen mit erhöhtem Risiko eines assoziierten DCIS oder invasiven Karzinoms:*
	  ○ Atypische duktale Hyperplasie (ADH) bzw. atypische Epithelproliferation vom duktalen Typ (in Abhängigkeit von der Ausdehnung ggf. B4)
	  ○ Flache epitheliale Atypie (FEA)
	  ○ Klassische lobuläre Neoplasie (LN; ALH und LCIS)
	  ○ Atypische apokrine Adenose
	• *Potentiell heterogene Läsionen mit Risiko eines unvollständigen Samplings:*
	  ○ Zellreiche fibroepitheliale Läsion oder Phylloidestumor ohne Malignitätsverdacht
	  ○ Intraduktales Papillom ohne/mit Atypien, nicht sicher vollständig entfernt (bei Atypien in Abhängigkeit von der Ausdehnung ggf. B4)
	  ○ Radiäre Narbe bzw. komplexe sklerosierende Läsion (Ausnahme: wenn radiäre Narbe nicht Ursache der radiologischen Veränderung: B2)
	  ○ Hämangiom
	  ○ atypische vaskuläre Läsion
	• *Seltene Veränderungen:*
	  ○ Adenomyoepitheliom
	  ○ Mikroglanduläre Adenose
	  ○ Mukozelenartige Läsion
	  ○ Noduläre Fasziitis
	  ○ Fibromatose vom Desmoidtyp
	  ○ Unklare Spindelzellläsion

B4	**Malignitätsverdächtig**
	  ○ Atypische intraduktale Epithelproliferation in Abhängigkeit von Ausdehnung und Grad der Atypien
	  ○ Nicht zu entscheiden, ob lobuläre Neoplasie (LN) oder Low-grade-DCIS
	  ○ Zu wenige verdächtige Zellen für definitive Karzinomdiagnose
	  ○ Karzinomverdacht, aber hochgradige Fixationsartefakte oder Quetschartefakte

B5	**Malignom**
	• *B5a: In-situ-Karzinom*
	  ○ Duktales Carcinoma in situ (DCIS)
	  ○ Klassische LN/LCIS mit Komedotyp-Nekrosen und pleomorphe(s) LN/LCIS
	  ○ M. Paget der Mamille ohne Invasion
	  ○ Maligne, nichtinvasive papilläre Läsion (gekapseltes papilläres Karzinom, solid-papilläres Karzinom)
	• *B5b: Invasives Karzinom*
	  ○ Mikroinvasives Karzinom
	  ○ Invasives Karzinom (kein spezieller Typ, NST, oder spezielle Typen)
	• *B5c: Nicht zu entscheiden, ob invasiv oder in situ*
	• *B5d: Malignom anderer Histogenese oder Metastase*
	  ○ Maligner Phylloidestumor
	  ○ Malignes Lymphom
	  ○ Sarkom (z. B. Angiosarkom)
	  ○ Intramammäre Metastase eines andernorts gelegenen Primärtumors

4.5.5.2. Feinnadelpunktion/Aspirationszytologie (FNAC)

Wird in Deutschland nicht zur Diagnosesicherung bei Mammakarzinom-Verdacht empfohlen, u. a., weil eine sichere Unterscheidung zwischen nichtinvasiven und invasiven Veränderungen nicht möglich ist. Einsatzgebiete sind lediglich die Abklärung von Zysten oder suspekten Lymphknoten.

4.5.6. Exzisionsbiopsien

Grundsätzlich Umgang mit allen Formen von Exzisionsbiopsien wie bei einem brusterhaltenden operativen Vorgehen (mögliche Ausnahme: diagnostische Exzision).

Formen der Exzisionsbiopsie:

- Offene Biopsien/diagnostische Exzisate
- Tumorektomien/Lumpektomien/Segmentresektionen

(bei nicht tastbaren Befunden nach präoperativer Lokalisation mittels Markierungsdraht)

4.5.6.1. Makroskopische Bearbeitung

Beschreibung:

- Gesamte eingegangene Gewebeprobe:
  - Größe (3 Dimensionen) und Gewicht
  - Eingeschnitten/nicht eingeschnitten
  - Größe und Beschaffenheit anhängender Hautanteile
  - Markierung zur topographischen Orientierung der Gewebeprobe (wenn vom Operateur vorgenommen)
  - ggf. Lokalisation eines Markierungsdrahtes
- Palpabler Tumor:
  - Größe (3 Dimensionen)
  - Schnittfläche: Begrenzung (scharf/unscharf), Konsistenz, Farbe
  - Ggf. Korrelation zu Markierungsdraht/Präparat-Radiographie
  - Minimaler Abstand zum Resektionsrand (in mm) unter Berücksichtigung der Topographie
  - Weitere auffällige Befunde

Präparation:

- Markierung der Oberfläche des Präparates mit Tusche, Latex oder anderem geeignetem Material zur Beurteilung der Schnittränder
- Lamellieren des Präparates durch Parallelschnitte senkrecht zur Längsachse des Präparates (Lamellendicke ca. 5 mm) von einem Ende des Präparates zum anderen; bei entsprechender topographischer Markierung ggf. nach der Mamille orientiert

Gewebeentnahmen dienen Aussagen zu:

- nicht tastbarem Befund oder tastbarem Tumor (s. u.)
- Resektionsrändern
- weiteren Veränderungen/umgebendem Gewebe

- speziellen Fragestellungen (Zusatzuntersuchungen)

Anmerkung:

Die Zahl der Gewebeblöcke ist abhängig von Größe und Art des eingesandten Materials, Anzahl und Größe der mammographisch und/oder palpatorisch auffälligen Läsionen sowie dem zugrunde liegenden Prozess (z. B. makroskopisch klar erkennbares Karzinom versus nicht abgrenzbares DCIS).

Nicht tastbarer Befund:

Notwendig ist die Einbettung des gesamten mammographisch auffälligen Herdes zur exakten Identifikation der lokalisierten und markierten Veränderung sowie der Resektionsränder und von verdichtetem Gewebe außerhalb des radiologisch auffälligen Bezirkes (insbesondere Low-grade-DCIS können sehr viel ausgedehnter sein als der radiologisch auffällige Mikrokalk vermuten lässt). Die Gewebeentnahmen erfolgen systematisch und orientiert, um ggf. Größe und Topographie der Läsion mit Beziehung zu Resektionsrändern zu rekonstruieren; Möglichkeiten hierzu:

- Systematisches Auflegen von Präparatescheiben nach dem Lamellieren auf eine Folie und Anfertigung einer Präparat-Radiographie oder einer Fotokopie. Bei radiologisch auffälligem Mikrokalk ermöglicht die Präparat-Radiographie der Gewebslamellen die gezielte Entnahme und mikroskopische Untersuchung zur exakten histologisch-radiologischen Korrelation. Eintrag der Gewebeentnahmen mit den entsprechenden Blockbezeichnungen auf der Radiographie oder Fotokopie.
- Verwendung vorgefertigter Skizzen zur Notierung der Entnahmen mit Blockbezeichnung (vgl. Abbildung 2).

Tastbarer Tumor:

- Größe des Tumors für den Umfang der Einbettung wesentlich:
  - Kleine Tumoren bis etwa 1 cm Durchmesser: Einbettung in toto
  - Größere Tumoren: Mindestens 3 Tumorblöcke bzw. ein kompletter Tumorquerschnitt wünschenswert
  - Zur repräsentativen Erfassung sehr großer Tumoren empfiehlt sich die Entnahme von mindestens einem Gewebeblock pro cm Maximaldurchmesser. Nach Möglichkeit Erfassung des Tumorrandes mit dem nächstgelegenen Exzisionsrand in mindestens einem Block.
- Stets auch Untersuchung von umgebendem, tumorfrei erscheinendem fibrösen Gewebe

Bearbeitung bei Vorliegen eines DCIS:

- Ziele: Bestimmung der Größe, Beurteilung der Resektionsränder, Ausschluss eines invasiven Wachstums
- Gewebeentnahmen: Vorgehen abhängig von Läsion (nicht tastbar oder tastbar; s. o.)

Die mammographische Größenbestimmung alleine ist unzuverlässig. In etwa 30 % der Fälle, die brusterhaltend operiert werden, wird die Größe in der Mammographie unterschätzt, sodass Nachresektionen notwendig sind [570]. Deshalb ist bei brusterhaltender Therapie eine vollständige, sequenzielle histopathologische

Einbettung des Operationspräparates unter Beachtung der topographischen Orientierung zu empfehlen. Auch große DCIS sollten vollständig eingebettet werden, da gerade sie Herde einer Mikroinvasion enthalten können [571].

Operationspräparate nach neoadjuvanter Therapie:

- Die Bearbeitung der Operationspräparate erfolgt im Wesentlichen in Analogie zu dem Vorgehen bei primärer operativer Therapie.
- Die therapiebedingte Ausdünnung des Tumors kann allerdings die makroskopische Identifikation residualer Tumorherde erschweren und macht häufig die Einbettung von mehr Gewebeproben erforderlich.

4.5.6.2. Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung

Bearbeitung:

- Bei Nachweis eines invasiven Karzinoms: spezielle Zusatzuntersuchungen (Hormonrezeptoren, HER2, Ki-67), falls nicht bereits an prätherapeutischer Stanzbiopsie erfolgt

Begutachtung:

- Dokumentiert werden die Angaben wie unter Abschnitt 4.5.2.3, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Anhang 11.3: Abbildung 10 - Formblatt 2B).

Abbildung 2: Skizzierung der Gewebeentnahmen

Orientierung des Präparates angeben (siehe*) !

Entnahmelokalisation: Mamma ∅ re ∅ li

*z.B. kranial

*z.B. lateral

D2

D1

Durchmesser 1 (D1) = _____ mm/cm

Durchmesser 2 (D2) = _____ mm/cm

Durchmesser 3 (3. Dim.) = _____ mm/cm

Anzahl der Scheiben: _____

Nummerierung der Scheiben ausgehend vom linken Rand der obigen Skizze.

Angabe der Orientierung der Scheiben (wie oben, siehe*)

Einzeichnen der Materialentnahme (Angabe der Blockbezeichnung):

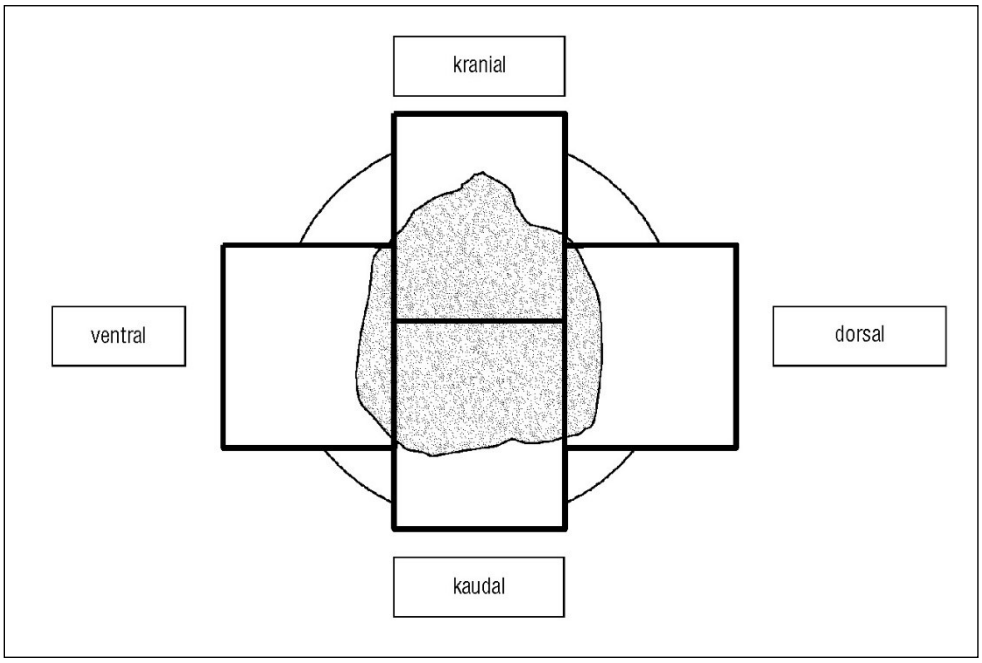
*z.B. ventral

*z.B. dorsal

1 2 3 4 5

6 7 8 9 10

Abbildung 3 : Gewebeentnahmen bei einem palpablen Herdbefund



4.5.7. Mastektomiepräparate

Eine Mastektomie erfolgt in der Regel nach Sicherung eines Karzinoms durch interventionelle Diagnostik oder Exzisionsbiopsie. Sie führt zur endgültigen Tumorklassifikation und Bestimmung des Differenzierungsgrades mit Festlegung der Tumorausdehnung; ggf. Identifikation weiterer Veränderungen.

Um eine rasche Fixation des Gewebes zu erreichen, empfiehlt sich die Übersendung des Präparates an den Pathologen unmittelbar nach der OP, um durch das Lamellieren der Präparate die Gewebekonservierung zu beschleunigen.

Formen der Mastektomie sind die einfache Mastektomie, „skin-sparing“-Mastektomie, modifiziert radikale Mastektomie nach Patey, radikale Mastektomie nach Rotter-Halstedt oder erweiterte Mastektomie.

4.5.7.1. Makroskopische Bearbeitung

Beschreibung:

- Mastektomiepräparat:
  - Größe (3 Dimensionen) und Gewicht
  - anhängende Gewebe (z. B. intakte Pektoralisfaszie, Pektoralismuskulatur, axilläres Fettgewebe)
  - Größe und Beschaffenheit der anhängenden Hautspindel, Lokalisation der Mamille (z. B. zentral, exzentrisch)
  - Orientierung der Gewebeprobe (wenn vom Operateur vorgenommen)
  - Lokalisation einer Vorbiopsie/-exzision oder eines Tumors (Quadrant, Bezug zu den Resektionsrändern)
- Tumor:
  - Größe (3 Dimensionen)

  - Schnittfläche: Begrenzung (scharf/unscharf), Konsistenz, Farbe
  - Bezug zum Resektionsrand
- weitere auffällige Befunde (z. B. Prothesenkapsel, fibrozystische Veränderungen)

Präparation:

- ggf. Färbung des Präparaterandes mit Tusche oder Pigmenten zur Identifikation des Resektionsrandes
- Lamellieren des Präparates von lateral nach medial in parallelen Scheiben von 5–10 mm Dicke, wobei Lamellen mit Haut in Verbindung bleiben

Gewebeentnahmen dienen Aussagen zu:

- Mamille/submamillärem Gewebe
- Tumor (Zahl der Paraffin-Blöcke je nach Größe)
- Vorbiopsie-/Exzisionshöhlenrand (insgesamt 3–4 Gewebeproben)
- Resektionsrändern
- weiteren Veränderungen
- zusätzlichem Brustdrüsengewebe aus den 4 Quadranten (mind. je 1 Block)
- speziellen Fragestellungen/Zusatzuntersuchungen

Wenn die Mastektomie wegen eines DCIS erfolgte oder radiologisch ausgedehnte Mikroverkalkungen vorlagen, kann eine Präparat-Radiographie der Gewebelamellen hilfreich sein, um die Veränderungen genau zu lokalisieren und eine gezielte Entnahme zur Bestimmung der Ausdehnung und des Bezuges zu den Resektionsrändern vornehmen zu können.

4.5.7.2. Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung

Dokumentiert werden die Angaben wie unter Abschnitt 4.5.2.3, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Anhang 11.3: Abbildung 10 - Formblatt 2B).

4.5.8. Lymphknoten

4.85.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Der Lymphknotenstatus wird anhand der histologischen Untersuchung aller entfernten Lymphknoten erhoben. Es sollen dabei obligat angegeben werden: Zahl entfernter und befallener Lymphknoten, Ausdehnung der größten Tumorabsiedelung, Kapseldurchbruch, pN-Kategorie (nach TNM-Klassifikation, 8. Auflage UICC 2017). Ziel der Aufarbeitung ist die Erfassung aller Makrometastasen (> 2,0 mm).
	Starker Konsens

Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB):

- Entfernung des sog. Wächterlymphknotens (Farbstoff- und/oder Radionuklid-Markierung).
- Heutzutage übliches primäres Verfahren zur Bestimmung des Nodalstatus. Voraussetzung ist die Beachtung der empfohlenen Qualitätskriterien [572].
- Minimales Ziel der histologischen Untersuchung ist die Entdeckung aller Makrometastasen (> 2 mm) [423, 572]. Wünschenswert, aber nicht obligat, ist außerdem die Identifikation von Mikrometastasen (> 0,2 mm und/oder mehr als 200 Tumorzellen, aber nicht größer als 2 mm). Beim Vorliegen von Mikrometastasen ist in ca. 20 % mit dem Befall weiterer Lymphknoten zu rechnen [573], bei einer Größe von > 1 mm sogar in ca. 30 % der Fälle [574]. Die histologische Untersuchung der SLN zielt nicht auf die Entdeckung isolierter Tumorzellen (ITC) ab. Werden ITCs nachgewiesen, ist auf ihre korrekte Klassifikation (s. unten) zu achten.

Axilläre Lymphadenektomie:

- Heutzutage nur noch in Ausnahmefällen primäres operatives Verfahren zur Bestimmung des Lymphknotenstatus. Meist zur Komplettierung bei befallenen SLN.
- Ziel der histologischen Untersuchung ist die Entdeckung aller Makrometastasen (> 2 mm).

4.5.8.1. Makroskopische Bearbeitung

Beschreibung:

- Größe (3 Dimensionen) und Gewicht der gesamten Gewebeprobe (bei axillärem Lymphknotendissektat)
- Orientierung (wenn markiert)
- Anzahl der Lymphknoten
- Dimension des größten Lymphknotens

Präparation:

- Sorgfältige Untersuchung des Fettgewebes auf Lymphknoten
- Histologische Untersuchung aller enthaltenen Lymphknoten

- Bei makroskopisch befallenen und miteinander verbackenen Lymphknoten: Untersuchung eines repräsentativen Querschnittes
- Bei makroskopisch nicht eindeutig befallenen Lymphknoten: vollständige Einbettung zur histologischen Untersuchung
- Wenn es die Größe der Lymphknoten erlaubt, sollten diese entlang der Längsachse halbiert oder in Scheiben von 2–3 mm Dicke lamelliert werden

4.5.8.2. Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung

Bearbeitung:

- Sentinel-Lymphknoten [423, 572]:
  - Bei makroskopisch befallenen Lymphknoten: ein H&E-Schnitt pro Block
  - Bei makroskopisch nicht eindeutig befallenen Lymphknoten: Schnittstufen (Abstand </= 500 µm) H&E-gefärbt; Anzahl zur sicheren Detektion aller Makrometastasen abhängig von der Gewebedicke
  - Immunhistochemische Reaktionen mit Antikörpern gegen Zytokeratine werden nicht als Standardvorgehen empfohlen, können aber im Einzelfall (z. B. invasives lobuläres Karzinom) diagnostisch hilfreich sein
- Axilläre Lymphknotendissektate:
  - Bei makroskopisch befallenen Lymphknoten: ein H&E-Schnitt pro Block
  - Bei makroskopisch nicht eindeutig befallenen Lymphknoten: Gemäß internationalen Leitlinien ist ein H&E-Schnitt ausreichend [423, 424]. Allerdings ist in Abhängigkeit von der Dicke des insgesamt eingeblockten Lymphknotengewebes die Anfertigung von mind. 2–3 Schnittstufen (Abstand 100–500 µm) empfehlenswert, um die Entdeckung aller Makrometastasen (> 2 mm) sicherzustellen.

Begutachtung:

- Dokumentiert werden folgende Angaben, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Anhang 11.3: Abbildung 10 - Formblatt 2B):
  - Art der Gewebeprobe
  - Seitenangabe
  - Anzahl der untersuchten Lymphknoten (mit Lokalisation, wenn markiert)
  - Anzahl der befallenen Lymphknoten
  - Ausdehnung der größten metastatischen Infiltration
  - Extranodale Infiltration, falls vorhanden
  - pTNM-Stadium (ggf. unter Einbeziehung weiterer Gewebeproben) (siehe Abschnitte 4.5.6 und 4.5.7)

Anmerkungen:

- Wenn die pathologische Klassifikation auf einer Sentinel-Lymphknoten-Untersuchung basiert, wird dies durch das Suffix (sn) gekennzeichnet, also beispielsweise pN0(sn) [425].

Der Nachweis isolierter Tumorzellen (ITC) in regionären Lymphknoten wird als pN0(i+) klassifiziert. ITC sind definiert als einzelne Tumorzellen oder kleine Cluster von Zellen, die nicht größer als 0,2 mm in der größten Ausdehnung sind. Als zusätzliches Kriterium

wurde vorgeschlagen, ein Cluster von weniger als 200 Zellen (in einem histologischen Schnitt) in diese Kategorie einzuschließen [425].

4.6. Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms

4.86.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Nach brusterhaltender Operation wegen eines invasiven Karzinoms soll eine Bestrahlung der betroffenen Brust durchgeführt werden. Bei Patientinnen mit eindeutig begrenzter Lebenserwartung (<10 Jahre) und einem kleinen (pT1), nodal-negativen (pN0), Hormon-rezeptorpositiven HER2-negativen Tumor mit endokriner adjuvanter Therapie, freie Schnittränder vorausgesetzt, kann unter Inkaufnahme eines erhöhten Lokalrezidivsrisikos nach individueller Beratung auf die Strahlentherapie verzichtet werden. Hinweis für alle Empfehlungen: Alle Einzelpositionen sind „oder"-Verknüpfungen. „Und"-Verknüpfungen sind mit einem „und" dargestellt.
Level of Evidence **1a**	Quellen: [575-582]
	Starker Konsens

Die postoperative Bestrahlung ist die wichtigste und effektivste Maßnahme, um das Risiko für ein intramammäres Rezidiv zu senken; die Effektivität ist mit höchster Evidenz durch zahlreiche randomisierte Studien und Metaanalysen belegt [575, 576]. Bisher ist in randomisierten Studien keine Subgruppe identifiziert worden, bei der kein signifikanter Effekt in Bezug auf die Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle besteht. Die Effektivität der Radiotherapie ist nach dem derzeitigen Kenntnissstand auch unabhängig von tumorspezifischen oder patientenbezogenen Prognosefaktoren. In neueren Studien, in denen die Effektivität der Radiotherapie in molekularbiologisch oder mittels Genexpressionsanalysen definierten Tumor-Subgruppen untersucht wurden, fanden sich signifikante Effekte der Radiotherapie in allen Untergruppen [552]. Man kann daher zwar Patientengruppen identifizieren, die ein niedriges Rückfallrisiko haben; dennoch profitieren auch diese Patientinnen von der Radiotherapie im Hinblick auf eine Optimierung der lokalen Tumorkontrolle. Demzufolge kann – im Gegensatz zur individualisierten Indikationsstellung von systemischen Therapien – bei der Entscheidungsfindung über eine Radiotherapie nach brusterhaltender Operation nach aktuellem Stand **nicht** auf prädiktive Marker zurückgegriffen werden.

In Metaanalysen [575, 576] verringerte die Bestrahlung die lokoregionale Rückfallrate sowie die Rate aller Rückfälle (lokoregionale und distante Rezidive). Obwohl auch primäre bzw. adjuvante medikamentöse Systemtherapien die lokoregionale Tumorkontrolle erhöhen, reicht deren Effekt nicht aus, um nach brusterhaltender Operation auf eine Radiotherapie verzichten zu können. Wenn man als Maß für die Effektivität der Radiotherapie die relative Risikosenkung (also die Hazard ratio, ähnlich wie bei der Bewertung medikamentöser Therapieverfahren) verwendet, hat sich die Effektivität der Radiotherapie auf die lokale Tumorkontrolle in den letzten Jahren sogar wesentlich verbessert. Die Hazard ratio beträgt in den Metaanalysen, die überwiegend Studien aus den 1970er und 1980er enthalten, etwa 0,35; von 10 möglichen Rezidiven ohne Bestrahlung wurden durch die Radiotherapie also 6 bis 7 verhindert [576]. In neueren Studien werden durchgehend Hazard ratios von etwa 0,2 oder sogar darunter berichtet, d. h. von 10 möglichen Rezidiven ohne Bestrahlung werden durch die Radiotherapie 8 verhindert [578, 579, 581]. Diese Verbesserung der relativen Effektivität ist strahlenbiologisch gut erklärbar und beruht wesentlich auf standardisierter

Operationstechnik und verbesserter pathohistologischer Diagnostik (weniger unerkannte R1-Resektionen, dadurch weniger „Tumorlast“ mit höherer Erfolgsquote bei standardisierter Strahlendosis).

Die verbesserte lokale Tumorkontrolle führt zu einer Senkung der brustkrebsspezifischen Mortalität; dieser Effekt wurde in konsekutiven Metaanalysen bestätigt. In der letzten Metaanalyse der EBCTCG-Daten [576] bewirkt die perkutane Radiotherapie eine Reduktion der erkrankungsspezifischen Mortalität bei pN0-Patientinnen um absolut 3,3% und bei pN+-Patientinnen um absolut 8,5% nach 15 Jahren. Diese Effekte sind für alle Altersgruppen nachgewiesen, jedoch verringert sich der Vorteil bei älteren Patientinnen [583].

Der Effekt der Radiotherapie der Brust auf Überleben ist – da er sekundär über die Optimierung der lokalen Tumorkontrolle generiert wird - erst nach längerer Nachbeobachtungszeit nachweisbar und verstärkt sich im weiteren zeitlichen Verlauf [576]. Den größten Nutzen von einer Radiotherapie haben Patientinnen, bei denen durch die adjuvante Strahlentherapie eine Verminderung des Rückfallrisikos um > 10% erreicht wird. So kann, statistisch gesehen, durch 4 innerhalb der ersten 10 Jahre verhinderte Lokalrezidive ein krebsbedingter Todesfall im Verlauf von 15 Jahren vermieden werden [575, 576]. Der positive Effekt auf das Überleben fällt in neueren Studien mit insgesamt günstigeren Tumorstadien geringer aus oder ist bei sehr günstigen Kollektiven in den ersten 10 Jahren nach Therapie nicht gegeben. Dennoch bleibt die Radiotherapie die wichtigste Maßnahme zur Optimierung der lokalen Kontrolle. In neueren Studien ist das Risiko für ein intramammäres Rezidiv niedriger als das Risiko für kontralaterale neue Karzinome, sodass ein protektiver Effekt auf neue Karzinome diskutiert wird [584].

Auch Patientinnen mit Low-risk-Tumoren profitieren von einer adjuvanten Radiotherapie der Brust. Der positive Effekt bezüglich lokaler Tumorkontrolle ist in allen randomisierten Studie klar belegt [578, 579, 581, 585, 586]. Der wichtigste Risikofaktor für ein Lokalrezidiv in der Brust ist auch bei diesen Patientinnen mit sehr günstigen Tumoren der Verzicht auf die Radiotherapie [579]. Das Risiko für Nebenwirkungen war mit und ohne Strahlentherapie nicht verschieden; die meisten Nebenwirkungen resultieren durch die adjuvante endokrine Therapie [581]. Daten aus populationsbezogenen Analysen zeigen ferner, dass der Verzicht auf Radiotherapie bei Patientinnen in höherem Lebensalter mit einer erhöhten Brustkrebssterblichkeit verbunden ist [587]. Die Strahlentherapie der Brust sollte also auch für diese Patientinnen der Regelfall sein.

Wenn eine adjuvante Radiotherapie erfolgt, spielt der freie Resektionsrand eine geringe Rolle; eine R0-Resektion („no ink on tumor“) reicht aus [358, 588]. Die Radiotherapie kann daher dazu beitragen, unnötige Nachresektionen zu vermeiden und das Resektionsvolumen (ein für das finale kosmetische Ergebnis relevanter Faktor) zu begrenzen.

Die Risiken der Strahlentherapie sind heutzutage gering; die Bestrahlung der Brust hat von allen in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms eingesetzten Therapieverfahren die geringsten Risiken. Das Risiko einer symptomatischen Pneumonitis beträgt unter 1%. In älteren Studien wurde eine erhöhte kardiale Sterblichkeit bei Patientinnen mit linksseitigem Mammakarzinom und adjuvanter Strahlentherapie gefunden; die kardiale Übersterblichkeit korrelierte mit der kardialen Strahlendosis [589]. In Studien, die nach ca. 1990 durchgeführt wurden (also nach Einführung der 3D-Konformationsbestrahlung), war eine signifikante kardiale Übersterblichkeit nicht mehr nachweisbar. In neueren Studien wurde weder bei Mitbestrahlung der regionalen Lymphknoten noch bei Kombination mit Trastuzumab ein

erhöhtes Risiko für kardiale Ereignisse beobachtet [590-593]. Darüber hinaus stehen heutzutage mit der **I**ntensititäts-**M**odulierten-**R**adio-**T**herapie (**IMRT**) und **V**olu-**M**etric-**A**rc-**T**herapie (**VMAT**) moderne Therapieverfahren mit ausreichender Level Ib/IIa Evidenzen zur Verfügung, die über geringere akute Hautreaktionen, Spätfibrosen und Teleangiektasien der Brust und somit bessere kosmetische Resultate als nach einer 3D-Bestrahlung berichten. Gleichzeitig ist eine wirksame Lungen- und Herzschonung gewährleistet. Die IMRT/VMAT sollte allerdings nicht generell eingesetzt werden, sondern nur auf Patientinnen mit größeren Brüsten und/oder abnormaler Thoraxwölbung (z. B. Trichterbrust) beschränkt werden [594-597]. Eine weitere Methode, mit der die Strahlendosis am Herzen auch bei linksseitiger Bestrahlung auf unkritische Werte minimiert werden kann, ist die Bestrahlung in kontrollierter tiefer Inspiration [598]. Das Risiko für strahleninduzierte Sekundärmalignome ist bei Strahlenanwendung grundsätzlich gegeben und betrug in den frühen Studien (Therapie vor 1990) etwa 1% nach 20 Jahren. Neuere Daten aus Krebsregistern (z. B. aus der SEER-Datenbank) belegen jedoch, dass nur ein kleiner Teil (<10%) der nach Strahlentherapie auftretenden Zweitmalignome durch die Strahlentherapie bedingt ist [599, 600].

Fraktionierung

4.87.	**Evidenzbasierte Empfehlung**
Empfehlungsgrad **B/0**	Die Radiotherapie der Brust sollte in Hypofraktionierung (Gesamtdosis ca. 40 Gy in ca. 15-16 Fraktionen in ca. 3 bis 5 Wochen) oder kann in konventioneller Fraktionierung (Gesamtdosis ca. 50 Gy in ca. 25-28 Fraktionen in ca. 5-6 Wochen) erfolgen.
Level of Evidence **1a**	Quellen: [601-607]
	Konsens

Die Behandlung mit kleinen Einzeldosen (täglich 1,80 Gy bis 2,00 Gy, sog. konventionelle Fraktionierung) galt bis vor wenigen Jahren als einzig sinnvolle Fraktionierung bei kurativer Therapieintention. Dies galt für alle Tumoren und war strahlenbiologisch gut begründet. Mittlerweile liegen Daten aus vier großen randomisierten Studien mit insgesamt über 7000 Patientinnen vor, die gleich gute Ergebnisse sowohl hinsichtlich Tumorkontrolle als auch Spättoxizität bei moderater Hypofraktionierung (etwa halb so viele Fraktionen wie bei konventioneller Fraktionierung) beim Mammakarzinom gezeigt haben [602, 603, 606, 607]. Erklärt wird dieses überraschende Ergebnis durch einen unerwartet niedrigen α/β-Wert von Mammakarzinomen, der nach neueren Berechnungen in der Größenordnung von etwa 3 bis 3,5 Gy liegt.

Hypofraktionierung bedeutet, dass die Zahl der Fraktionen verringert wird; die Einzeldosis steigt, und die Gesamtdosis wird nach strahlenbiologischen Berechnungen reduziert. Unterschieden werden muss allerdings zwischen reiner Hypofraktionierung (die Gesamtbehandlungszeit bleibt gleich, weil z. B. nur jeden zweiten Tag bestrahlt wird, z. B. START-A-Studie) und akzelerierter Hypofraktionierung (die Behandlungszeit wird verkürzt durch tägliche Bestrahlung). Aus den bisher verfügbaren Daten kann man folgern, dass eine moderate Hypofraktionierung (15 bis 16 Fraktionen für die Bestrahlung der Brust anstelle von 25 bis 28 Fraktionen bei konventioneller

Fraktionierung) gut möglich ist und mit einer moderaten Akzelerierung (Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit von 5-6 Wochen auf drei Wochen) kombiniert werden kann. Diese Varianten sind nicht nur durch Studien, sondern auch durch strahlenbiologische Modellrechnungen gut begründet.

Unklar ist, ob eine weitere Verringerung der Fraktionszahl (extreme Hypofraktionierung) oder der Behandlungszeit (extreme Akzelerierung) möglich ist. Zwei britische Studien (FAST und FAST-FORWARD) testen diese Konzepte [608]. Bisher liegen nur Daten zur Akuttoxizität vor, die (wie erwartet) nicht verstärkt ist [609]. Die entscheidenden Fragen zur Tumorkontrolle und Spättoxizität werden voraussichtlich ab ca. 2020 beantwortet werden können.

Zusammenfassend kann anhand der Datenlage eine moderate Hypofraktionierung mit moderater Akzelerierung (d. h. ca. 15 bis 16 Fraktionen bei werktäglicher Bestrahlung, Gesamtbehandlungszeit ca. 3 Wochen) für die Nachbestrahlung der ganzen Brust beim Mammakarzinom empfohlen werden; ein eventuell indizierter Boost sollte sequentiell (nach der hypofraktionierten Bestrahlung der Brust) verabreicht werden. Der Vorteil der Hypofraktionierung im Vergleich zur konventionellen Fraktionierung liegt bei gleicher lokaler Tumorkontrolle in eindeutig verminderten akuten Hautreaktionen und tendenziell auch etwas geringeren Spätfolgen [602, 610]. Ein weiterer Vorteil für die Patientinnen ergibt sich durch den in Verbindung mit der Hypofraktionierung verkürzten Behandlungszeitraum von nur 3 bis 5 Wochen. Bisher gibt es keine Hinweise, dass mit klinischen oder molekularbiologischen Faktoren Subgruppen identifiziert werden können, die vom Einsatz eines bestimmten Fraktionierungsregimes profitieren [611]. Die Empfehlung zur Hypofraktionierung gilt demnach derzeit pauschal für alle adjuvanten Strahlentherapien der Brustdrüse ohne Lymphabflusswege.

Ausnahmen betreffen Patientinnen mit Bestrahlung der Lymphabflusswege. Diese waren in den Hypofraktionierungsstudien unterrepräsentiert. Die bisher verfügbaren Daten zeigen (in Übereinstimmung mit strahlenbiologischen Modellen) zwar auch für dieses Kollektiv mit deutlich größeren Bestrahlungsvolumina bisher keine erhöhte Spättoxizität; die Datenlage gilt aber als schwach. Ferner ist ein erhöhtes Risiko für Spätfolgen am Nervenplexus und bezüglich des Auftretens von Lymphödemen möglich [612]. Die Spättoxizität von hypofraktionierten Regimen bei Bestrahlung auch der regionalen Lymphknoten wird zurzeit in großen Studien untersucht. Für die Praxis wird daher (außerhalb von Studien) die konventionelle Fraktionierung als Fraktionierung der ersten Wahl empfohlen, wenn die Lymphknoten mitbestrahlt werden.

Boostbestrahlung

4.88.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A/B**	Eine lokale Dosisaufsättigung (Boost-Bestrahlung) des Tumorbettes senkt die lokale Rezidivrate in der Brust, ohne dadurch einen signifikanten Überlebensvorteil zu bewirken. Die Boostbestrahlung • soll daher bei allen </= 50 Jahre alten Patientinnen und • sollte bei > 51 Jahre alten Patientinnen nur bei erhöhtem lokalen Rückfallrisiko erfolgen (G3, HER2-positiv, tripelnegativ, > T1).
Level of Evidence **1a**	Quellen: [613-616]
	Starker Konsens

Eine lokale Dosisaufsättigung des Tumorbetts (sog. Boost) kann die Rückfallrate nach brusterhaltender Operation weiter reduzieren. Es liegen Daten aus zwei großen randomisierten Studien vor. Beide Studien verglichen eine Bestrahlung der ganzen Brust (Dosis 50 Gy) versus Bestrahlung der Brust mit anschließendem Boost. In der französischen Studie betrug die Boost-Dosis 10 Gy [616]; in der größeren EORTC-Studie war die Boostdosis 16 Gy [614]. In beiden Studien wurde das Rückfallrisiko signifikant reduziert. Aus der größeren EORTC-Studie liegen Follow-up-Daten über 20 Jahre vor, die im 5-Jahres-Rhythmus aktualisiert und publiziert wurden; ferner sind aus dieser Studie mehrere Analysen zu prognostischen Faktoren publiziert worden [362, 613-615, 617-619]. Der Benefit des Boosts auf die lokale Tumorkontrolle hat sich über 20 Jahre stabil gehalten oder sogar vergrößert. Auch für prognostisch günstige Subgruppen wurde die lokale Kontrolle signifikant verbessert; es gibt keine Subgruppe, die bezüglich der lokalen Tumorkontrolle nicht von einem Boost profitiert. Die relative Risikoreduktion ist in allen Subgruppen ähnlich; der absolute Vorteil ist bei jüngeren Patientinnen mit höherem Risiko größer als bei älteren Patientinnen mit Low-risk-Tumoren. Die Rate an Spätfolgen (Fibrose Grad 3 im Boostvolumen) war in der EORTC-Studie gering und bei älteren Patientinnen größer als bei jüngeren; daher ist das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis (lokale Kontrolle versus Fibrose) bei jüngeren Patientinnen sehr günstig und nimmt mit zunehmenden Alter ab.

Als Konsequenz aus diesen Daten ist ein Boost dringend zu empfehlen und klar indiziert bei allen prämenopausalen Patientinnen sowie bei postmenopausalen Patientinnen mit erhöhtem Rückfallrisiko bzw. histologischen Risikofaktoren (G3, HER2-positiv, tripelnegativ, > T1) - Ältere Patientinnen mit Nachweis von begleitendem DCIS, befallenen Lymphknoten, fehlenden Hormonrezeptoren, Lymphgefäßinvasion und nach knapper R0- bzw. R1-Resektion profitieren möglicherweise auch von einem Boost. Ein Boost ist generell verzichtbar bei älteren Patientinnen ohne Risikofaktoren.

Der Boost wurde früher überwiegend (z. B. in der EORTC-Studie) mit Elektronen mit fünf bis acht Fraktionen im Anschluss an die Bestrahlung der Brust appliziert (sog. sequenzieller Boost). Nach Einführung der 3D-Bestrahlungsplanung sind Techniken mit Photonen Standard geworden. Alternative Verfahren sind interstitielle Brachytherapie

oder eine einmalige intraoperative Bestrahlung (mit KV-Röntgenstrahlung oder Elektronenstrahlung). Alle Verfahren haben Vorteile für bestimmte klinische Situationen und Limitationen. Es gibt bisher aber keine Hinweise, dass eines dieser Verfahren gegenüber anderen eindeutig überlegen ist. Für die Boostbestrahlung sollten daher die Verfahren gewählt werden, die vor Ort verfügbar sind und mit denen Erfahrung besteht.

Ein neues Verfahren ist der simultan-integrierte Boost (SIB) bei externer Bestrahlung. Dabei wird die früher nach der Brustbestrahlung verabreichte sequentielle Boostdosis von 10-16 Gy/5-8 Fraktionen auf die Anzahl der für die Brustbestrahlung notwendigen Fraktionen (25-28) aufgeteilt und am Tumorbett als simultaner Boost integriert. Der SIB hat physikalisch-technische und biologische Vorteile (Überdosierungen außerhalb des Boostvolumens werden reduziert) und führt zu einer Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit um etwa 1 bis 1,5 Wochen in Abhängigkeit von der Höhe der Boostdosis [620-622]. Ein wesentlicher Nachteil des Boostes (nämlich die Verlängerung der Behandlungszeit der externen Bestrahlung) wird durch den SIB eliminiert. Bei Einsatz eines SIB kann die Indikation zur Boostbestrahlung daher eher großzügig gestellt werden. Die Kombination von konventioneller Fraktionierung bei der Bestrahlung der Brust mit einem SIB ist in großen prospektiven nicht-randomisierten Studien evaluiert worden und wird als sicher und effektiv bewertet [584, 623]. Die Kombination von Hypofraktionierung bei Bestrahlung der Brust und SIB gilt noch als experimentell. Mehrere randomisierte Studien weltweit untersuchen diese Frage aktuell (in Deutschland: HYPOSIB-Studie).

Teilbrustbestrahlung und IORT

4.89.	**Evidenzbasierte Empfehlung**
Empfehlungsgrad **0**	Eine alleinige Teilbrustbestrahlung (als Alternative zur Nachbestrahlung der ganzen Brust) kann bei Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko durchgeführt werden.
Level of Evidence **1a**	Quellen: [624-629]
	Starker Konsens

Eine am individuellen Risiko orientierte Indikation zur adjuvanten alleinigen Teilbrustbestrahlung (PBI (partial breast irradiation) oder APBI (accelerated partial breast irradiation)) nach kompletter Tumorexzision unter Brusterhalt und Beschränkung des Bestrahlungsvolumens auf die Tumorregion kann bei Patientinnen mit niedrigem (Lokal-)Rezidivrisiko durchgeführt werden.

Die unterschiedlichen Konzepte mit verschiedenen Strahlenqualitäten und technischen Verfahren zur Teilbrustbestrahlung entsprechen zumeist denen, die auch bei der PBI als Boost-RT vor oder nach Bestrahlung der gesamten Brust (WBI) eingesetzt werden [630-641].

Bei der Multikatheter-Brachytherapie können die Applikatorschläuche bereits während oder auch nach der Operation platziert werden. Dasselbe gilt auch für die Ballon-Brachytherapie, bei der der Ballon mit einem zentralen Brachytherapiekatheter bereits während der Operation („open cavity“), aber auch nachträglich („closed cavity“) in die Wundhöhle eingebracht werden. Die Bestrahlung erfolgt typischerweise über einige,

wenige Tage mit zum Teil mehrfach täglichen Bestrahlungen (z. B. zweimal pro Tag über 5 Tage).

Für die Multikatheter Brachytherapie liegen zwei prospektiv randomisierte Studien mit langer Nachsorgezeit vor. Die Budapest-Studie [625] zeigte bis zu 10 Jahre nach Therapie ähnliche Ergebnisse mit APBI und WBI, aber diese monoinstitutionelle Studie wurde wegen schlechter Rekrutierung frühzeitig geschlossen, sodass sie für die Hypothese der Nicht-Unterlegenheit der APBI nicht ausreichend Power hatte. Ergebnisse aus der randomisierten Phase-III-Studie der GEC-ESTRO-Gruppe wurden kürzlich veröffentlicht [628]. Zwischen 2004 und 2009, wurden 1184 Patienten (> 40 Jahre, Tumor bis 3cm) randomisiert. Der primäre Endpunkt war das ipsilaterale Lokalrezidiv mit einer Non-Inferiority-Marge von 3% nach 5 Jahren. Die 5-Jahres-Rezidivrate lag bei 0,9% für EBRT und 1,4% für die APBI als alleinige RT-Modalität (p = 0,42). Das Gesamtüberleben betrug 95,6% für EBRT und 97,3% für APBI (p = 0,11).

Die IORT als alleinige Radiotherapiemodalität stellt die extreme Variante der Kombination einer Hypofraktionierung und einer APBI dar und erfolgt unmittelbar nach der chirurgischen Tumorexstirpation als einmalige Bestrahlungsbehandlung unter Beschränkung auf die Tumorresektionshöhle mit Applikation einer als kurativ angesehenen Gesamtdosis auf das erweiterte Tumorbett. Für eine IORT werden Elektronen eines Linearbeschleunigers (= IOERT), eine Orthovolttherapie mit 50 kV-Röntgenstrahlen eines Miniatur-Röntgengerätes oder eine Ballon-Brachytherapie Technik verwendet [631, 632, 635, 637, 642, 643]. Insgesamt wurden in zwei prospektiv randomisieren Studien (TARGIT, ELIOT) knapp 5000 Patientinnen randomisiert. Bisher vorliegende Studienergebnisse ergaben zwar für die Gesamtgruppe der Patientinnen eine etwas erhöhte Rückfallrate in der Brust, aber für bestimmte Subgruppen von älteren Patientinnen mit unifokalem kleinem Mammakarzinom lokale Tumorkontrollraten, die mit denen einer Radiotherapie der gesamten Brust erreichbaren vergleichbar waren [626, 627, 644].

Eine monozentrische Studie [645] randomisierte 520 Patientinnen über 40 Jahre mit Tumoren bis 2,5 cm zur perkutanen APBI mit 5 x 6 Gy als IMRT im Vergleich zur konventionellen Ganzbrustbestrahlung. Nach einem medianen Follow-up von 5 Jahren lag die Lokalrezidivrate bei 1,5% in beiden Armen mit einem günstigeren Toxizitätsprofil und besserer Lebensqualität nach APBI [646].

Eine kürzlich publizierte Metaanalyse [647] fasste alle publizierten prospektiven Studien zur APBI zusammen, die Überlebensdaten publiziert hatten, und konnte klar zeigen, dass es keinesfalls eine Unterlegenheit der APBI bezüglich des Gesamtüberlebens nach 5 Jahren zur Ganzbrustbestrahlung gibt, wobei die Studien im Wesentlichen ältere Patientinnen mit kleinem, klinisch nodal-negativem Mammakarzinom eingeschlossen haben. Bezüglich des krankheitsfreien Überlebens erscheint die APBI auch nicht unterlegen im Vergleich zur Ganzbrustbestrahlung, wobei sich möglicherweise erhöhte Lokalrezidivraten und eine verringerte nicht-brustkrebsbedingte Mortalität zu kompensieren scheinen.

Die Bestrahlungsbehandlung von Teilen der Brust (PBI) unter Beschränkung auf den Primärtumorbereich als alleinige („definitive“) intra- oder postoperative Bestrahlungsbehandlung kann darüber hinaus eine Option sein für ausgewählte Patientinnen mit höherem Lokalrezidivrisiko, bei denen eine Homogenbestrahlung der gesamten Brust nicht durchführbar ist (z. B. Vorbestrahlung, Alter, Komorbidität) [29, 462, 624, 638, 648, 649].

Postmastektomie-Radiotherapie (PMRT)

4.90.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **1a**	Die postoperative Radiotherapie der Brustwand nach Mastektomie senkt das Risiko eines lokoregionären Rezidivs und verbessert das Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittenen und nodal-positiven Mammakarzinomen.
	Quelle: [650]
	Starker Konsens

4.91.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A/B**	Bei folgenden Situationen soll die Strahlentherapie der Brustwand nach Mastektomie indiziert werden: • pT4 • pT3 pN0 R0 bei Vorliegen von Risikofaktoren (Lymphgefäßinvasion (L1), Grading G3, prämenopausal, Alter < 50 Jahre) • R1-/R2-Resektion und fehlender Möglichkeit der sanierenden Nachresektion a) Bei mehr als 3 befallenen axillären Lymphknoten soll eine Postmastektomiebestrahlung regelhaft durchgeführt werden b) Bei 1-3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten soll eine Postmastektomiebestrahlung durchgeführt werden, wenn ein erhöhtes Rezidivrisiko vorliegt (z. B. wenn HER2-positiv, triple-negativ, G3, L1, Ki-67 > 30%, > 25% der entfernten Lymphknoten tumorbefallen; Alter ≤ 45 Jahren mit zusätzlichen Risikofaktoren wie medialer Tumorlokalisation oder Tumorgröße > 2cm, oder ER-negativ). c) Bei 1-3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten und Tumoren mit geringem Lokalrezidivrisiko (pT1, G1, ER-positiv, HER2-negativ, wenigstens 3 Eigenschaften müssen zutreffen) sollte auf die PMRT verzichtet werden. d) Bei allen anderen Patientinnen mit 1-3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten soll die individuelle Indikation interdisziplinär festgelegt werden.
Level of Evidence **1a**	Quellen: [270, 650-663]
	Konsens

Dieses Update der S3-Leitlinie stellt die aktuelle Evidenzlage zur Indikationsstellung für eine Postmastektomie-Strahlentherapie vor. Gegenüber der S3-Leitlinie Version von 2012 wird die Indikationsstellung klarer nach Risikokonstellationen differenziert und unter bestimmten Randbedingungen ganz zurückgenommen. Es wird von den Autoren nachdrücklich darauf hingewiesen, dass die Indikationsstellung zur postoperativen

Strahlentherapie immer auch die Aufklärung über mögliche Behandlungsalternativen mit all ihren Konsequenzen beinhaltet und auf einem eindeutigen „informed consent“ der Patientinnen beruht. Nach einer Mastektomie kann bei normaler Risikokonstellation auf eine postoperative Nachbestrahlung der Brustwand und Lymphabflusswege verzichtet werden. Es gibt jedoch Situationen mit hohem lokoregionärem Rezidivrisiko, bei denen eine adjuvante Strahlentherapie der Brustwand mit ggf. Lymphabflusswegen angesichts andernfalls drohender hoher lokoregionärer Rezidivraten unerlässlich ist. Analog zur Situation nach brusterhaltender operativer Therapie hat die postoperative Radiotherapie auch nach Mastektomie einen positiven Einfluss auf die lokale und regionale Tumorkontrolle sowie ultimativ das tumorspezifische und Gesamtüberleben. Das lokoregionäre Rückfallrisiko und die Indikation zur postoperativen Strahlentherapie korrelieren positiv miteinander. Je höher das lokoregionäre Rückfallrisiko, desto höher ist auch die absolute Verbesserung der lokoregionären Tumorkontrolle und Überlebenswahrscheinlichkeit durch eine postoperative Strahlentherapie. Hierbei wird als hohes Rückfallrisiko eine > 20 %ige und als intermediäres Risiko eine 10–20 %ige Wahrscheinlichkeit für ein lokoregionäres Rezidiv definiert.

Ein hohes Rückfallrisiko besteht für Patientinnen mit T4-Tumoren, pT3 pN0 R0 mit Risikofaktoren (Lymphgefäßinvation (L1), Grading G3, Prämenopausalstatus, Alter < 50 Jahre), R1- und R2- Resektionen und ipsilateralen axillären Befall von mehr als 3 Lymphknoten.

Ein intermediäres Rückfallrisiko besteht für Patientinnen mit T1- oder T2- Tumoren mit nur 1–3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten bei gleichzeitigem Vorhandensein weiterer Risikofaktoren, wie z. B. Grading G3, Lymphgefäßinvasion (L1), intravasalem Tumorzellnachweis (V1), Ki-67 > 30%, > 25% der entfernten Lymphknoten tumorbefallen, Alter ≤ 45 Jahre und medialem Tumorsitz.

Ein geringes Rückfallrisiko besteht für Patientinnen mit 1-3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten bei gleichzeitigem Vorhandensein von 3 der 4 folgenden Faktoren: pT1, G1, ER-positiv, HER2-negativ. Bei anderen Patientinnen mit 1-3 tumorbefallenen Lymphknoten ist die individuelle Indikation interdisziplinär festzulegen.

Generell ist der Nutzen einer Radiotherapie der Brustwand bei Patientinnen mit hohem lokoregionärem Rückfallrisiko gesichert und wird in dieser Situation international einheitlich empfohlen. Für Patientinnen mit pN1 (1–3 LK) und intermediärem Risiko kann sich ein Überlebensvorteil durch die Radiotherapie ergeben. Für Patientinnen mit pN0 und intermediärem Risiko ist die Indikation zur Strahlentherapie nach Mastektomie aufgrund ausstehender Daten nicht abgesichert.

Nach primärer (neoadjuvanter) systemischer Therapie richtet sich die Indikation zur Radiotherapie der Brustwand, ggf. unter Einschluss lokoregionärer Lymphabflussgebiete, mangels verfügbarer RCTs auch weiterhin nach der prätherapeutischen T-N-Kategorie, unabhängig vom Ausmaß des Ansprechens auf die primäre systemische Therapie. In Analogie zur adjuvanten Bestrahlung nach Mastektomie wird die Indikation zur Radiotherapie nach neoadjuvanter Chemotherapie auch für den Fall einer histopathologisch bestätigten Vollremission (ypT0) gestellt, obwohl derzeit noch prospektiv randomisierte Phase-III-Studien fehlen, die diese Empfehlung absichern könnten.

Postmastektomie-Radiotherapie nach primär systemischer Therapie

4.92.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Nach primärer (neoadjuvanter) systemischer Therapie soll sich die Indikation zur Postmastektomie-Radiotherapie am prätherapeutischen klinischen Stadium orientieren; bei pCR (ypT0 und ypN0) soll die Indikation im interdisziplinären Tumorboard abhängig vom Risikoprofil festgelegt werden.
Level of Evidence **1a**	Quellen: [664-667]
	Starker Konsens

Die neoadjuvante systemische Therapie hat das Ziel, den Tumor in Remission zu bringen. Der Grad der Remission ist einerseits mit der Prognose der Erkrankung assoziiert, andererseits könnte er auch Einfluss auf die lokale Therapie haben [560]. Welche Bedeutung die adjuvante Radiotherapie der Brustwand und der Lymphabflusswege im Rahmen des neoadjuvanten Therapiekonzeptes hat, ist nicht durch Evidenz aus randomisierten Studien geklärt [668]. Daten aus retrospektiven Beobachtungsstudien beziehen sich vorwiegend auf die Indikation zur Postmastektomiebestrahlung.

Unter der Hypothese, dass die Kombination aller Therapiemodalitäten zum Überlebensbenefit beiträgt, dürfte es ohne Belang sein, in welcher Reihenfolge die Therapien appliziert werden. Dies würde für die Indikationsstellung zur Radiotherapie nach dem Ausgangsstadium sprechen [669-671]. Angesichts des Fehlens randomisierter Studien zu dieser Frage, wird dies vor allem für *High-risk*-Patientinnen weiterhin der Standard sein. Dies gilt insbesondere für Patientinnen, die in der Brust oder in der Axilla keine pathologisch komplette Remission erreicht haben [672].

Andererseits ist die histopathologisch nachgewiesene komplette Remission nach neoadjuvanter Therapie ein starker Prognosefaktor unabhängig von der primären Tumorbiologie. Es liegt nahe, in Fällen einer pathologisch kompletten Remission im Tumorgebiet wie in der Axilla das Ausmaß der lokalen adjuvanten Strahlentherapie zu reduzieren [673, 674]. Allerdings fehlen dazu Daten randomisierter klinischer Studien.

Die Indikationsstellung zur Strahlentherapie nach neoadjuvanter Therapie wird dadurch erschwert, dass den nationalen und internationalen Therapieempfehlungen folgend die Exzision des Sentinellymphknotens nach der neoadjuvanten Therapie bevorzugt wird [675, 676]. Die prätherapeutische Information zur axillären Lymphknoteninfiltratrion geht dadurch in manchen Fällen verloren. Allerdings betrifft dies nur eine sehr kleine Gruppe von Patientinnen, da bei suspektem prätherapeutischen Befund die Diagnose histologisch gesichert werden soll [675, 676]. Eine potenzielle Untertherapie bestünde allenfalls bei Patientinnen mit Mastektomie, die drei oder mehr klinisch okkulte Lymphknotenmetastasen hatten, die bei der posttherapeutischen Sentinelexzision aber nicht mehr nachweisbar waren.

Brusterhaltende Therapie: Unabhängig vom Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie ist die Radiotherapie der Brust im Rahmen der brusterhaltenden Therapie generell indiziert [677].

Komplettremission: Bei pathologisch nachgewiesener Komplettremission (ypT0/is ypN0) werden die meisten Patientinnen brusterhaltend operiert. In der Diskussion steht die Indikation zur Bestrahlung der Lymphabflusswege. Argumente für die Bestrahlung der Lymphabflusswege sind präoperativer Nodalstatus (≥ 3 Lymphknoten), Östrogenrezeptorstatus (ER-negativ), Grading (G3), Tumorgröße (T3), Alter (< 40 J), Gefäßinvasion, Hautinfiltration und andere Risikokriterien für die Bestrahlung der Lymphabflusswege [670-672, 674, 678]. Die Autoren sind sich einig, dass diese Fragestellung in randomisierten Studien geklärt werden muss, eine klare Empfehlung ist derzeit kaum abzugeben. Bei den aktuellen St.-Gallen-Empfehlungen [676] sprach sich die Mehrheit der Panelmitglieder dafür aus, in die Entscheidung für oder gegen eine Strahlentherapie nach neoadjuvanter Therapie sowohl prätherapeutische als auch posttherapeutische Kriterien einfließen zu lassen.

Als Faustregel könnte gelten [658, 677, 679]:

1. Bei pathologisch kompletter Remission primär klinisch positiver Lymphknoten (im Allgemeinen durch Nadelbiopsie histologisch gesichert) kann die Strahlentherapie der Lymphabflusswege auf die Hochrisikofälle nach den derzeitigen Vorgaben begrenzt werden (siehe Fußnote 4).
2. Bei Patientinnen mit pathologisch kompletter Remission (ypT0/is ypN0) mit primär klinisch-negativen Lymphknoten sollte die Strahlentherapie im Rahmen der BET wie bei Situation ohne neoadjuvante Therapie durchgeführt werden (Radiotherapie der Brust mit Standard-Tangente). Dies entspräche ja dem Verfahren der ACOSOG Z0011-Studie [408].
3. Keine Empfehlung kann für die seltenen Situationen gegeben werden, in denen eine Mastektomie durchgeführt worden ist und primär keine Hochrisikosituation vorlag, sondern ausschließlich der Verdacht (cN1) oder die Möglichkeit (cN0) axillärer Lymphknotenmetastasen.

Keine Remission (non-pCR): Es besteht Einigkeit, dass bei fehlender Remission des Primärtumors oder der axillären Lymphknoten ein erhöhtes Rückfallrisiko besteht. Die Indikation der postoperativen Strahlentherapie (Radiotherapie der Lymphabflusswege und – bei Mastektomie – auch der Brustwand) soll nach dem Stadium vor Therapiebeginn gestellt werden und gegebenenfalls an die aktuelle Tumorentwicklung angepasst werden [658].

Bei inflammatorischem Mammakarzinom (IBC) und primär inoperablen Mammakarzinomen besteht das Therapiekonzept grundsätzlich aus primär systemischer Therapie, Mastektomie und Bestrahlung; eine Reduktion dieses Konzeptes ist mit einer kürzeren mittleren Überlebenszeit assoziiert [680, 681]. Eine postoperative Strahlentherapie (PMRT) ist daher als obligat anzusehen. Die Radiotherapie der Lymphabflusswege soll sich beim inflammatorischen Mammakarzinom nach dem ursprünglichen Tumorstadium richten.

In jedem Fall sollen die Indikation und das Strahlenfeld interdisziplinär diskutiert und für alle Behandlungspartner bindend festgelegt werden.

Tabelle 9: Algorithmus für die Indikation der Strahlentherapie nach neoadjuvanter Therapie

Prätherapeutisch	Posttherapeutisch	RT-BET[1]	PMRT[2]	RT-LAW[3]
Lokal fortgeschritten	pCR / no pCR	ja	ja	Ja
cT1/2 cN1+	ypT1+ o. ypN1+ (no pCR)	ja	ja	Ja
cT1/2 cN1+	ypT0/is ypN0	ja	Risikofälle[4]	
cT1/2 cN0 (Sonogr. obligat)	ypT0/is ypN0	ja	nein	Nein

Radiotherapie der regionalen Lymphknoten

4.93.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **1a**	Die adjuvante Bestrahlung der regionalen Lymphabflussgebiete verbessert das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben in Untergruppen von Patientinnen.
	Quellen : [590-592, 682, 683]
	Konsens

Bestrahlung der supra-/infraklavikulären Lymphknoten

4.94.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **0**	Die Bestrahlung der supra-/infraklavikulären Lymphknoten kann bei Patientinnen mit pN0 oder pN1mi in folgender Situation erfolgen, sofern die folgenden Bedingungen alle erfüllt sind: Prämenopausal und zentraler oder medialer Sitz und G2-3 und ER/PgR-negativ.
Level of Evidence **2a/2b**	Quellen: [590-592, 682-685]
	Konsens

1 mit klassischer Tangente

2 falls eine Mastektomie durchgeführt wurde;

3 zusammen mit PMRT oder RT wegen BET

4 Kriterien für hohes Rezidivrisiko:

· pN0 prämenopausal, hohes Risiko: zentraler oder medialer Sitz, und (G2-3 und ER/PgR-negativ)

· pN1a hohes Risiko: zentraler oder medialer Sitz und (G2-3 oder ER/PgR-negativ) oder prämenopausal, lateraler Sitz und (G2-3 oder ER/PgR-negativ)

4.95.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Die Bestrahlung der supra-/infraklavikulären Lymphknoten sollte bei Patientinnen mit 1-3 befallenen Lymphknoten in folgenden Situationen erfolgen: • zentraler oder medialer Sitz und (G2-3 oder ER/PgR-negativ) • prämenopausal, lateraler Sitz und (G2-3 oder ER/PgR-negativ)
Level of Evidence **2a**	Quellen: [590-592, 682-685]
	Starker Konsens

4.96.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Die Bestrahlung der supra-/infraklavikulären Lymphknoten soll generell bei Patientinnen mit > 3 befallenen axillären Lymphknoten erfolgen.
Level of Evidence **2a**	Quellen: [590-592, 682-685]
	Starker Konsens

Bestrahlung der A. mammaria interna Lymphknoten

4.97.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **0**	Die Bestrahlung der A. mammaria interna Lymphknoten kann bei axillär pN0- oder axillär pN1mi-Patientinnen in folgender Situation erfolgen: • Prämenopausal und zentraler oder medialer Sitz und G2-3 und ER/PgR-negativ
Level of Evidence **2b**	Quellen: [590-592, 682, 683]
	Mehrheitliche Zustimmung

4.98.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Die Bestrahlung der A. mammaria interna Lymphknoten sollte bei Patientinnen mit 1-3 befallenen Lymphknoten in folgenden Situationen erfolgen: • zentraler oder medialer Sitz und (G2-3 oder ER/PgR-negativ) • prämenopausal, lateraler Sitz und (G2-3 oder ER/PgR-negativ)
Level of Evidence **2b**	Quellen: [590-592, 682, 683]
	Konsens

4.99.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Die Bestrahlung der A. mammaria interna Lymphknoten sollte bei Patientinnen mit > 3 befallenen axillären Lymphknoten in folgender Situation erfolgen: • G2-3 oder ER/PgR-negativ
Level of Evidence **2b**	Quellen: [590-592, 682, 683]
	Konsens

4.100.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Bei nachgewiesenem Befall der A. mammaria interna Lymphknoten sollten diese bestrahlt werden.
Level of Evidence **2b**	Quellen: [590-592, 682-685]
	Starker Konsens

4.101.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Die Bestrahlung der A. mammaria interna Lymphknoten soll bei erhöhtem kardialen Risiko oder einer Therapie mit Trastuzumab individuell interdisziplinär entschieden werden.
Level of Evidence **4**	Quellen: [686, 687]
	Starker Konsens

Die adjuvante Strahlentherapie der supra- und infraklavikulären und parasternalen Lymphknoten wurde in 3 großen randomisierten Studien [590, 592, 682] und einer populationsbasierten Kohortenstudie [591, 683] an mehr als 10.000 Patientinnen untersucht. In einer Metaanalyse der 3 randomisierten Studien konnte ein konsistenter, statistisch signifikanter Überlebensvorteil für die Bestrahlung nachgewiesen werden [683], der auch von der dänischen Kohortenstudie [591] unterstützt wird. Die Verbesserung des Überlebens resultiert aus einer reduzierten Fernmetastasierungsrate (HR = 0.84). Der absolute Überlebensvorteil beträgt im Durchschnitt aller eingeschlossenen Patientinnen nach 10 Jahren 2-3%. Bei Patientinnen, die sowohl eine Chemotherapie als auch eine Hormontherapie erhalten haben, war der Überlebensvorteil in der EORTC-Studie [590] deutlich höher. In der kanadischen Studie [592] profitierten Patientinnen mit Hormonrezeptor-negativen Tumoren am stärksten von der Lymphabflussbestrahlung. Bei beiden Studien wurden die supra- und infraklavikulären sowie parasternalen Lymphknoten entweder gemeinsam oder beide Regionen nicht bestrahlt. Eine Bestrahlung der Brust/Brustwand erfolgte dagegen bei allen Patientinnen. In der französischen Studie [682] konnte nur für die Subgruppe der zusätzlich auch adjuvant chemotherapierten Patientinnen ein Vorteil gezeigt werden. In der dänischen Kohortenstudie war der größte Benefit in der Gruppe der prämenopausalen Patientinnen und bei denen mit > 3 befallenen axillären Lymphknoten nachweisbar. Bei den beiden zuletzt genannten Studien wurde der supra- und infraklavikuläre Lymphabfluss bei allen Patientinnen bestrahlt und nur der zusätzliche Effekt der Bestrahlung des parasternalen Lymphabflusses untersucht. Obwohl die eingeschlossenen Patientinnen und die analysierten Subgruppen in Studien unterschiedlich waren, weisen die Ergebnisse aller Studien übereinstimmend darauf hin, dass Patientinnen mit erhöhtem Fernmetastasierungsrisiko den größten Nutzen von der Lymphabflussbestrahlung haben. Da der HER2-Status in keiner der Studien verfügbar ist, können keine diesbezüglichen Schlussfolgerungen getroffen werden.

Befürchtungen, dass die Lymphabflussbestrahlungen aufgrund der deutlich ausgedehnteren Bestrahlungsvolumina häufiger zu mehr Spätfolgen für die Patientinnen führen, haben sich nicht bestätigt. Zwar wurde eine signifikant erhöhte Rate an geringradigen radiogenen Pneumonitiden (Grad I-II) berichtet [590, 592], jedoch nicht für höhergradige Pneumonitiden. In der kanadischen Studie [592] führte die Lymphabflussbestrahlung zu einer 4% höheren Wahrscheinlichkeit von Grad II und III Lymphödemen des Arms ($p < 0,001$). In der EORTC-Studie [590], die kleinere Bestrahlungsfelder in Richtung der lateralen Axilla benutzte, war dagegen noch nicht einmal ein Trend in Richtung erhöhter Lymphödemraten zu verzeichnen. Aus der AMAROS-Studie wissen wir, dass nach Sentinel-Knotenentfernung und Bestrahlung der Lymphabflusswege die Lymphödemrate deutlich unter 10% liegt [688]. Auch in den am

längsten (> 10 Jahre) nachbeobachteten Studien [590, 682] wurde bisher keine erhöhte Rate an kardialen Spätfolgen durch die Lymphabflussbestrahlung beobachtet. Ob die Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten nach mehr als 10 Jahren doch noch eine höhere kardiale Toxizität auslöst oder durch die höhere Belastung der Lunge mehr Zweittumoren induziert werden, kann derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden.

Patientinnen ohne axillären Lymphknotenbefall konnten in der EORTC- [590] und der französischen Studie [682] bei zentralem oder medialem Tumorsitz und in der kanadischen Studie [592] bei erhöhtem Rückfallrisiko unabhängig von der Lokalisation (>/= 5 cm Tumor, >/= 2 cm Tumor und < 10 axilläre Lymphknoten entfernt und ER-negative, G3 oder Lymphgefäßinvasion) eingeschlossen werden. Die Ergebnisse der pN0 Subgruppe sind nur von der EORTC und der französischen Studie verfügbar und zeigen für Tumoren mit medialen oder zentralen Sitz einen kleinen, aber signifikanten Überlebensvorteil (p = 0.049) für die Lymphabflussbestrahlung, welcher allerdings nur bei Patientinnen mit ER/PR-negativen G2-3-Tumoren klinisch relevant erscheint [683]. Aufgrund der relativ kleinen Fallzahl in dieser Subgruppe wurde kein Konsens, sondern nur eine mehrheitliche Zustimmung zur „Kann"-Empfehlung für diese Patientengruppe gegeben.

Bei nodal-positiven Mammakarzinomen ist der Vorteil durch eine zusätzliche Lymphabflussbestrahlung nicht generell größer als bei nodal-negativen Patientinnen, aber aufgrund der höheren Fallzahlen statistisch besser abgesichert. Insbesondere in der dänischen Studie [591] profitierten Patientinnen mit > 3 befallenen axillären Lymphknoten deutlich von der Lymphabflussbestrahlung, wohingegen bei 1-3 befallenen Lymphknoten nur bei prämenopausalen Patientinnen und höheren Grading (G2-3) ein klinisch relevanter Vorteil von der Lymphabflussbestrahlung resultiert [683]. Die Indikationen für die Bestrahlung der Mammaria-interna-Lymphknoten unterscheidet sich von denen des supra/infraklavikulären Lymphabflusses nur insofern, dass bei nachgewiesenem Lymphknotenbefall die mammaria interna Lymphknoten unabhängig von anderen Risikofaktoren bestrahlt werden sollten, überwiegend basierend auf den Ergebnissen der dänischen Studie [591]. Der Stellenwert einer Bestrahlung nur der Mammaria-interna- Lymphknoten ohne zusätzliche Bestrahlung der supra/infraklavikulären Lymphknoten wurde in keiner Studie untersucht, weswegen keine diesbezügliche Empfehlung abgegeben werden konnte.

Zusammenfassend überwiegt der Nutzen der Lymphabflussbestrahlung bei Patientinnen mit erhöhtem Rückfallrisiko damit klar gegenüber den Risiken. Da aus den derzeitig vorliegenden Studienergebnissen nicht gut differenziert werden kann, welcher Nutzen aus der Bestrahlung der supra- und infraklavikulären Lymphknoten und welcher Nutzen aus der Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten stammt, wurde die Indikation zur Lymphabflussbestrahlung in den Statements der Leitlinie weitgehend als Paket gesehen. Nur bei einem kleineren Teil der Patientinnen, insbesondere bei kardialen Vorerkrankungen und bei zusätzlicher adjuvanter Therapie mit Trastuzumab, wird eine isolierte Bestrahlung der supra- und infraklavikulären Lymphknoten empfohlen. Wenn bei der Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten die typischen Dosisbelastungen an Herz und Lungen überschritten werden [689, 690], welches insbesondere bei linksseitigen Tumoren als Problem vorkommen kann, sind Nutzen und Risiko einer Bestrahlung individuell abzuwägen und ein Verzicht auf die parasternale Bestrahlung stellt in diesen Fällen eine sinnvolle Option dar. Eine Bestrahlung mit angehaltenem Atem in tiefer Inspiration kann in diesen Fällen die Dosis an Herz und Lungen häufig so reduzieren, dass eine risikoarme Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten doch möglich ist [691].

Ob zusätzlich zur Bestrahlung der Brust/Brustwand eine Bestrahlung der supra- und infraklavikulären Lymphknoten allein ohne Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten zu einem Überlebensvorteil führt, kann aus randomisierten Studien nicht beantwortet werden. Bei mehr als 3 befallenen axillären Lymphknoten liegt die Rückfallrate in den supraklavikulären Lymphknoten mit ca. 17% [684] allerdings so hoch, dass alleine deswegen die Bestrahlung der supra- und infraklavikulären Lymphknoten indiziert ist. Bei Patientinnen mit 1-3 befallenen axillären Lymphknoten, die zusätzliche Risikofaktoren aufweisen, liegt die supraklavikuläre Rückfallrate ohne Strahlentherapie mit 9,6% (G2 mit 2 positiven Lymphknoten oder G3 mit 1 positiven Lymphknoten) bzw. 21% (G3 mit 2-3 positiven Lymphknoten oder G2 mit 3 positiven Lymphknoten) ebenfalls so hoch, dass auch eine alleinige Bestrahlung der supra- und infraklavikulären Lymphknoten sinnvoll ist [685].

Bestrahlung der axillären Lymphknoten

4.102.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **0/A**	Eine erweiterte axilläre Bestrahlung kann bei Patientinnen mit 1-2 befallenen axillären Wächterlymphknoten erfolgen, sofern keine axilläre Dissektion durchgeführt oder interdisziplinär keine weitere lokale axilläre Therapie vereinbart wurde (analog ACOSOG Z0011). Die Entscheidung über das geeignete Vorgehen soll interdisziplinär getroffen werden.
Level of Evidence **2b**	Quellen: [402, 688, 692, 693]
	Starker Konsens

Sämtliche Bestrahlungstechniken, die zur homogenen Bestrahlung der gesamten Brust eingesetzt werden, führen zur Mitbestrahlung von Teilen des ipsilateralen axillären Lymphabflussgebietes. Die Höhe dieses Anteils und die dort jeweils erreichten Dosen differieren je nach Volumen der zu bestrahlenden Brust in den Levels I und II und sind auch abhängig von der individuellen Lagerung der Patientin während der Bestrahlungsbehandlung. Die in diesen Axillaanteilen resultierenden Gesamtdosen liegen bei einer Standard-RT der gesamten Brust mit 50 Gy zwischen 20 - 40 Gy und beeinflussen somit die Rate axillärer Rezidive [694].

Erfolgt eine Bestrahlung der supra- und infraklavikulären Lymphknoten, wird nach den derzeitig gültigen Empfehlungen der ESTRO und der RTOG der axilläre Lymphknotenlevel III mit in das klinische Zielvolumen einbezogen [695, 696] und die Bestrahlungstechnik so gewählt, dass keine Lücke zwischen dem Zielvolumen für den Lymphabfluss und dem Zielvolumen für die Brust/Brustwand entsteht. Wegen der Lagerungsunsicherheiten im Bereich der Schulter wird zur Generierung der Planungszielvolumina noch ein Sicherheitsabstand um die klinischen Zielvolumen hinzugefügt. Dadurch wird insbesondere der mediale Anteil von Level II mit der vollen Dosis bestahlt. Bei einer Strahlentherapie der supra- und infraklavikulären Lymphknoten und der gesamten Brust/Brustwand werden demzufolge nur die kranialen Anteile von Level I und die lateralen Anteile von Level II nicht mit der vollen Dosis bestrahlt. Unter einer Bestrahlung der Axilla versteht der Radioonkologe in der Regel eine Erweiterung des Zielvolumens zur Erfassung der lateralen Anteile von Level II und des kranialen Anteils von Level I entsprechend der Ausdehnung im ESTRO-Konsensus [696].

Die Bestrahlung der gesamten Axilla, in den Statements auch „erweiterte axilläre Bestrahlung“ genannt, ist nur sinnvoll, wenn ein hohes Risiko für den Befall dieser Regionen besteht und keine chirurgische Ausräumung erfolgt ist. In der AMAROS-Studie [688] wurden Patientinnen vor der axillären Sentinel-Lymphknotenbiopsie randomisiert im Falle eines axillären Lymphknotenbefalls (n =1425) entweder eine axilläre Strahlentherapie (50 Gy in 25 Fraktionen in 5 Wochen) oder eine Dissektion der axillären Lymphknoten zu erhalten. Die Majorität der eingeschlossenen Patientinnen hatten 1-2 positive Sentinel-Lymphknoten. Die axilläre Rückfallrate, das DFS und das Gesamtüberleben nach 5 und 10 Jahren unterschieden sich in beiden Armen statistisch und klinisch nicht signifikant. Die Rate an Armödemen aller Grade war nach axillärer Dissektion (23% nach 5 Jahren) signifikant höher als nach axillärer Strahlentherapie (11% nach 5 Jahren).

In der Z0011-Studie [402] wurde nach brusterhaltender Operation mit 1-2 positiven Sentinel-Lymphknoten randomisiert, entweder eine axilläre Dissektion zur erhalten oder keine gezielte axilläre Therapie. Für alle Patientinnen war laut Protokoll eine Bestrahlung der Brust vorgesehen. Das Gesamtüberleben und das DFS bei dem 856 auswertbaren Patientinnen waren nach 5 Jahren nicht signifikant unterschiedlich (p=0,24/p=0.14). Demnach kann bei 1-2 befallenen Sentinel-Lymphknoten auf eine weitere axilläre Therapie verzichtet werden. Allerdings weist die Studie eine Reihe von Schwächen auf: Die Studie wurde vorzeitig vor dem Erreichen der geplanten Patientenzahl geschlossen; 38% der Patientinnen hatten nur Mikrometastasen; und die Bestrahlungstechniken wurden nur in einer Subgruppe von 228 Patientinnen untersucht. Von diesen 228 Patientinnen wurde bei ca. 50% eine sogenannte hohe Tangente zur Bestrahlung der Brust und weitere ca. 17% eine Bestrahlung der gesamten Axilla durchgeführt, d.h. ein erheblicher Anteil der Patientinnen hatte eine teilweise oder komplette Bestrahlung der Axilla erhalten [693]. Demzufolge verbleibt eine Unsicherheit, bei welchen Patientinnen mit positiven Sentinel-Lymphknoten ohne Risiko auf eine weitere axilläre Therapie durch Dissektion oder Strahlentherapie verzichtet werden kann. Bei mehr als 2 befallenen Sentinel-Lymphknoten und nicht erfolgter Dissektion der Axilla ist die erweiterte axilläre Bestrahlung klar zu empfehlen. Bei 1-2 befallenen Lymphknoten ist die Indikation unbedingt im interdisziplinären Tumorboard abzusprechen. Liegen nur Mikrometastasen vor, kann auf eine weitere axilläre Therapie verzichtet werden. Da verbackene Lymphknoten oder Lymphknoten mit massiven extrakapsulären Tumorwachstums (ECE) ein Ausschlusskriterium für die Behandlung in der Z0011-Studie waren, sollte das weitere Vorgehen auch in diesen Fällen interdisziplinär abgestimmt werden. Obwohl ECE ein unabhängiger negativer Prognosefaktor für das DFS und Gesamtüberleben darstellt [697], ist die axilläre Rückfallrate nach axillärer Dissektion ohne Strahlentherapie gering [692] und stellt keine Indikation für eine erweiterte axilläre Strahlentherapie dar. In der AMAROS-Studie war ECE kein Ausschlusskriterium, wobei die Ergebnisse für Patientinnen mit ECE nicht gesondert berichtet wurden. Wenn keine axilläre Dissektion erfolgt [698], kann in diesen Fällen eine erweiterte axilläre Strahlentherapie erwogen werden. Bei nachgewiesenem Resttumor in der Axilla ist eine Strahlentherapie als sinnvoll anzusehen.

Dosis und Fraktionierung bei Bestrahlung des regionären Lymphabflusses

4.103.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Radiotherapie des Lymphabflusses sollte in konventioneller Fraktionierung (5x wöchentlich 1,8 Gy bis 2,0 Gy, Gesamtdosis ca. 50 Gy in ca. 5-6 Wochen) oder kann in Hypofraktionierung (Gesamtdosis ca. 40 Gy in ca. 15-16 Fraktionen in ca. 3 bis 5 Wochen) erfolgen.
	Starker Konsens

Sämtliche Studien zur Bestrahlung der Lymphabflusswege wurden in konventioneller Fraktionierung mit 5x2 Gy pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy durchgeführt. In den Studien zur hypofraktionierten Strahlentherapie der Brust bzw. Brustwand erhielten weniger als < 10% (583/7095) der Patientinnen eine Lymphabflussbestrahlung [601, 602]. Bisher wurde nur ein Fall einer Armnervenplexopathie berichtet. Allerdings können Plexopathien noch bis zu 30 Jahren nach Strahlentherapie auftreten [612]. Die Nachbeobachtungen in den Studien zur hypofraktionierten Strahlentherapie sind bisher nicht länger als 10 Jahre, weswegen die konventionell fraktionierte Strahlentherapie im Falle der Indikation zur Lymphabflussbestrahlung der Standard bleibt. Isolierte Bestrahlungen der Lymphabflusswege ohne gleichzeitige Bestrahlung der Brust oder der Thoraxwand wurden nur in kleineren Kollektiven untersucht [699] und erbrachten keinen Hinweis auf einen Vorteil für die Patientinnen, weswegen keine Empfehlung zur Bestrahlung des isolierten Lymphabflusses gegeben werden kann.

Radiotherapie bei lokal weit fortgeschrittenem Tumor und bei primärer Inoperabilität

4.104.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Bei Patientinnen mit primär inoperablen bzw. inflammatorischen Karzinomen soll eine primäre Systemtherapie, gefolgt von Operation und postoperativer Strahlentherapie, oder bei weiter bestehender Inoperabilität alleiniger oder präoperativer Strahlentherapie durchgeführt werden.
Level of Evidence **1b**	Quellen: [700, 701]
	Starker Konsens

Das lokal fortgeschrittene Mammakarzinom (LABC, locally advanced breast cancer) beschreibt eine Gruppe von Tumoren, die zwei Kriterien vereinen: 1. Eine primäre Resektion ist nicht möglich oder wird als nicht sinnvoll erachtet. 2. Primär wird eine neoadjuvante Therapie in Betracht gezogen.

Hagensen und Stout prägten den Begriff des „locally advanced breast cancers“ erstmals 1943 und stellten Diagnosekriterien auf, welche heute ungefähr den Stadien IIIA und B entsprechen: Lymphödem der Haut, Satellitenläsionen, inflammatorisches Karzinom, nicht mobilisierbare Lymphknotenmetastasen. In der Praxis haben sich für die Definition „locally advanced“ lokal fortgeschritten folgende Kriterien, von denen zumindest eine erfüllt sein muss, durchgesetzt: Tumoren > 5 cm (T3), Haut- oder

Brustwandinfiltrationen (T4a, T4b), inflammatorische Karzinome (T4c), fixierte axilläre Lymphknotenkonglomerate (cN2) oder infraklavikuläre Lymphnotenmetastasen (cN3). Auch der Begriff „inflammatorisches Karzinom“ ist unscharf definiert. Es handelt sich dabei um eine klinisch- pathologische Entität, bei der eine tumorassoziierte Entzündung zumindest eines Teils der Haut mit dem klassischen Entzündungszeichen vorliegt.

Die Einleitung einer primären, systemischen Therapie gilt als Behandlungsstandard bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom und inflammatorischem Karzinom sowie bei Patientinnen mit distanter Metastasierung. Das Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie (NAC), insbesondere das Erzielen einer pathologischen kompletten Remission (pCR), konnte als günstiger Prognosemarker, assoziiert mit einem verbesserten Überleben, gezeigt werden. Randomisierte klinische Studien fokussierten auf der Weiterentwicklung effektiver Systemtherapien, wobei die Strahlentherapie meistens integraler Bestandteil dieser Studien war, da die Bedeutung für die lokoregionäre Tumorkontrolle unangefochten war. Hier hat sich das wissenschaftliche Feld insofern verändert, als dass die Bedeutung der Strahlentherapie im Falle einer kompletten Remission nach Mastektomie hinterfragt wird.

Das heute verwendete neoadjuvante Therapiekonzept mit Systemtherapie bei LABC wurde erstmals in den späten 70er-Jahren von De Lena [702] beschrieben. Durch eine neoadjuvante Chemotherapie konnte oft eine Größenreduktion des Tumors und der inflammatorischen Komponente erreicht werden. Außerdem konnte ein Down-staging des axillären Lymphknotenbefalles und somit eine sekundäre operative Therapie ermöglicht werden. Neoadjuvante Therapiekonzepte mit multimodalem Vorgehen sind deshalb seit Langem bei primär inoperablen LABC als Standardbehandlung akzeptiert. Sind nach einer neoadjuvanten Therapie im Brustgewebe und in axillären Lymphknoten keine invasiven und nichtinvasiven Tumorzellen mehr nachweisbar, spricht man von einer pathologisch kompletten Remission (pCR). In der NSABP-18-Studie wie auch in anderen Studien wurde ein enger Zusammenhang zwischen dem Ansprechen des Primärtumors und der Langzeitprognose festgestellt. Patientinnen, die eine histopathologische Komplettremission (pCR) aufwiesen, hatten ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben als Patientinnen mit nur partieller Remission. Dies führte dazu, dass die pCR als früher Surrogatmarker für das Überleben dient und somit verschiedene neoadjuvante Therapieregime gegeneinander verglichen werden können.

Sorgfältige Untersuchungen der lokalen Tumorausdehnung mit Lymphknotenbestimmung sowie gute Staging-Untersuchungen sind zur Festlegung des Therapiekonzeptes unerlässlich, da die prätherapeutische Krankheitsausdehnung die Art der Operation und die Radiotherapie beeinflusst.

1971 wurde die Phase III-Studie der EORTC publiziert, zur Behandlung lokal fortgeschrittener und inflammatorischer Mammakarzinome. Insgesamt waren 410 Patientinnen randomisiert worden, zugunsten entweder einer alleinigen Strahlentherapie, einer Strahlentherapie plus Chemotherapie (CMF), einer Strahlentherapie in Kombination mit Tamoxifen oder Kombination aus Strahlentherapie mit Tamoxifen und CMF. Die Operation war nicht geplanter Bestandteil der Behandlungsabfolge, sondern wurde reserviert als „Salvage-Maßnahme“ im Falle eines Lokalrezidives. Mit alleiniger Strahlentherapie konnte ein 10-Jahres-Gesamtüberleben von 13% und ein distant metastasenfreies Überleben von 15% erzielt werden, was als Hinweis für ein kuratives Potenzial gewertet wurde. Erwartungsgemäß führten die Hinzunahme der Chemo- bzw. Hormontherapie jeweils zu einer signifikanten Zunahme der Zeit bis zum Lokalrezidiv, bis zur distanten Metastasierung bzw. der Verbesserung des Gesamtüberlebens. Mit der Kombinationsbehandlung konnte der größte

therapeutische Effekt erzielt werden. Das 10-Jahres-Gesamtüberleben konnte ca. um 8-15% verbessert werden durch die Hinzunahme der Systemtherapie.

In den Folgejahren konnte im Rahmen entsprechender Studien die Systemtherapie verbessert werden durch die Hinzunahme von Anthrazyklinen und Taxanen mit schrittweiser Verbesserung des 5-Jahres-Gesamtüberleben für LABC von ca. 70% bzw. 40% für inflammatorische Mammakarzinome. Die Bestrahlung nach Mastektomie (im Falle der eingetretenen Resektabilität) nach neoadjuvanter Chemotherapie wurde in der überwiegenden Anzahl der Patientinnen durchgeführt. Auch hier zeigte sich, dass Patientinnen mit pCR im Rahmen der Mastektomie ein substantiell besseres Gesamtüberleben aufwiesen als Patientinnen mit partiellem Ansprechen oder Tumorrest. Dies untermauerte den Gebrauch der pCR-Rate als Surrogatmarker für das Gesamtüberleben für zukünftige Behandlungskonzepte. Im Rahmen der Subgruppenanalysen zeigte sich allerdings auch, dass die pCR-Rate in stärkerem Ausmaß durch die Biologie der Tumoren bestimmt wurde, als vom gewählten Chemotherapie-Regime.

Unabhängig vom Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie, stellte sich die Frage, inwieweit zusätzliche Lokalbehandlungen die Ergebnisse verbessern würden. Randomisierte Studien zur Frage der Notwendigkeit der Operation und Strahlentherapie in dieser Situation sind nicht verfügbar. Üblicherweise wird die Strahlentherapie bei persistierender Resektabilität nach NAC empfohlen. Die Resektabilität sollte dann erneut ca. 6-12 Wochen nach Abschluss der Bestrahlung überprüft werden.

Bei Stadium III-Patientinnen mit resektablem Tumor nach neoadjuvanter Chemotherapie (NAC) wurde der Effekt von Operation und Strahlentherapie in drei kleinen randomisierten Studien untersucht. Patientinnen wurden nach neoadjuvanter Chemotherapie (in zwei Studien mit Anthrazyklinen, in einer Studie mit CMF) randomisiert, um sich entweder einer Mastektomie oder einer Strahlentherapie zu unterziehen. Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben und lokoregionäre Tumorkontrolle waren vergleichbar zwischen beiden Lokaltherapien. Allerdings lag die Lokalrezidivrate nach 2-5 Jahren in der Größenordnung von 40-60%, unabhängig davon, ob operiert oder bestrahlt wurde. Letztlich ein indirekter Hinweis, dass Patientinnen sowohl operiert und bestrahlt werden sollten, um die Lokalrezidivraten zu senken. In keiner dieser Studien wurde die Ansprechrate nach neoadjuvanter Therapie dokumentiert. Insofern ist die Frage nach wie vor offen, inwieweit nach Komplettremission nach neoadjuvanter Chemotherapie Operation **und** Strahlentherapie erforderlich sind.

Die Herausforderung für die Strahlentherapie liegt in der Entscheidung, welche Patientinnen nach NAC gefolgt von Mastektomie von einer Postmastektomie-Radiotherapie (PMRT) profitieren. Letztlich unterliegt diese Entscheidung zahlreichen (zusätzlichen) Einflüssen. Aktuell präferiert die aktuelle Datenlage eher eine Ausdehnung in der Indikation zur PMRT auch im Rahmen nodal positiver Karzinome mit niedriger Lymphknotenbeteiligung (1-3 positive Lymphknoten). Durch die Hinzunahme unterschiedlicher Systemtherapien konnte die Rate an Patientinnen mit Komplettremission nach NAC gesteigert werden. Es konnte gezeigt werden, dass ein ypN0-Status nach neoadjuvanter Chemotherapie mit einem niedrigen lokoregionären Rezidivrisiko einhergingen, auch ohne Anwendung der PMRT.

Die Rolle der PMRT wurde letztlich begründet in den beiden großen Studien der dänischen Studiengruppe (Danish Breast Cooperative Group, DBCG) und des sogenannte British Columbia Trial. In der DBCG-Studie 82 b und c [662, 663] als auch im sogenannten British Columbia Clinical Trail [703] wurden mehr als 3500 Frauen im

Zeitraum 1979-1990 randomisiert, entweder zugunsten einer PMRT oder lediglich Nachbeobachtung nach Operation und Systemtherapie. Systemtherapie in diesen Studien beinhaltete entweder CMF oder Tamoxifen. Mehr als 90% dieser Patientinnen in diesen Studien hatten positive Lymphknotenmetastasen (pN+). Diese Studien zeigten eine substantielle Abnahme in der langfristigen lokoregionären Rezidivrate, die sich auch in einem verbesserten brustkrebsspezifischen Überleben und Gesamtüberleben wiederspiegelte. Aufgrund dieser Ergebnisse wird die PMRT für Patientinnen mit ≥ 4 pathologisch befallenen Lymphknoten bzw. Patientinnen im Stadium III letztlich uneingeschränkt empfohlen.

In zwei kleineren Studien wurde die Bedeutung der Operation nach stattgehabter Strahlentherapie (nach neoadjuvanter Chemotherapie) untersucht:

Merajver et al. [704] behandelten 90 Patientinnen im Stadium III zunächst mit 9 Zyklen einer Anthrazyclin-haltigen neoadjuvanten Chemotherapie. Nach dem letzten Zyklus wurde mittels Biopsie die initiale Tumorregion erneut biopsiert. Im Falle einer kompletten Remission erhielten Patientinnen eine Strahlentherapie der Thoraxwand und regionären Lymphknotenstationen ohne Operation. Patientinnen mit Residualtumor im Rahmen der Biopsie erhielten eine Mastektomie gefolgt von der Strahlentherapie in gleicher Dosierung. Der Verzicht auf die Operation bei Patientinnen mit pCR war nicht assoziiert mit einer höheren Lokalrezidivrate, die ca. 20% betrug nach fünf Jahren Follow-up.

Ring et al. [705] (n=136) und Daveau et al. [706] (n=165) extrahierten aus ihren prospektiven Datensammlungen die Behandlungsergebnisse von Stadium III Patientinnen mit kompletter Remission nach neoadjuvanter Chemotherapie, die eine Strahlentherapie erhalten hatten, aber keine Operation. Diese wurden verglichen mit Patientinnen mit pCR nach Chemotherapie, die eine Mastektomie erhalten hatten inkl. postoperativer Bestrahlung. Die Behandlungsergebnisse bezüglich Gesamtüberleben, krankheitsfreiem Überleben und distant- metastasenfreiem Überleben waren nahezu identisch. Ein Trend hinsichtlich verbesserter lokoregionärer Tumorkontrolle wurde beobachtet für Patientinnen, die sowohl Operation gefolgt von Bestrahlung erhalten hatten. Auch bei fehlender Evidenz wird letztlich die Operation nach neoadjuvanter Systemtherapie unabhängig vom Ansprechen empfohlen, wenn eine komplette Resektion möglich erscheint.

Die Festlegung der Art des operativen Vorgehens nach neoadjuvanter Chemotherapie (NAC) ist komplex und nicht standardisiert. Festgelegte Kriterien, nach welchen für Patientinnen nach NAC eine brusterhaltende Therapie (BET) angestrebt werden darf/kann und bei welchen eine Mastektomie mehr Sicherheit bietet, existieren nicht. Bei primär inoperablen LABC und bei inflammatorischen Tumoren wird aufgrund der hohen Lokalrezidivrate generell eine Mastektomie mit Axilla-Clearance empfohlen, auch wenn eine gute Remission nach präoperativer Therapie vorliegt. Bei den „large operable“ Tumoren besteht primär das Ziel, brusterhaltend zu operieren. Dabei beeinflusst auch das Muster der Tumorreduktion das weitere operative Vorgehen. Liegt ein konzentrisches Schrumpfen zu einem einzelnen Tumorknoten vor, kann dieser evtl. auch durch eine BET vollständig entfernt werden.

Zur Frage, inwieweit die Strahlentherapie nach Mastektomie erforderlich ist, insbesondere in Fällen mit kompletter pathologischer Remission, gibt es zwei retrospektive Studien:

Huang et al. [707] untersuchte das klinische Behandlungsergebnis von 670 Brustkrebspatientinnen, die sechs unterschiedliche neoadjuvante Chemotherapie-

Schemata im Rahmen von klinischen Studien erhalten hatten, nach Mastektomie und Axilladissektion. Von diesen Patientinnen erhielten 134 keine PMRT, wohingegen 542 Patientinnen eine Strahlentherapie nach Mastektomie erhielten. Die Patientinnen waren im Zeitraum von 1974 bis 2000 behandelt worden, mit einem medianen Follow-up von 69 Monaten. Erwartungsgemäß fand sich im nicht randomisierten Vergleich ein Selektionsbias dahingehend, dass sich unter den Patientinnen, die bestrahlt wurden, signifikant höhere T- und N-Stadien fanden: In der PMRT-Kohorte repräsentierten 83% der Frauen ein Stadium III (-IV) verglichen mit lediglich 50% in der Kohorte, die keine Bestrahlung erhielten. Die pCR-Rate nach neoadjuvanter Chemotherapie betrug 14% im PMRT-Arm versus 6% ohne Bestrahlung. Insgesamt betrug die 10-Jahres- Lokalrezidivrate 11% für Frauen, die eine PMRT erhielten, gegenüber 22% ohne Bestrahlung (p=0,0001) und auch das Gesamtüberleben war besser mit Strahlentherapie. In einer Subgruppe von 46 Patientinnen im klinischen Stadium III (-IV) (35 erhielten PMRT, 11 wurden nicht bestrahlt), die jeweils eine komplette Remission nach neoadjuvanter Chemotherapie erzielt hatten, betrug die 10-Jahres-Lokalrezidivrate 3% mit Strahlentherapie (PMRT) verglichen mit 33% ohne PMRT (p=0, 0006).

Im Rahmen der multivariaten Analyse hinsichtlich der Faktoren, die mit Lokalrezidiv assoziiert waren, fand sich als signifikantester Faktor der Verzicht auf die Postmastektomie-Radiotherapie (PMRT) (HR 4,7; 95% CI: 2,7-8,1). Andere Faktoren waren ≥ 20% pathologische Lymphknoten involviert nach NICE, klinisches Stadium ≥ I IIB, kein Tamoxifen, und Hormonrezeptor-negativer Status. Insgesamt war das krebsspezifische Überleben nach 10 Jahren vergleichbar in beiden Behandlungsgruppen: 58% versus 55%. In der univariaten Analyse fand sich aber hinsichtlich des krankheitsspezifischen Überlebens eine Verbesserung für die Subgruppe der Patientinnen mit PMRT, eingeschlossen jene mit klinischem Stadium ≥ IIIB, cN2-N3-Status und Stadium ≥ IV pathologische Lymphknoten.

In einer weiteren Publikation identifizierten McGuire et al. [669] 106 Patientinnen im Stadium II-III, die im Zeitraum von 1982 bis 2002 mit neoadjuvanter Chemotherapie (92% Anthrazyklin-basierte Chemotherapie, 38% mit Taxanen) und Mastektomie behandelt worden waren und zum Zeitpunkt der Operation eine pCR hatten. Von diesen erhielten 34 Patientinnen eine PMRT, gegenüber 72 Patientinnen, die nicht bestrahlt wurden. Insgesamt unterschied sich die 10-Jahres-Lokalrezidiv-Rate nicht zwischen der Gruppe der PMRT und der nicht-PMRT (5% versus 10%, p=0,4), vermutlich am ehesten beeinflusst durch die 0% 10-Jahres-Rezidivrate der 32 Patientinnen im klinischen Stadium I-II. Demgegenüber führte die PMRT aber zu einer signifikanten Abnahme der 10-Jahres-Lokalrezidivrate für die 74 Patientinnen im Stadium III (7% versus 33%, p=0,04). Auch das Gesamtüberleben war signifikant verbessert für Patientinnen im Stadium III, die eine PMRT erhielten (77,3% versus 33,3%, p =0,002). Konsequenterweise wurde von den Autoren geschlussfolgert, dass die PMRT durchgeführt werden sollte, bei Patientinnen, die sich im Stadium III präsentieren und eine komplette pathologische Remission nach neoadjuvanter Chemotherapie erreicht hatten.

Aus dieser Datenbank wurden weitere spezifische Subgruppen retrospektiv analysiert. Garg et al. [708] analysierten den Effekt der Strahlentherapie an 107 jüngeren Patientinnen (jünger als 35 Jahre) im Stadium IIA-IIIC behandelt mit neoadjuvanter Chemotherapie und Mastektomie mit PMRT (n = 80) oder ohne PMRT (n = 20) im Zeitraum 1975 bis 2005. Patientinnen im Stadium III beinhalteten 84%, die eine PMRT erhielten, gegenüber 42%, die keine erhielten. Die pCR-Rate war 19% in der PMRT-Gruppe versus 1% in der nicht bestrahlten Gruppe. Wie in der Voranalyse dokumentiert (Huang et al.), führte die PMRT signifikant zu einer verbesserten lokoregionären Kontrolle (88%

versus 63%) und Gesamtüberleben (67% versus 48%) in dieser Subgruppe junger Patientinnen.

Nagar et al. [670] berichteten über 162 Frauen im klinischen Stadium T3 N0, die von 1985-2004 nach neoadjuvanter Chemotherapie gefolgt von Mastektomie und PMRT (n =119) oder keiner PMRT (n = 43) behandelt wurden. Die 5-Jahres-Lokalrezidivrate betrug 9 %, aber war signifikant höher bei Patientinnen, die keine PMRT erhalten hatte (24% versus 4%, p < 0,001). In den 89 Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Operation ypN0 waren, war der Unterschied in der Lokalrezidivrate statistisch nicht mehr signifikant (2% mit PMRT versus 14% ohne PMRT, p = 0,06). Patientinnen in der nicht bestrahlten Gruppe, die als ypN+ klassifiziert wurden, hatten eine 5-Jahres-Lokalrezidivrate von 53% verglichen mit 5% in der Gruppe, die eine PMRT erhalten hatten.

Zusammengefasst zeigen diese Studienergebnisse, dass Frauen im klinisch fortgeschrittenen Stadium III (insbesondere mit cN2-N3 Befall und mit zum Zeitpunkt der Operation noch residuell befallenen ypN+ Lymphknoten) nach neoadjuvanter Chemotherapie und Mastektomie dem höchsten Lokalrezidivrisiko unterliegen. Das Lokalrezidivrisiko scheint für Patientinnen im klinischen T3N0 Stadium deutlich geringer, insbesondere mit einem ypN0-Status zum Zeitpunkt der Operation.

Lokoregionäre Bestrahlung bei Patientinnen mit synchroner Metastasierung

Die lokoregionäre Bestrahlung wird zurzeit im Oligometastasierungkonzept zusammen mit anderen Tumorentitäten in verschiedenen laufenden Studien untersucht, ohne dass bisher belastbare Resultate vorliegen. Die Strahlentherapie kann hier sicher zur Symptomlinderung beitragen, der Einfluss auf das Überleben ist in den retrospektiven Daten uneinheitlich. Sowohl für Operation als auch Strahlentherapie wird in einigen retrospektiven Analysen ein verbessertes Überleben dokumentiert, teilweise aber auch kein Einfluss durch die lokale Therapie.

Durch Badwe et al. [709] wurden 2015 die Daten der randomisierten Studie aus Indien abschließend publiziert. Unbehandelte Patientinnen mit „de-novo“-Metastasierung wurden randomisiert hinsichtlich einer chirurgischen Lokaltherapie, gefolgt von Bestrahlung (n =173) vs. keine Lokaltherapie (n =177) bzw. alleiniger Chemo-/Hormon-Therapie [709]. Das mediane Gesamtüberleben betrug 19.2 Monate mit Lokaltherapie vs. 20.5 Monate ohne Lokaltherapie (p = 0.79). Insofern wird eine Lokaltherapie nicht als Standard bei initialer Metastasierung empfohlen. Dieses Negativ-Ergebnis schließt aber einen möglichen Benefit für Subgruppen nicht aus. Eine zweite randomisierte Studie zur gleichen Fragestellung wurde in der Türkei initiiert. Ergebnisse wurden bisher nur in Abstraktform auf Kongressen publiziert. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde bisher auch in diesem Datenkollektiv kein Vorteil für die Lokaltherapie gesehen: nach 54 Monaten 35% mit Lokaltherapie vs. 31% ohne Lokaltherapie. Allerdings fand sich im Rahmen von Subgruppenanalaysen (HR+, Patientinnen < 50 Jahre, Patientin mit ossärer Oligometastasierung) ein signifikanter Überlebensvorteil.

Therapiesequenz von adjuvanter Systemtherapie und Radiotherapie

4.105.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Postoperative Chemotherapie und Radiotherapie sollen sequentiell erfolgen. Hinweis: die Überlegenheit einer speziellen Sequenz (erst Chemotherapie bzw. erst Radiotherapie) ist nicht belegt. Für die klinische Praxis hat sich die Sequenz von Chemotherapie mit nachfolgender Radiotherapie etabliert.
Level of Evidence **1b**	Quellen: [710-713]
	Starker Konsens

4.106.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Bei alleiniger RT sollte diese innerhalb einer 8-wöchigen Frist postoperativ eingeleitet werden.
Level of Evidence **2b**	Quellen: [714, 715]
	Starker Konsens

4.107.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **0**	Eine adjuvante endokrine Therapie kann unabhängig von der Radiotherapie eingeleitet werden. (Evidenzgrad 1a) Eine Therapie mit Trastuzumab kann während einer Strahlentherapie fortgeführt werden. Bei einer simultanen A.-mammaria-Lymphknoten-Bestrahlung soll das Vorgehen interdisziplinär festgelegt werden. (Evidenzgrad 4)
Level of Evidence **1a/4**	Quellen: [593, 686, 687, 716]
	Starker Konsens

Bisher gibt es keine Evidenz, dass in der adjuvanten Situation eine spezifische Sequenz von Strahlentherapie und medikamentöser Therapie eindeutig überlegen ist. Grundsätzlich gilt, dass sowohl medikamentöse Therapie als auch Strahlentherapie so früh wie möglich begonnen und nicht unnötig verzögert werden sollen [672, 717, 718].

Eine antihormonelle Therapie kann unabhängig von der Strahlentherapie (auch zeitgleich) durchgeführt werden; mittlerweile ist dies auch durch randomisierte Studien

belegt [716, 719-723]. Falls nur eine endokrine Therapie (ohne Chemotherapie) und eine Strahlentherapie indiziert sind, sollte die Strahlentherapie also im Regelfall innerhalb von 4 bis 6 Wochen nach der Operation beginnen; die antihormonelle Therapie kann schon vor, während oder auch kurz nach der Strahlentherapie eingeleitet werden. Ein verzögerter Beginn der Strahlentherapie (Zeitintervall zwischen OP und Beginn der Strahlentherapie 8 -12 Wochen) ist möglicherweise nicht nachteilig; bei begründeten Verzögerungen (z.B. interkurrente Erkrankungen) kann ein längeres Zeitintervall akzeptiert werden. Unnötige Verzögerungen sollten aber vermieden werden.

Für die Kombination von Chemotherapie und Strahlentherapie wird ein sequentielles Vorgehen empfohlen (erst Chemotherapie, dann Strahlentherapie oder umgekehrt); randomisierte Studien und Metaanalysen zeigten keinen Vorteil für eine spezielle zeitliche Abfolge [710-713]. Die Sequenz der Therapieverfahren sollte das dominierende individuelle Rezidivrisiko (systemisch oder lokoregional) berücksichtigen und interdisziplinär festgelegt werden. Meistens wird zunächst die Chemotherapie durchgeführt und danach (im Regelfall innerhalb von 2 bis 4 Wochen nach dem letzten Chemotherapie-Kurs) die Strahlentherapie angeschlossen [724]. Dies ist insbesondere für Patientinnen mit hohem systemischen Rückfallrisiko sinnvoll. Bei sehr langen adjuvanten Therapieregimen kann dadurch ein Zeitintervall von etwa 6 Monaten bis maximal zwischen Operation und Beginn der Strahlentherapie resultieren. Befürchtungen, dass diese lange Verzögerung der Strahlentherapie (die bei alleiniger Strahlentherapie ohne Chemotherapie als eindeutig nachteilig gilt) mit einer verminderten Wirkung der Strahlentherapie und erhöhter lokoregionaler Rückfallrate verbunden sein könnten, haben sich nicht bestätigt. Wenn allerdings die geplante Chemotherapie aus individuellen Gründen nicht innerhalb der üblichen Frist postoperativ begonnen werden kann, sollte ggf. die Strahlentherapie vorgezogen werden. Dies ist insbesondere bei Verwendung hypofraktionierter Strahlentherapieregime zu diskutieren.

Eine Therapie mit zielgerichteten Medikamenten bei HER2-positiven Tumoren kann während einer Strahlentherapie fortgeführt werden. Sämtliche Studien zeigen keine erhöhte Toxizität oder erhöhte Rate von kardialen Ereignissen, auch nicht bei linksseitiger Strahlentherapie [725]. Sehr wenige Daten gibt es allerdings bezüglich der Kombination von Trastuzumab und gleichzeitiger Strahlentherapie der linksseitigen parasternalen Lymphknoten; in diesen Fällen sollten Indikation und Therapiesequenz interdisziplinär festgelegt werden.

4.7. Systemische adjuvante Therapie (endokrine, Chemo-, Antikörpertherapie)

4.7.1. Auswahl der adjuvanten Therapie und Risikoeinstufung

Die Empfehlungen zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms berücksichtigen Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Grading, Hormonrezeptorstatus, HER2-Status, Menopausenstatus und Alter als wichtigste Faktoren zur Entscheidung über Notwendigkeit und Art der adjuvanten Therapie [363, 524].

Die St.-Gallen-Empfehlungen 2009 weisen auf die endokrine Sensitivität und die Empfehlungen von 2011 auf die molekularen Subtypen als entscheidende Kriterien für die Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie hin [524]. Als Surrogatparameter für die molekularen Subtypen gelten die immunhistochemisch bestimmten Marker ER, PgR, HER2 und Ki-67 [524]. Als Luminal A gelten ER- und/oder PgR-positive, HER2-negative Tumoren mit niedriger Proliferationsrate, als Luminal B diese Tumoren mit hoher Proliferationsrate. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass es bislang keinen validierten Schwellenwert für Ki-67 (z. B. für die Einteilung Luminal A vs. B oder für die Entscheidung für/gegen eine adjuvante Chemotherapie) gibt.

Indikationen für eine adjuvante Chemotherapie sind:

- bei HER2-positiven Tumoren ist die simultane Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab über die Dauer von 1 Jahr in Kombination mit einer (neo)adjuvanten Chemotherapie Standard
- bei endokrin nicht sensitiven Tumoren (ER- und PgR-negativ)
- bei fraglich endokrin sensitiven Tumoren
- bei nodal-positiven Tumoren (innerhalb von Studien wird derzeit evaluiert, ob bei Patientinnen mit niedrigem Nodalbefall (1–3 befallene LK) und günstiger Tumorbiologie (Luminal A) auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann)
- G 3
- junges Erkrankungsalter (< 35 Jahre)

Eine Chemotherapieindikation ergibt sich immer dann, wenn der individuelle zu erwartende Nutzen höher ist als mögliche Nebenwirkungen und Spätschäden. Dies erfordert eine differenzierte Aufklärung der Patientinnen, v. a. falls der zu erwartende Nutzen nur gering ist.

4.7.2. Endokrine Therapie

4.108.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Patientinnen mit östrogen- und/oder progesteronrezeptor-positiven (˚) invasiven Tumoren sollen eine endokrine Therapie erhalten. ˚ (>/=10% progesteronrezeptor-positive Tumorzellkerne)
Level of Evidence **1a**	Quellen: [29, 726-729]
	Starker Konsens

4.109.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Eine endokrine Therapie soll erst nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden, kann aber parallel zur Strahlentherapie erfolgen.
Level of Evidence **1a**	Quellen: [29, 580, 726-729]
	Starker Konsens

Adjuvante endokrine Therapien wie Tamoxifen und Aromatasehemmer reduzieren signifikant die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs um relativ ca. 40% und die Wahrscheinlichkeit des Versterbens um relativ ca. 30% [227, 363, 727, 730].

Diese relative Risikoreduktion ist unabhängig vom Alter der Patientin, dem Tumorstadium und der Vortherapie wie einer adjuvanten Chemotherapie, bezieht sich allerdings immer auf Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom.

Diese günstigen Effekte der endokrinen Therapie werden nur bei ausreichender Therapieadhärenz realisiert. Aber nur etwa die Hälfte der Frauen mit Brustkrebs führt diese Behandlung über die empfohlenen 5 Jahre durch. Dieser Mangel an Compliance ist mit einem signifikant erhöhten Sterberisiko verbunden. Es ist wichtig, die Patientinnen von der Notwendigkeit der Therapie zu überzeugen, durch sorgfältige Anamnese das Bewusstsein für Nebenwirkungen und für therapieunabhängig auftretende Beschwerden zu schärfen und diese adäquat zu behandeln. Bei schweren Nebenwirkungen, die die Therapieadhärenz gefährden, kann bei postmenopausalen Patientinnen der Wechsel von einem Aromatasehemmer auf Tamoxifen und umgekehrt oder zwischen den Aromatasehemmern (steroidal vs. non-steroidal) erwogen werden. Gelingt es, durch diese Maßnahmen die Therapietreue zu erhöhen, rettet dies möglicherweise mehr Leben als eine zusätzliche Chemotherapie.

Die Gruppe der Patientinnen mit einem schwach ER-positiven Mammakarzinom (1-9% gefärbte Tumorzellkerne) verhält sich in einigen Analysen ([474] N=251) prognostisch eher wie rezeptornegative Patientinnen und weist (an kleineren Patientinnenzahlen untersucht, N=26) ähnliche molekulare Eigenschaften wie triple-negative Mammakarzinome auf [470, 471]. In einer Untersuchung an 314 Patientinnen wiesen die

mit einer geringen ER-Färbung (1-9%) eine ähnliche Häufigkeit von BRCA-1-Mutationen auf wie ER-negative Patientinnen [473].

Da sich diese Patientinnengruppe (1-9% positive ER) prognostisch offensichtlich anders als die mit einer ER-Positivität von > 10% verhält [731], sollte bei ihnen eine zusätzliche adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie erwogen werden.

Karzinome mit einer schwachen PR-Färbung (<10%) und negativen ER-Färbung könnten molekular dem triple-negativen Mammakarzinom entsprechen [732, 733]. Diese Daten werden unterstützt durch die EBCTCG-Analyse von 2008 "Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer", in der nachgewiesen wurde, dass Tamoxifen nur einen geringen Effekt auf die Rezidivrate und das Überleben bei Patientinnen mit einer schwachen Östrogenrezeptor-Expression hatte und einen nur geringen zusätzlichen Effekt zur adjuvanten Chemotherapie.

Daten einiger Studien (wie Tam-02, [734, 735]) weisen darauf hin, dass ein späterer Beginn (bis zu 5 Jahre nach abgeschlossener Lokaltherapie und/oder Chemotherapie) mit einer adjuvanten endokrinen Therapie besser ist, als ganz auf diese endokrine Therapie zu verzichten. Auch dieser spätere Beginn der endokrinen Therapie verlängerte das DFS und das OS bzw. DDFS. Die MA.17-Studie [736], die auch ein längeres therapiefreies Intervall zwischen Tamoxifen und Letrozol zuließ, zeigte ähnliche Ergebnisse. Das sind Hinweise darauf, dass bei Nebenwirkungen eine Therapiepause einem generellen Abbruch vorzuziehen ist.

Endokrine Therapie

4.110.	**Evidenzbasierte Empfehlung**
Empfehlungsgrad **A/B**	Nach 5 Jahren Tamoxifen soll für jede Patientin mit einem ER+-Mammakarzinom die Indikation zu einer erweiterten endokrinen Therapie geprüft werden. Die Indikationsstellung sollte in der Abwägung des Rückfallrisikos und den therapieassoziierten Nebenwirkungen (Toxizität, verminderte Adhärenz) erfolgen (Empfehlungsgrad B). Bei der Wahl der endokrinen Therapie soll der aktuelle Menopausenstatus der Patientin berücksichtigt werden.
Level of Evidence **1a**	Leitlinienadaptation: [737]
	Starker Konsens

Die endokrine adjuvante Behandlung des frühen Mammakarzinoms gehört zu den effektivsten Therapiemöglichkeiten. Aktuelle Publikationen belegen dies für ein Zeitintervall von bis zu 15 Jahren. Dabei unterschied man die initiale adjuvante Therapie (IAT, Jahr 0-5) und die erweiterte adjuvante Therapie (EAT: Jahr 6-10).

Die therapieassoziierte Nebenwirkungsrate dieser kontinuierlichen Therapien reduziert die Therapieadhärenz und führt zu einem Effektivitätsverlust. Daher wäre in Studien zu prüfen, ob eine intermittierende adjuvante endokrine Therapie ebenso wirksam wie die EAT sein könnte.

Derzeit fehlen verlässliche diagnostische Instrumente, um das Risiko einer späten Metastasierung (nach Jahr 5) verlässlich für eine solche Intervention vorherzusagen. Dazu könnten in Studien z.B. Multi-Gene-Assays prospektiv evaluiert werden.

Nach 5 Jahren Tamoxifen reduzieren weitere 5 Jahre adjuvant Tamoxifen bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen die Rezidivrate (absolut -2,8% in der ATLAS-Studie) und verlängern das Gesamtüberleben (absolut -2,48% in der ATLAS-Studie, [738-740]) unabhängig vom Menopausenstatus (allerdings waren nur 9% der Patientinnen in der ATLAS-Studie prämenopausal). Die Häufigkeit einer Lungenembolie und eines Endometriumkarzinoms waren nach 10 Jahren Tamoxifen signifikant erhöht im Vergleich zu 5 Jahren Tamoxifen ohne Einfluss auf die Mortalität. Eine ischämische Herzkrankheit und Herzinfarkte waren nach 10 Jahren signifikant seltener als nach 5 Jahren Tamoxifen.

Wurden die Patientinnen nach 5 Jahren adjuvant Tamoxifen postmenopausal, verbesserte die nachfolgende Gabe von Letrozol für 5 Jahre adjuvant das DFS und das OS, besonders bei Frauen, die vor dem Letrozol prämenopausal waren oder Lymphknotenmetastasen hatten [736]. Zugelassen für diese EAT in Deutschland nach 5 Jahren Tamoxifen sind Tamoxifen und Letrozol.

Therapie bei prämenopausalen Patientinnen

4.111.	**Evidenzbasierte Empfehlung**
Empfehlungsgrad **A**	Bei prämenopausalen Patientinnen soll eine Tamoxifentherapie für mindestens 5 Jahre durchgeführt werden. Die antiöstrogene Therapie mit Tamoxifen 20 mg pro Tag soll in Abhängigkeit des Rezidivrisikos über eine Zeitdauer von 5 – 10 Jahren bzw. bis zum Rezidiv erfolgen. Die Indikation der erweiterten Therapie ist vom Rezidivrisiko und Wunsch der Patientin abhängig.
Level of Evidence **1a**	Quellen: [726, 727, 738, 739, 741]
	Starker Konsens

Wenn die Gabe des Tamoxifens von 5 auf 10 Jahre verlängert wird, werden die ipsi- und kontralateralen Rezidivhäufigkeiten reduziert und in der ATLAS-Studie das Gesamtüberleben verlängert. Allerdings sind die Raten an Lungenembolien und Endometriumkarzinomen erhöht, ohne Einfluss auf die Mortalität [738-740]. Die risikoadaptierte Dauer der Tamoxifen-Gabe (längere Gabe bei erhöhtem Rezidivrisiko) wird von der ASCO empfohlen [737].

Endokrine Therapie

4.112.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Für Patientinnen mit einem ER+-Mammakarzinom und erhöhtem Risiko, die nach abgeschlossener Chemotherapie noch prämenopausal sind, kann unter Ausschaltung der Ovarfunktion ein Aromatasehemmer eingesetzt werden.
	Konsens

4.113.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Die alleinige Ovarialsuppression kann entweder durch Gabe eines GnRHa oder durch eine bilaterale Ovarektomie für prämenopausale Frauen mit einem ER+-Mammakarzinom erwogen werden, die kein Tamoxifen erhalten können oder wollen.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation: [730]
	Starker Konsens

4.114.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Ovarialsuppression (GnRHa oder bilaterale Ovarektomie) zusätzlich zu Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer soll nur bei hohem Rezidivrisiko und prämenopausaler Situation nach adjuvanter Chemotherapie erwogen werden. Bei Einsatz eines Aromatasehemmers soll eine Ovarialsuppression obligat erfolgen.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation: [730]
	Starker Konsens

In verschiedenen Studien (z.B. SOFT, TEXT, [742]) wurde der Effekt der Unterdrückung der Ovarialfunktion von bis zu 5 Jahren zusammen mit der Gabe von Exemestan oder zusammen mit Tamoxifen vs. der alleinigen Tamoxifen-Gabe in der adjuvanten Therapie von Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom untersucht, die prämenopausal waren oder innerhalb von 8 Monaten nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie wieder prämenopausal wurden. Nach der Einzelanalyse jeder dieser Studien und nach der kombinierten Analyse von zwei dieser Studien (SOFT, TEXT) zeigte sich eine erhöhte Effektivität der zusätzlichen Ausschaltung der Ovarialfunktion nur in der Gruppe der unter 35-jährigen Patientinnen, die ein hohes Rezidivrisiko hatten (und deshalb eine Chemotherapie erhielten). In einer Metaanalyse aller dieser Studien [743] zeigten sich eine höhere Wirksamkeit in Bezug auf das DFS, aber eine erhöhte Nebenwirkungsrate bis hin zu mehr Todesfällen für die Kombination der Unterdrückung der Ovarialfunktion mit einem Aromatasehemmer als für die Kombination der Unterdrückung der Ovarialfunktion zusammen mit Tamoxifen. Die höhere Nebenwirkungsrate bedingt ein Risiko für eine verminderte Therapieadhärenz.

Die Gabe eines GnRH-Analogons ist entsprechend der Ergebnisse verschiedener Studien (z.B. ZIPP-Studie, [744]) und Metaanalysen der alleinigen Tamoxifengabe äquivalent, allerdings mit einer erhöhten Nebenwirkungsrate und damit Abbruchrate im Vergleich mit Tamoxifen verbunden. Obgleich verlässliche Daten fehlen, kann ebenfalls mit einer erhöhten Spättoxizität (z.B. Koronarerkrankungen, Osteoporose, Demenz) gerechnet werden.

Therapie bei postmenopausalen Patientinnen

4.115.	**Evidenzbasierte Empfehlung**
Empfehlungsgrad **B**	Die adjuvante endokrine Therapie für postmenopausale Patientinnen mit einem ER+ Mammakarzinom sollte einen Aromatasehemmer enthalten.
Level of Evidence **1b**	Leitlinienadaptation: [730]
	Starker Konsens

In den Metaanalysen [363, 726, 727, 745] zeigen sich in Bezug auf das OS und das DFS eine Überlegenheit der adjuvanten Aromatasegabe (AI) allein oder in Sequenz mit Tamoxifen im Vergleich zum Tamoxifen allein bei postmenopausalen Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom. In der EBCTCG-Metaanalyse wurden 2 Kohorten gebildet:

Kohorte 1 als Vergleich zwischen 5 Jahren AI vs. 5 Jahren Tamoxifen und Kohorte 2 mit der Gaben AI nach 2-3 Jahren Tamoxifen für insgesamt 5 Jahre. Die Gaben von 5 Jahren AI nach 5 Jahren Tamoxifen wurden nicht in diese Metaanalyse einbezogen. Da die Analyse nur Daten bis 2006 einschloss, wurden die Studien ABCSG 12 und die Switch-Arme der BIG 1-98 Studie nicht in diese Metaanalyse eingeschlossen. In Kohorte 1 wurde die signifikante Überlegenheit der AI-Gabe gegenüber Tamoxifen in Bezug auf das DFS, aber nicht in Bezug auf die Mortalität nachgewiesen. In Kohorte 2 zeigte sich der signifikante Vorteil der zusätzlichen AI-Gabe in Bezug auf DFS und Überleben im Vergleich zur alleinigen Tamoxifen-Gabe.

Die alleinige Gabe des Aromatasehemmers über 5 Jahre reduziert die Rezidivrate besonders wirksam bei High-risk Mammakarzinomen und/oder lobulären invasiven Mammakarzinomen.

Wenn nach 5 Jahren Tamoxifen die Patientin postmenopausal geworden ist und ein erhöhtes Rezidivrisiko hat, wird entsprechend der MA.17-Studie die Gabe von Letrozol für weitere 5 Jahre empfohlen [736]. Dieses Vorgehen wird auch von der ASCO [746] nach ihrer Metaanalyse aller bis 2013 abgeschlossenen Studien empfohlen.

Auf dem SABCS 2016 wurden weitere Studien zur verlängerten (EAT) Gabe eines Aromatasehemmers nach bereits 5 Jahren vorgestellt, z.B. NSABP B-42 (10 vs. 5 Jahre AI, [747]) oder IDEAL trial (5 Jahre AI nach 5 Jahren einer adjuvanten endokrinen Therapie mit Tamoxifen und/oder AI) [748]. In keiner dieser Studien konnte eine signifikante Verlängerung des Überlebens oder eine signifikante Reduktion der Mortalität durch diese verlängerte AI-Gabe gezeigt werden, allenfalls eine Reduktion der ipislateralen und kontralateralen Rezidivrate (Zusammenfassung durch Gnant 2016). Zu gleichen Ergebnissen kam auch die MA.17R-Studie, die bereits publiziert ist [749]. Mit jüngeren

postmenopausalen Patientinnen, die bereits eine endokrine Therapie mit einem AI in den ersten 5 Jahren erhalten und gut vertragen hatten, kann eine erweiterte endokrine Therapie mit einem AI unter bestimmten Umständen (erhöhtes Rezidivrisiko z.B. bei positivem Nodalstatus, keine Osteopenie/Osteoporose) diskutiert werden [750].

4.7.3. Adjuvante Chemotherapie

4.116.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie sollte gestellt werden bei: • HER2-positiven Tumoren (ab pT1b, N0; pT1a, N0 wenn weiteres Risiko: G3, ER/PR neg., Ki-67 hoch) • Triple-negativen Tumoren (ER- und PgR-negativ, HER2-negativ) • Luminal-B-Tumoren mit hohem Rezidivrisiko (Ki-67 hoch, G 3, high risk multigen assay, junges Erkrankungsalter, Lymphknotenbefall)
Level of Evidence **1a**	Quellen: [180, 363, 751-754]
	Starker Konsens

4.117.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Eine Chemotherapie soll in den empfohlenen Dosierungen verabreicht werden. Bei Unterdosierung oder Reduktion der Zyklen droht ein Effektivitätsverlust.
Level of Evidence **1a**	Quellen: [753, 755-759]
	Starker Konsens

Verabreichung der Zytostatika

4.118.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Zytostatika können zeitlich simultan oder sequenziell verabreicht werden (entsprechend evidenzbasierter Protokolle). Bei hohem tumorbedingtem Mortalitätsrisiko und dafür geeigneten Patientinnen sollten dosisdichte Therapien eingesetzt werden.
Level of Evidence **1b**	Quellen: [760-765]
	Starker Konsens

Anthrazyklin/Taxanhaltige adjuvante Standard-Chemotherapie

4.119.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Die adjuvante Chemotherapie sollte ein Taxan und ein Anthrazyklin enthalten.
Level of Evidence **1b**	Quellen: [760-765]
	Starker Konsens

4.120.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **0**	6 Zyklen TC (Docetaxel/Cyclophosphamid) können bei einem mittleren klinischen Risiko (≤ 3 befallene Lymphknoten) eine Alternative darstellen.
Level of Evidence **1b**	Quellen: [760-765]
	Konsens

4.121.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Eine adjuvante Standard-Chemotherapie soll 18–24 Wochen dauern.
Level of Evidence **1a**	Quellen: [751, 761, 766-774]
	Konsens

Die durch Daten des Oxford Overviews (EBCTCG) nachgewiesenen positiven Effekte einer adjuvanten Chemotherapie auf die Rezidiv- und Sterberisiken sind am stärksten bei Frauen unter 50 Jahren ausgeprägt. Ein Nutzen ist auch für postmenopausale Frauen gegeben [753].

Die Datenlage zur adjuvanten Chemotherapie mit Taxanen wird durch aktuelle Studienergebnisse untermauert. Vor allem Frauen mit Lymphknotenbefall bzw. mit nodal-negativen Karzinomen und zusätzlichen Risikokriterien (z. B. G2/3, ER- und PgR-negativ, pT > 2 cm, Alter < 35 Jahre [775]) profitieren vom Einsatz der Taxane in der adjuvanten Therapie [752, 763, 766-769, 771, 775-778].

Mehrere effektive Regime stehen zur Verfügung. Gegen einen adäquaten Anthrazylin-Standard wurden getestet: FEC x 3 → Doc x 3 (PACS-01), 3 x FEC → 8 x Pac weekly sowie DocAC („TAC“, BCIRG 006) [771, 775, 778, 779]. 6 x DocAC und 4 x AC → 4 x Doc sind äquieffektiv, unterscheiden sich aber in ihrem Nebenwirkungsspektrum.

In der Sequenz nach 4 x AC sind 4 x Docetaxel alle 3 Wochen (100 mg/m^2) und 12 x Paclitaxel wöchentlich (80 mg/m^2) als gleichwertig anzusehen [752, 780]. Die Sequenz 4 Zyklen AC – 4 x Paclitaxel q21 („Henderson-like“) ist 6 x CEF unterlegen (MA-21 [781]).

Die Zweifachkombination 4 x DocC (TC) ist hinsichtlich DFS und OS dem alten Standard 4 x AC überlegen und vermeidet anthrazyklinassoziierte Toxizitäten [613, 782].

Generell scheint die Gabe einer längeren adjuvanten Chemotherapie vorteilhaft, wie der Vergleich von 4 Zyklen vs. 8 Zyklen gezeigt hat [759, 769]. Mehrere Studien zeigen, dass 6 Zyklen TC für bestimmte Patientengruppen genauso wirksam sind wie eine Anthrazyklin-taxanhaltige Sequenztherapie. Ob diese aktuellen Wirksamkeitsdaten für 6 Zyklen TC auch für 4 Zyklen TC zutreffen, kann derzeit anhand der vorliegenden Datenlage nicht entschieden werden. Eine entsprechende Verkürzung der Zyklenzahl sollte daher nur bei nicht tolerablen Toxizitäten erfolgen.

In der dänischen DBCG-07-READ Studie bei TOPO2A-normalem frühen Mammakarzinom zeigte sich kein Unterschied bei DFS und OS für 6x TC vs. 3x EC – 3x DOC [773]. Die WSG-PlanB-Studie zeigte ebenfalls keinen Unterschied zwischen 6x TC und 4x EC – 4x Docetaxel beim HER2-negativen frühen Mammakarzinom [774]. Die gepoolte Analyse von 3 US-Studien (ABC Trials) konnte formal die non-inferiority zwischen 6x TC und einer anthrazyklin-taxanhaltigen Sequenztherapie nicht bestätigen (iDFS HR 1.202; 95% KI 0,97-1,49 bei einem vordefinierten Grenzwert von 1,18). Der absolute Unterscheid zwischen beiden Armen war jedoch gering (Differenz 4-Jahres iDFS 2,5%) und Subgruppenanalysen zeigten, dass der größte Nutzen zugunsten der einer anthrazyklin-taxanhaltigen Sequenztherapie bei einem hohen klinischen Risiko (z.B. > 3 befallene Lymphknoten) zu finden war [772].

Der Stellenwert von neuen Substanzen in der adjuvanten Therapie (z. B. Gemcitabine, Capecitabine) als vierte Substanz zusätzlich zu Anthrazyklinen, Taxanen und Cyclophosphamid kann noch nicht abschließend beurteilt werden. Während die Hinzunahme von Gemcitabine nicht mit einem Vorteil verbunden ist [783], lassen einige Daten für Capecitabine einen Trend hinsichtlich einer weiteren Verbesserung von DFS bzw. OS erkennen [784, 785]. Diese Verbesserung war jedoch mit einer erhöhten Toxizität verbunden [784, 785]. In der FinXX-Studie war die Verbesserung von DFS und OS nach 5 Jahren im Gesamtkollektiv nicht mehr signifikant, nur noch bei Risikopatientinnen (triple-negativ, > 3 LK), Cave: Standardarm [786].

In neueren Studien konnte eine höhere Wirksamkeit der dosisdichten (q2w) [761, 765] bzw. der dosisintensivierten dosisdichten Chemotherapie [764, 787] im Vergleich zu einer konventionellen Chemotherapie (q3w) gezeigt werden. Insbesondere für Patientinnen mit hohem Risiko (≥ 4 befallene LK) ist die dosisintensivierte dosisdichte Chemotherapie (ETC) ein Standardregime. Patientinnen mit niedrigen oder moderaten Rezidivrisiko hingegen profitieren nicht von einer dosisdichten Therapie im Vergleich zu einer Standardchemotherapie [788, 789].

Myeloablative Hochdosis-Chemotherapien haben derzeit keinen Stellenwert in unselektierten Hochrisikokollektiven: Sie zeigen verglichen mit konventioneller Chemotherapie ein besseres ereignisfreies Überleben, das Gesamtüberleben bleibt

jedoch unbeeinflusst [790, 791]. Therapieassoziierte Sterblichkeit und Nebenwirkungen sind signifikant erhöht [791, 792].

4.7.4. Neoadjuvante Therapie

Neoadjuvante systemische Therapie

4.122.	Konsensbasiertes Statement
EK	Eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie wird als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes angesehen.
	Starker Konsens

4.123.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn die gleiche postoperative, adjuvante Chemotherapie indiziert ist, sollte eine neoadjuvante systemische Therapie bevorzugt werden.
	Starker Konsens

Neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie

4.124.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **0**	Ist eine Chemotherapie indiziert, kann diese vor der Operation (neoadjuvant) oder danach (adjuvant) durchgeführt werden. Beide Verfahren sind hinsichtlich des Gesamtüberlebens gleichwertig. Die neoadjuvante Therapie kann zu einer höheren Rate an brusterhaltenden Therapien führen.
Level of Evidence **1a**	Quellen: [558, 560, 793]
	Starker Konsens

4.125.	Evidenzbasiertes Statements
Level of Evidence **1a**	Der Effekt (pathohistologische Remission) ist bei Hormonrezeptor-negativen Karzinomen am Größten.
	Quellen: [558, 560, 794, 795]
	Starker Konsens

4.126.	Konsensbasiertes Statement
EK	Eine Resektion in den neuen Tumorgrenzen ist möglich, wenn eine R0-Resektion erreicht werden kann.
	Starker Konsens

Primäre Hormontherapie bei postmenopausalen Patientinnen

4.127.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei postmenopausalen Patientinnen mit endokrin sensitivem Mammakarzinom kann, wenn eine Operation oder Chemotherapie nicht möglich oder nicht gewünscht sind, eine primäre endokrine Therapie durchgeführt werden.
	Starker Konsens

4.128.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die neoadjuvante endokrine Therapie ist keine Standardtherapie, in speziellen Situationen (inoperabel, multimorbide Patientin) kann eine neoadjuvante endokrine Therapie erwogen werden.
	Starker Konsens

Neoadjuvante Chemotherapiekombination

4.129.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn eine neoadjuvante Chemotherapiekombination zum Einsatz kommt, sollte diese ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten. Die Dauer der präoperativen Therapie sollte 18–24 Wochen betragen. Bei HER2-positiven Tumoren und Indikation zur neoadjuvanten Chemotherapie sollte eine Therapie mit Trastuzumab erfolgen. Bei HER2-Positivität und High-risk Situation (klinisch/sonographisch oder stanzbioptisch N+, Tumorgröße > 2cm) sollte die Therapie durch Pertuzumab ergänzt werden.
	Starker Konsens

4.130.	Konsensbasiertes Statement
EK	Platinsalze erhöhen beim triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) unabhängig vom BRCA-Status die Komplettremissions-Rate (pCR-Rate). Der Vorteil auf das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben ist nicht abschließend geklärt. Die Toxizität ist höher.
	Starker Konsens

Postneoadjuvante Behandlung

4.131.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei adäquater Anthrazyklin-Taxan-haltiger neoadjuvanter Chemotherapie ist bei Tumorresiduen in der Brust und/oder in den Lymphknoten keine zusätzliche adjuvante Chemotherapie zu empfehlen. Eine postneoadjuvante Chemotherapiebehandlung sollte nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass bezüglich des Langzeitüberlebens keinerlei Unterschiede zwischen neoadjuvantem und adjuvantem Einsatz einer Chemotherapie bestehen, wenn die gleichen Therapeutika eingesetzt werden und die gleiche Dosis und Zyklenzahl appliziert werden. In einigen Studien scheint das Lokalrezidivrisiko bei neoadjuvanter Therapie erhöht zu sein, wobei hier zum Teil unterlegene bzw. heute nicht mehr dem Standard entsprechende Chemotherapieregime und operative Strategien Anwendung fanden [796, 797].

Gründe für den Einsatz der neoadjuvanten Chemotherapie (NACT) sind, neben der Verbesserung der Operabilität bzw. der Erhöhung der Rate brusterhaltender Operationen, der Erkenntnisgewinn über die Wirksamkeit der Therapie und die Möglichkeit, im Rahmen der post neoadjuvanten Studien schneller individuelle Therapieansätze zu entwickeln [793]. Bei Patientinnen mit HER2-positiver/Hormonrezeptor-negativer oder triple-negativer Erkrankung kann im Falle einer pathologischen Komplettremission (pCR) von einer sehr günstigen Langzeitprognose ausgegangen werden [558, 560].

Die NACT sollte ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten und über mindestens 6 Zyklen, sämtlich vor der Operation, durchgeführt werden. Bei Patientinnen mit HER2-überexprimierendem Tumor kann die präoperative Gabe von Trastuzumab sowie Trastuzumab und Pertuzumab simultan zur Chemotherapie die pCR-Rate signifikant erhöhen [798-803]. Die Trastuzumab-Therapie sollte postoperativ auf die Dauer von einem Jahr komplettiert werden.

Die histopathologische Komplettremission (pCR), definiert als kein invasiver Tumorzellnachweis in der Brust und der Axilla nach Durchführung der NACT, hat in Studien eine deutliche Korrelation mit dem Langzeitüberleben gezeigt, d. h. Patientinnen, die auf eine NACT bis zur Operation oder schon nach den ersten Chemotherapiezyklen nicht ansprechen, haben eine ungünstigere Prognose als solche, die auf die Therapie ansprechen [560, 794, 795]. Trotz dieses beobachteten Zusammenhangs innerhalb der Studien gibt es bisher keine belastbaren Daten, die zeigen, dass Unterschiede bezüglich der pCR-Rate in Studienarmen Unterschiede

hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens bzw. des Gesamtüberlebens zuverlässig vorhersagen [560, 804, 805]. Somit stellt die pCR-Rate derzeit keinen validen Surrogatendpunkt für die Beurteilung der Wirksamkeit einer neoadjuvanten Therapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte dar.

Der wichtigste prädiktive Marker für das Ansprechen eines Taxan-anthrazyklinhaltigen Regimes ist der Hormonrezeptorstatus. Bei Patientinnen mit negativem Hormonrezeptorstatus kann eine pCR Rate von bis zu 70-80 % erzielt werden. Prädiktoren für das Ansprechen sind: Jüngeres Erkrankungsalter, Patientinnen mit cT1- oder cT2-Karzinomen, Nodalnegativität, G3, negativer Hormonrezeptorstatus, triple-negatives Mammakarzinom.

Bei postmenopausalen Patientinnen mit endokrin sensitivem Mammakarzinom kann, wenn eine Operation und eine Chemotherapie nicht möglich sind, eine neoadjuvante endokrine Therapie durchgeführt werden. In dieser Indikation werden Aromatasehemmer der dritten Generation empfohlen [806-808].

Nach Abschluss der NACT sollte die Patientin eine operative Therapie, wie oben beschrieben, erhalten. Der Exzisionsumfang sollte den erzielten Effekt der neoadjuvanten Therapie ausnutzen und kann in den neuen Tumorgrenzen erfolgen. Da bei Erreichen einer pCR die Identifizierung des ursprünglichen Tumorherdes erschwert sein kann, empfiehlt sich die Lokalisation des Tumorbettes mithilfe eines Clips bereits bei der prätherapeutischen Stanzbiopsie. Bei radiologisch kompletter Remission unter primärer systemischer Therapie soll dementsprechend eine Exzision der ehemaligen Tumorlokalisation zur Abklärung, ob noch vitale Tumorzellen im Tumorbett vorhanden sind, durchgeführt werden. Die Indikationen zur postoperativen Radiotherapie entsprechen denen, die für die adjuvante Situation beschrieben wurden, und orientieren sich am prätherapeutischen Ausgangsbefund [793]. Die Deeskalation der lokoregionalen Strahlentherapie wird im Rahmen prospektiver Studien geklärt (NSABP B 51).

Zur Operation bzw. axillären Intervention vor und nach der adjvuanten Chemotherapie siehe Operatives Kapitel 4.4.

4.7.5. Antikörpertherapie

Indikationen für eine Antikörpertherapie

4.132.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Patientinnen mit HER2-überexprimierenden Tumoren mit einem Durchmesser ≥ 1 cm (immunhistochemisch Score 3+ und/oder ISH-positiv) sollen eine (neo-)adjuvante Behandlung mit Anthrazyklin gefolgt von einem Taxan in Kombination mit Trastuzumab erhalten. Trastuzumab soll über eine Gesamtdauer von einem Jahr verabreicht werden.
Level of Evidence **1b**	Leitlinienadaptation: [29, 180] De-novo-Recherche: [809]
	Starker Konsens

4.133.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Die adjuvante Behandlung mit Trastuzumab sollte vorzugsweise simultan mit der Taxan-Phase der adjuvanten Chemotherapie begonnen werden.
Level of Evidence **2a**	Quelle: [810]
	Starker Konsens

4.134.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn die Indikation für eine Chemotherapie bei HER2+-Tumoren </= 5 mm vorliegt, sollte zusätzlich Trastuzumab gegeben werden. TCH (Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab) kann über 6 Zyklen alle 3 Wochen adjuvant ebenfalls empfohlen werden. Die Kardiotoxizität ist geringer als nach Anthrazyklinen.
	Konsens

Voraussetzung für die Trastuzumab-Therapie ist die qualitätsgesicherte Bestimmung des HER2-Status (Algorithmus siehe Kapitel Pathologie 4.5). Der Nachweis der Amplifikation des HER2-Gens mittels In-situ-Hybridisierung (ISH) kann technisch als Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder Chromogen-in-situ-Hybridisierung (CISH) erfolgen (zugelassene Kits siehe Kapitel Pathologie 4.5). Für die Silber-verstärkte-in-situ-Hybridisierung (SISH) liegen weniger Daten vor [478, 811-813]. Ein aktuell publizierter Algorhythmus kann helfen, die eigenen Ergebnisse kritisch zu hinterfragen und eine Qualitätsinitiative zu starten [814].

Die beteiligten Labore müssen sich einer Qualitätssicherung mittels Ringversuchen unterziehen [815, 816].

Fünf Studien haben unabhängig voneinander gezeigt, dass durch die adjuvante Behandlung mit Trastuzumab in Sequenz oder Kombination mit einer Standard-Chemotherapie die Rezidivrate bei HER2-überexprimierenden Tumoren konsistent um relativ 45% bis 50% und die Mortalität um ca. 30% gesenkt werden [810, 817-831].

In einer Metaanalyse mit einer Nachbeobachtungszeit von 2,9 bis 5,5 Jahren (Medianwerte der untersuchten Studien) konnte gezeigt werden, dass die simultane Therapie (Trastuzumab simultan zur Taxan-Phase des eingesetzten adjuvanten Chemotherapieschemas) der sequenziellen Therapie mit Trastuzumab nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie wahrscheinlich überlegen ist: für DFS $HR_{sim} = 0{,}62$ vs. $HR_{seq} = 0{,}74$, für OS signifikanter Benefit nur bei simultaner Applikation mit einer $HR_{sim} = 0{,}68$ [809, 810].

Mehrere retrospektive Fallserien zeigen, dass auch bei Patientinnen mit kleinen Tumoren (Durchmesser < 1 cm) mit HER2-Überexpression ein vergleichsweise erhöhtes Rezidivrisiko besteht (im Vergleich zu Patientinnen mit HER2-negativen Tumoren). Aus Fallserien und aus den vorhandenen Studien kann geschlossen werden, dass auch diese Patientinnen von einer Trastuzumab-Therapie profitieren können.

Auch bei Patientinnen mit kleinen Tumoren (Durchmesser < 1 cm) und pN0 sollte eine Chemotherapie und damit Trastuzumab nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und Diskussion mit der Patientin erwogen werden, wenn das Metastasierungsrisiko in den ersten 10 Jahren über 10% liegt. Zu berücksichtigen sind bei der Abschätzung des Basisrisikos insbesondere ein negativer Hormonrezeptorstatus, ein hohes Grading sowie das Vorliegen einer Lymph- oder Hämangiosis carcinomatosa [809, 830, 832-840].

Die adjuvante Behandlung mit Trastuzumab ist bei Patientinnen mit nodal-positiven Tumoren und nodal-negativen Tumoren ≥ 1 cm Durchmesser mit HER2-Überexpression grundsätzlich indiziert. Die Dauer der Therapie beträgt ein Jahr. Die Infusionen können in wöchentlichen oder 3-wöchentlichen Intervallen durchgeführt werden. Zur Dauer der Therapie wurden zusätzliche Studien durchgeführt. Der Zweijahresarm der Hera-Studie ergab keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zum Einjahresarm [841]. Die Phare-Studie verglich ein halbes Jahr mit einem Jahr Trastuzumab und es konnte nicht gezeigt werden, dass die kürzere Dauer nicht unterlegen ist. Damit bleibt ein Jahr Trastuzumabtherapie der Standard [842, 843].

Weitere Voraussetzung für eine adjuvante Trastuzumab-Behandlung ist eine adäquate Herzfunktion. Auch ein Monitoring der linksventrikulären Auswurffraktion während der Therapie ist obligat, da Trastuzumab insbesondere nach Anthrazyklinen bis zu 4,1% klinisch relevante Herzinsuffizienzen (NYHA III/IV) hervorrufen kann [823, 844]. In der retrospektiven Analyse scheint dies vor allem ältere Patientinnen (> 50 Jahre) mit kardialen Vorerkrankungen zu betreffen. Die 3-Jahres-Analyse der amerikanischen Studien ergab keine erhöhte Spätkardiotoxizität, sie lag nach 3 Jahren bei 2,5%. Die Langzeitergebnisse der NSABP /NCCTG, der Hera-Studie sowie der BCIRG-Studie ergaben, dass nach 18 Monaten keine zusätzlichen Trastuzumab-bedingten Kardiotoxizitäten mehr vorkommen [829-831, 843].

In der Cochrane-Analyse von Moja et al. (2012) werden die absoluten Vorteile und Risiken wie folgt zusammengefasst: Die Mortalität wird durch Trastuzumab um 30% relativ gesenkt und das kardiale Risiko ist fünfmal höher verglichen mit der Chemotherapie

alleine. Wenn man 1.000 Patientinnen mit Chemotherapie ohne Trastuzumab behandelt, überleben 900 und 5 haben eine Kardiotoxizität.

Wenn man 1.000 Patientinnen mit Chemotherapie und Trastuzumab behandelt, überleben 933 (also 33 mehr als ohne Trastuzumab), 740 überleben ohne Krankheitsrückfall (95 mehr als im Arm ohne Trastuzumab) und 26 würden kardiotoxische Nebenwirkungen haben (also 21 mehr als ohne Trastuzumab). Diese Cochrane-Publikation bezieht sich auf die Analyse aus 2010. In der Zwischenzeit liegen von den genannten Studien die Langzeitdaten vor. Es traten keine zusätzlichen Kardiotoxizitäten auf.

4.7.6. Knochengerichtete Therapie

Bei Brustkrebserkrankungen können Interaktionen zwischen dem Knochen und dessen Stoffwechsel auf der einen und den Tumorzellen auf der anderen Seite beobachtet werden. Diese Effekte können direkt durch die Mammakarzinomzellen oder indirekt über die systemischen Therapeutika erzielt werden.

Eine knochengerichtete Therapie (bone targeted treatment) spielt beim Mammakarzinom in mehrerer Hinsicht eine wichtige Rolle:

- Therapie und Prävention des Krebstherapie-induzierten Knochendichte und Strukturverlustes (Cancer treatment induced bone loss)
- Adjuvante Therapie des primären Mammakarzinoms zur Verbesserung des knochenmetastasenfreien und des Gesamtüberlebens
- Präventive Therapie der knochenbezogenen Ereignisse (skeletal related events (SRE)) beim ossär metastasierten Brustkrebs

Knochengerichtete Medikamente (bone modifying agents), die beim Mammakarzinom eingesetzt werden, sind Bisphosphonate und der Antikörper Denosumab, der gegen den Liganden des Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B (RANK-Ligand) gerichtet ist.

4.7.6.1. Therapie und Prävention des Krebstherapie-induzierten Knochenverlusts (Cancer treatment induced bone loss)

Bei malignen Erkrankungen ist das Risiko eines Verlusts der Knochendichte, der Zerstörung der Knochenstruktur und somit einer therapieassoziierten Osteoporose mit einem konsekutiv erhöhten Frakturisiko signifikant erhöht [845]. Neben der häufig festzustellenden Immobilisation und der Veränderung der Lebensweise (z.B. Absetzen einer Östrogentherapie) sind vor allem die medikamentösen Therapien ausschlaggebend für die ossären Veränderungen. Supportive Therapien (z.B. Cortison-Präparate) können ebenso den Knochen schädigen wie zytotoxische oder endokrine Medikamente. Insbesondere die hohen Heilungsraten bei zahlreichen soliden Tumoren und insbesondere dem Mammakarzinom lassen das Problem immer mehr in den Vordergrund treten.

Bei prämenopausalen Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs führen eine Suppression der ovariellen Funktion (Ovarian Function Suppression, z.B. durch GnRH-Analoga) alleine sowie in Kombination mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer sowie die Therapie mit Tamoxifen alleine zu einem Verlust der Knochendichte und zu einer erhöhten Inzidenz der Osteoporose gegenüber einem gesunden Kontrollkollektiv [846-848]. Die Kombination aus ovarieller Suppression verbunden mit einem Aromatasehemmer führt zum stärksten Abfall der Knochendichte [846].

Bei postmenopausalen Frauen führt eine Therapie mit Aromatasehemmern ebenfalls zu einem Verlust der Knochendichte und einer erhöhten Frakturinzidenz gegenüber denjenigen Frauen, die mit Tamoxifen behandelt werden [849-852].

Auch Chemotherapien können zu einem relevanten Knochendichteverlust führen [853, 854].

Eine Indikation zur präventiven Behandlung sollte geschlechts-, alters- und knochendichteabhängig unter Berücksichtigung der Familienanamnese und der Lebensweise gestellt werden. Eine primäre Prävention des Krebstherapie-induzierten Knochenverlusts sollte insbesondere dann erwogen werden, wenn eine spezielle Risikokonstellation besteht [855, 856]. Hierzu zählen unter anderem: hohes Alter, niedriger Body-mass-Index, Nikotinabusus, Aromatasehemmertherapie, familiäre Disposition, langzeitige Cortisontherapie, Immobilität, endokrine Erkrankungen, Medikamenteneinnahme (Dachverband der deutschsprachigen wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaft e.V., http://www.dv-osteologie.org; [857].

Knochengerichtete Therapie

4.135.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patientinnen mit einem erhöhten anamnese- oder Krebstherapiebasierten Risiko für einen Knochenverlust sollten zu Beginn der Therapie eine Knochendichtemessung durchführen lassen. Abhängig vom Ergebnis und weiteren Risikofaktoren sollte die Knochendichtemessung in regelmäßigen Abständen wiederholt werden.
	Starker Konsens

4.136.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zur Vermeidung einer Krebstherapie-induzierten Osteoporose sollte eine präventive Behandlung in Abhängigkeit der individuellen Risikokonstellation für die Entwicklung einer Osteoporose (http://www.dv-osteologie.org; ESMO bone health guidance) erwogen werden.
	Konsens

4.137.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Bei prämenopausalen Patientinnen mit GnRH und/oder Tamoxifen und bei postmenopausalen Patientinnen unter Aromatasehemmertherapie sollte eine knochenprotektive Therapie erwogen werden.
Level of Evidence **1b**	Quellen: [846, 849, 851, 857]
	Starker Konsens

Eine präventive Behandlung des Krebstherapieassoziierten Knochenverlusts unterscheidet sich kaum gegenüber der Therapie der nicht krebstherapie-assoziierten Osteoporose. Folgende allgemeine Empfehlungen können betroffenen Patientinnen gegeben werden:

- Vermeidung von Untergewicht
- Vermeidung von Noxen (z.B. Nikotin(ab)usus)
- Vermeidung von Cortisonpräparaten sowie den Knochenstoffwechsel negativ beeinflussende medikamentöse Therapien soweit möglich
- Vermeidung eines Vitamin-D-Mangels sowie einer verminderten, täglichen Calciumaufnahme
- Vermeidung der Immobilisation bzw. Erhöhung der körperlichen Aktivität soweit möglich

4.138.	**Evidenzbasierte Empfehlung**
Empfehlungsgrad **B**	Eine Hormontherapie mit Östrogenen sollte bei Brustkrebspatientinnen zur Prävention der Krebstherapieassoziierten Osteoporose nicht eingesetzt werden, da eine erhöhte Rezidivrate insbesondere bei Hormonrezeptor-positiver Erkrankung nicht ausgeschlossen werden kann.
Level of Evidence **1a**	Quelle: [858]
	Starker Konsens

4.139.	**Konsensbasierte Empfehlung**
EK	Neben den allgemeinen Empfehlungen können Bisphosphonate oder Denosumab zur primären Prävention des Krebstherapie-induziertem Knochenverlusts eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Der RANK-Ligand-Antikörper Denosumab führte in einer primären Präventionsstudie bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen unter Aromatasehemmern zu einer Verhinderung des Knochendichteverlusts und zu einer signifikanten, alters- und knochendichteunabhängigen Verringerung der Frakturrate um 50% [849].

Ein primärer präventiver Einsatz von Bisphosphonaten konnte sowohl in der Prä- als auch in der Postmenopause signifikant einen Knochendichteverlust unter endokriner Therapie verhindern (postmenopausal: [859-861]; prämenopausal: [846, 848]). Allerdings konnte in keiner Studie eine signifikante Verminderung osteoporotischer Frakturen durch die Bisphosphonate nachgewiesen werden. Die größte Evidenz zur Prävention des Knochendichteverlusts besteht für das Bisphosphonat Zoledronat [846, 860, 861]. Aber auch andere Bisphosphonate wurden zur Vorbeugung des therapieinduzierten Knochendichteverlustes beim Mammakarzinom in kleineren RCTs untersucht: Clodronat, Ibandronat, Pamidronat, Alendronat, Risedronat.

4.140.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1	Eine Risikoreduktion für Frakturen im Rahmen einer endokrinen Therapie ist lediglich für Denosumab, jedoch derzeit nicht für Bisphosphonate eindeutig nachgewiesen.
	Quelle: [849]
	Starker Konsens

4.141.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die knochengerichtete Therapie zur Vermeidung einer therapieassoziierten Osteoporose sollte erfolgen, solange die endokrine Therapie durchgeführt wird.
	Starker Konsens

4.7.6.1.1. Therapie der Krebstherapie-induzierten Osteoporose

4.142.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn eine Fraktur ohne adäquates Trauma auftritt, sollte eine Knochenmetastase ausgeschlossen werden.
	Starker Konsens

Nach Ausschluss der Knochenmetastase sollte eine adäquate Therapie der Osteoporose erfolgen. Diese sollte alle möglichen Aspekte berücksichtigen und gegebenenfalls interdisziplinär erfolgen (z.B. Schmerztherapie, operative Stabilisierung und Rekonstruktion, minimal-invasive Eingriffe (z.B. Vertebroplastie, Kyphoplastie, Strahlentherapie, medikamentöse Therapie)).

4.7.6.2. Adjuvante Therapie zur Verbesserung des knochenmetastasenfreien und Gesamtüberlebens

Gemäß der „Seed and soil“-Theorie metastasieren insbesondere luminale Mammakarzinomzellen bevorzugt in den Knochen und lassen sich dort als disseminierte Tumorzellen nachweisen [862-864]. Bisphosphonate und wahrscheinlich auch Denosumab scheinen einen therapeutischen Effekt bezüglich der Persistenz dieser Zellen und damit der Inzidenz von sekundären Knochenmetastasen zu haben [865].

Zwei Metaanalysen untersuchten Studien zum adjuvanten Einsatz verschiedener Bisphosphonate. Ben-Aharon und Kollegen konnten einen positiven Effekt auf das Überleben bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen feststellen (HR 0,81 (0,69-0,95) [866]. Von Coleman und Kollegen konnte im Rahmen einer Oxford Metaanalyse ein signifikanter, positiver Einfluss auf das knochenmetastasenfreie Überleben von 34% und das Gesamtüberleben von 17% für postmenopausale Patientinnen (einschließlich prämenopausaler Patientinnen unter einer Ovarsuppression mit GnRH Analoga; ABCSG-12) nachgewiesen werden [867].

Für prämenopausale Patientinnen (ohne Ovarsuppression mittels GnRH Analoga) konnte in den Metaanalysen kein signifikanter Vorteil bezüglich des krankheitsfreien, knochenmetastasenfreien und des Gesamtüberlebens festgestellt werden. Hierbei zeigte sich in einer Auswertung des sekundären Endpunkts bei einer Subpopulation von prämenopausalen Patientinnen (weitestgehend ohne Ovarsuppression) trotz höherer Therapiedichte zu Beginn der Behandlung kein Effekt auf die Prognose (AZURE-Studie [857]).

Bisher wurde jedoch kein Bisphosphonat für die Indikation zur adjuvanten Therapie in der Europäischen Union zugelassen, sodass eine Behandlung nur außerhalb des Zulassungsstatus (off-label use) durchgeführt werden kann.

4.143.	**Evidenzbasiertes Statement**
Level of Evidence **1**	Eine adjuvante Bisphosphonattherapie verlängert das knochenmetastasenfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen sowie bei prämenopausalen Patientinnen unter Ovarsuppression (außerhalb des Zulassungsstatus).
	Quellen: [866, 867]
	Starker Konsens

Eine präventive Wirkung von Denosumab gegen das Auftreten von Knochenmetastasen und der Verlängerung des Gesamtüberlebens konnte bisher nicht eindeutig gezeigt werden. Prospektive Studien mit dieser Fragestellung werden momentan durchgeführt.

4.144.	**Evidenzbasiertes Statement**
1b	Für prämenopausale Patientinnen ohne Ovarsuppression kann derzeit keine Empfehlung für den adjuvanten Einsatz von Bisphosphonaten oder Denosumab gegeben werden.
	Quellen: [857, 866, 867]
	Starker Konsens

Bisphosphonate mit Nachweis eines adjuvanten therapeutischen Nutzens (gemäß Metaanalyse von Coleman et al., 2015 [868]):

- Alendronat p.o. 70 mg/w
- Clodronat p.o. 1600 mg/d
- Clodronat p.o. 1040 mg/d
- Ibandronat p.o. 50 mg/d
- Pamidronat p.o. (in oraler Form in D nicht verfügbar)
- Risedronat p.o. 35 mg/w
- Zoledronat i.v. 4 mg/6 m

4.7.6.3. Knochengerichtete Therapie bei Patientinnen mit Knochenmetastasen

Beim Mammakarzinom werden am häufigsten Metastasen in den knochenmarkführenden Knochen festgestellt. Vor allem die luminalen Tumoren zeigen eine Affinität zum Skelettsystem. Die häufigsten Komplikationen bei Knochenmetastasen sind Schmerzen, pathologische Frakturen, Wirbelkompressionssyndrome und Hyperkalzämien [868]. Treten die oben genannten Symptome (bis auf den Schmerz) ein, ist die Morbidität deutlich erhöht. Um diese schwerwiegenden Komplikationen zu verhindern, können unterschiedliche Maßnahmen eingeleitet werden.

In der interdisziplinären AWMF-S3-Leitlinie 032-054OL „Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen“ werden die Diagnostik und Therapie der Knochenmetastasen ausführlich besprochen [869]).

4.7.6.4. Verträglichkeit der Bisphosphonate

Mögliche Nebenwirkungen der Bisphosphonate sind:

Bei der intravenösen Gabe

- grippeähnliche Symptome („Flu like symptoms“) besonders bei den ersten i. v.-Gaben
- Verschlechterung der Nierenfunktion besonders bei bereits vor Therapiebeginn eingeschränkter Nierenfunktion bis zur Ausbildung eines Nierenversagens

Bei der peroralen Gabe

- gastrointestinale Beschwerden (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe).

Die Rate an Kieferknochennekrosen durch die Bisphosphonate und Denosumab war in den Studien zum adjuvanten Einsatz nicht erhöht [849, 859]. Nur in der AZURE-Studie, welche in den ersten 30 Monaten der Behandlung eine höhere Dosisdichte aufweist (siehe oben), wurden vermehrt Kieferknochennekrosen beschrieben [857].

4.145.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vor Beginn einer adjuvanten osteoprotektiven Therapie soll eine Vorstellung bei einem Zahnarzt erfolgen. Ansonsten gelten die Empfehlungen der S3-Leitlinie zur "Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen".
	Starker Konsens

4.7.7. Beeinflussbare Lebensstilfaktoren

Bewegungstherapie und körperliche Aktivität

4.146.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Patientinnen sollen zu körperlicher Aktivität und zur Normalisierung des Körpergewichts (bei erhöhtem BMI) motiviert werden. Hilfestellungen sollten vermittelt werden. Insbesondere wird empfohlen: a.) körperliche Inaktivität zu vermeiden und so früh wie möglich nach der Diagnosestellung zu normaler Alltagsaktivität zurückzukehren (LoE 2a) b.) das Ziel 150 min moderater oder 75 min anstrengender körperlicher Aktivität pro Woche zu erreichen (LoE 1a)
Level of Evidence **2a/1a**	Leitlinienadaptation: [870] Quellen: [871-875]
	Starker Konsens

Die Nachsorge sollte sich nicht nur auf die Detektion eines Erkrankungsrückfalls, sondern auch auf die generelle Gesundheitserhaltung mit Schulung und Beratung konzentrieren. Hierzu gehört die Information über Lebensführung, z. B. Bewegung und Ernährung, insbesondere bei Adipositas mit einem BMI ≥ 30 kg/m². Das steigende Körpergewicht steht in Relation zur Mortalität infolge einer Mammakarzinomerkrankung [876]. In retrospektiven Studien konnte nachgewiesen werden, dass Patientinnen mit einem BMI ≥ 30 kg/m² im Vergleich zu einem BMI < 25 kg/m² ein signifikant um 46% höheres Risiko für die Entwicklung einer Fernmetastasierung innerhalb der ersten zehn Jahre und ein 38% erhöhtes Risiko für Tod infolge des Mammakarzinoms nach zehn Jahren und mehr nach Primärdiagnose aufweisen [877]. Der Erhalt der physischen Aktivität als auch des Köpergewichts im Normalbereich führt zur signifikanten Verbesserung der Lebensqualität, weniger Fatigue und einer höheren körperlichen Funktion [874]. Es gibt Hinweise, dass durch regelmäßige sportliche Aktivität ein Überlebensvorteil erzielt werden kann [878]. Ein verbesserter Outcome infolge aktiver Maßnahmen im Rahmen der Nachsorge konnte allerdings bisher nicht in prospektiven Studien nachgewiesen werden.

Unzureichende körperliche Aktivität erhöht das Risiko von Osteoporose [879]. Zu den initialen Strategien zur Verringerung der Morbidität, verbunden mit Osteoporose, gehört die Aufklärung über Risikofaktoren und einer gesunden Lebensweise. Dazu gehört auch die körperliche Aktivität [879]. Darüber hinaus sollten übergewichtige und fettleibige Überlebende beraten werden, den Konsum kalorienreicher Nahrungsmittel und Getränke zur reduzieren, körperliche Aktivität zu fördern und dadurch einen Gewichtsverlust zu erreichen.

Es wird empfohlen, dass die medizinische Grundversorgung vor dem Hintergrund von Muskeloskeletal-Symptomen, einschließlich Schmerzen, folgenden Interventionen auf der Grundlage klinischer Indikation anbieten: Akupunktur, körperliche Aktivität, Empfehlung für physikalische Therapie und Rehabilitation. Bewegungstherapie könnte darüber hinaus das Risisko zur Entstehung einer Kardiotoxizität wie auch kardiovaskuläre Erkrankung reduzieren [870].

Kategorie	BMI (kg/m²)	
starkes Untergewicht	< 16,00	Untergewicht
mäßiges Untergewicht	16,0 – < 17	
leichtes Untergewicht	17,0 – < 18,5	
Normalgewicht	18,5 – < 25	Normalgewicht
Präadipositas	25,0 – < 30	Übergewicht
Adipositas Grad I	30,0 – < 35	Adipositas
Adipositas Grad II	35,0 – < 40	
Adipositas Grad III	≥ 40,0	
Quelle: WHO, 2003		

Inzwischen dokumentieren zahlreiche systematische Reviews und Metaanalysen die vielen gesundheitlichen Einflüsse von körperlicher Aktivität bei Brustkrebspatientinnen, einschließlich der Reduzierung behandlungsspezifischer Symptome (z. B. Fatigue), Verbesserung der Lebensqualität und körperlichen Funktionen. Die Daten einer Metanalyse mit 16 Studien suggerieren ein durchschnittliches relatives Risiko von 0,72 für körperlich aktive Brustkrebspatientinnen (95 % CI, 0,60-0,85) und 0,52 für die Gesamtmortalität (95% CI, 0,42 0,64) [880].

Brustkrebspatientinnen sollten nach der Diagnose so früh wie möglich zu normalen Alltagsaktivitäten zurückkehren und darüber hinaus auf weitere regelmäßige körperliche Tätigkeit hingewiesen werden. Brustkrebspatientinnen sollten mindestens 150 Minuten moderate oder 75 Minuten intensive körperliche Aktivität pro Woche ausüben. Die Bewegungstherapie sollte an mindestens 2 Tagen pro Woche Krafttraining umfassen [875, 881, 882].

Gemeinsam Klug Entscheiden

Zu Lebensstilfaktoren bei Brustkrebs gibt es eine laienverständliche "Gemeinsam Klug Entscheiden" -Empfehlung basierend auf dieser Leitlinie.

4.147.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Patientinnen sollten Krafttrainingsprogramme insbesondere unter Chemo- und Hormontherapie angeboten werden.
Level of Evidence **1b**	Leitlinienadaptation: [870] Quellen: [883-886]
	Konsens

Bewegungstherapie, einschließlich Stretching und andere Methoden der Bewegungstherapie, zeigen wirksame Effekte in der Behandlung von postoperativen Muskelo-Skeletal-Symptomen [887, 888]. Jüngste Daten aus der Hormones and Physical Exercise Trial, einer prospektiven RCT-Studie, zeigen, dass die Teilnahme an einem intensiven Trainingsprogramm die Aromatasehemmer-assoziierten Schmerzen um 20 % reduzierten [885]. Bis dato weist neben der Akupunktur [889] nur die Bewegungstherapie statistisch signifikante Verbesserungen der Aromatasehemmer-assoziierten Symptome nach [885]. Diese RCT-Studie konnte nachweisen, dass in erster Linie intensive Krafttrainingseinheiten zur Reduktion der Schmerzsituation sowie der Aromatasehemmer-assoziierte Symptome führten. Auch Brustkrebspatientinnen unter Bestrahlung profitieren vom Krafttraining, das sicher, machbar und eine wirksame Methode zur Reduktion des Fatigue-Syndroms ist [886].

Körperliche Aktivitäten bewirken Schmerzreduktion bei Brustkrebspatientinnen, wie in einer Metaanalyse von RCT-Studien gezeigt wurde [890].

4.148.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Patientinnen sollten zur Behandlung von brustkrebsassoziierter Fatigue zu regelmäßiger Sporttherapie und körperlicher Aktivität geraten und angeleitet werden.
Level of Evidence **1a**	Quellen: [891-894]
	Starker Konsens

Es wird empfohlen, dass die medizinische Grundversorgung Patientinnen zu regelmäßigen körperlichen Aktivitäten zur Behandlung von Fatigue beraten und anleiten sollte. Ein regelmäßiges, körperliches Trainingsprogramm kann Müdigkeit verringern, hilft Überlebenden, sich körperlich und emotional besser zu fühlen, sowie die Erkrankung zu verarbeiten, wie mehrere RCTs zeigen [875, 892, 893].

4.149.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Bei manifester Chemotherapie-induzierter Polyneuropathie sollte zur Verbesserung der Funktionalität eine Bewegungstherapie erfolgen. Diese kann enthalten: • Balanceübungen, • sensomotorisches Training, • Koordinationstraining, • Vibrationstraining, • Feinmotoriktraining
Level of Evidence **1a/2a**	Quellen: [884, 885, 890, 895]
	Starker Konsens

Der folgende Abschnitt zur Polyneuropathie und Bewegungstherapie lehnt sich nahezu vollständig an die S3-Leitlinie Supportivtherapie (http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html) an.

Es wird empfohlen, dass die medizinische Grundversorgung Interventionen wie körperliche Aktivität zur Behandlung der Neuropathie und gegen Schmerzen anbieten sollte. Die Wirksamkeit nichtmedikamentöser Verfahren wird in einem Review von Streckmann et al. evaluiert [895]. Darin wurden 18 Studien zum Thema „exercise interventions for neuropathic patients“ analysiert. Die Mehrzahl der Studien (11 von 18) bezieht sich auf Diabetes mellitus induzierte Neuropathie und die weiteren auf Neuropathie unterschiedlicher Genese (wie Polyneuropathie nach Lebertransplantation, Charcot-Marie-Tooth-Syndrom und andere). Lediglich eine Studie bezieht sich primär auf Neuropathie im Rahmen einer onkologischen Erkrankung [895].

In dieser Studie wurden insgesamt 61 Patientinnen mit Lymphomerkrankung zu verschiedenen Therapiezeitpunkten randomisiert. Die Patientinnen erhielten ein kombiniertes Training aus aerobem Ausdauer-, Kraft- und sensomotorischem Training. Wegen deutlicher Effekte zugunsten der Interventionsgruppe bezüglich Lebensqualität, Tiefensensibilität, Aktivitätslevel (gemessen in Metabolisches Äquivalent (MET)/Woche), Balancekontrolle, Laktatwerten und Nebenwirkungen der onkologischen Therapie (erfasst mittels SGA; HADS und Fragebogen erlebter Defizite der Aufmerksamkeit) wurde die Studie vorzeitig beendet. In weiteren RCTs mit Brustkrebspatientinnen hat körperliche Aktivität gezeigt, dass sich Arthralgien, Neuropathien und Neuropathie-Symptome verbessern, in denen „Reduktion der Neuropathie“ jedoch nicht der primäre Endpunkt war [884, 885].

In dem Review wird ein positiver Effekt für die Bewegungstherapie zur Behandlung der PNP unterschiedlicher Genese belegt [1328]. Dabei finden Trainingsmethoden wie Ausdauertraining, Balancetraining, Vibrationstraining, Tai Chi, Geh- und Stehtraining, auch unter Einsatz von Gewichten, Anwendung. Grundsätzlich ergibt sich aus diesem Review ein Vorteil für Balancetraining unabhängig von der zugrunde liegenden Genese. Für die CIPN kristallisiert sich in der Publikation eine Kombination von Ausdauer-, Kraft-

und sensomotorischem Training als wirksam heraus. Ob auch ein prophylaktischer Effekt generiert werden kann, ist aktuell noch Gegenstand einiger laufender Studien.

Für CIPN im Vergleich zu PNP anderer Genese wird ein abweichender/ differenter pathogenetischer Mechanismus in Abhängigkeit von der Ätiologie vermutet.

Das schränkt die Vergleichbarkeit von Untersuchungen zur PNP ein und sollte Anlass zur Vorsicht bei der Übertragung von Ergebnissen aus Studien zur PNP anderer Ätiologie auf die CIPN geben.

Anhand von Daten einer randomisierten Untersuchung an gesunden Probanden zur Verbesserung der Balance (getestet am Ein-Bein-Stand) konnte gezeigt werden, dass ein ausschließliches Krafttraining- oder auch ein Kraft- und Ausdauertraining keine Effekte zeigte, sondern ein sensomotorisches Training erforderlich war [896].

Hinsichtlich weiterer Therapiemaßnahmen wie Ergotherapie oder physikalische Therapie/Elektrotherapie liegen keine randomisierten Studien zur Behandlung der CIPN vor. In einer Übersichtsarbeit aus 2011 werden im Rahmen der onkologischen Rehabilitation eingesetzten Therapien als förderlich beschrieben [897]. In der Interventionsgruppe wurde ergotherapeutisches Sensibilitätstraining (z.B. Übungen im Bohnenbad, Elektrotherapie) eingesetzt und der Verlauf während der Rehabilitation bewertet. Erfolgskriterien waren die Reduktion der CIPN-Symptome und Einschätzung zur künftigen Leistungsfähigkeit im Erwerbsleben. In der Interventionsgruppe zeigt sich dazu ein deutlicher Benefit.

Auch in einem systematischen Review zu rehabilitativen Interventionen sind Publikationen aufgeführt, die eine Verbesserung der funktionellen Einschränkungen zeigen. Einschränkend ist allerdings anzuführen, dass diese Reviews Patientinnen mit Guillain-Barré-Syndrom beinhalten [898].

In Einklang damit konnten positive Effekte durch Tai Chi im Training von Balance bei Älteren erreicht werden [899].

Zusammenfassend ergeben sich deutliche Hinweise auf die Verbesserung funktioneller Einschränkung durch nichtmedikamentöse Verfahren wie Sporttherapie, Ergotherapie, Physiotherapie und physikalische Therapie einschließlich Elektrotherapie. Darüber hinaus besteht kein Anhalt für eine schädigende Wirkung der Intervention. Zudem gibt es Belege für die Wirksamkeit von Bewegungstherapie zur Verringerung weiterer Nebenwirkungen bei Tumorpatientinnen, wie z.B. Fatigue [893]. Bewegungstraining, vorrangig als sensomotorisches und Balance-Training sowie ergotherapeutische Therapien, Physio- und physikalische Therapie einschließlich Elektrotherapie unter Beachtung der Kontraindikationen sind daher zu empfehlen.

4.150.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Patientinnen nach operativer Behandlung des Brustkrebses und Auftreten eines Lymphödems sollten in ein betreutes, langsam progressives Krafttraining zur Lymphödembehandlung eingeführt werden.
Level of Evidence **1b**	Quellen: [873, 900-905]
	Starker Konsens

Patientinnen nach operativer Behandlung des Brustkrebses und Auftreten eines Lymphödems sollten in ein betreutes, langsam progressives Krafttraining zur Lymphödembehandlung eingeführt werden. Das ist sicher und wirksam in der Verminderung von Armschwellung bei Brustkrebs-Überlebenden mit hohem Risiko (fünf oder mehr Lymphknoten). In der Vergangenheit wurden Patientinnen mit axillären Lymphonodektomien/Strahlungen geraten, körperliche Aktivität und schweres Heben mit dem Arm der betroffenen Seite zu vermeiden. Eine Studie ergab jedoch, dass betreutes, langsam progressives Krafttraining nach Brustkrebs sicher und wirksam ist. Darüber hinaus kann diese Art von körperlicher Aktivität die Wahrscheinlichkeit einer Armschwellung bei Brustkrebs-Überlebenden mit hohem Risiko (fünf oder mehr Lymphknoten) reduzieren sowie die Symptome bei bestehendem Lymphödem verbessern [873].

Körpergewicht

4.151.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Patientinnen sollen beraten werden, (a) ein gesundes Körpergewicht zu erreichen und zu halten und (b) im Falle von Übergewicht oder Adipositas die Zufuhr von hochkalorischen Lebensmitteln und Getränken zu limitieren und körperliche Aktivität zu steigern, um einen moderaten Gewichtsverlust zu fördern und diesen langfristig zu halten.
Level of Evidence **5**	Leitlinienadaptation: [870]
	Starker Konsens

Ein erhöhtes Körpergewicht geht mit einer Verkürzung der Lebenserwartung einher. Als Todesursachen stehen dabei kardiovaskuläre Krankheiten im Vordergrund, aber auch Krebserkrankungen insgesamt erhöhen die Mortalität [906]. Eine neuere Analyse des IARC hatte kürzlich bestätigt, dass eine Zunahme der Fettmasse das Risiko für das postmenopausale Mammakarzinom und andere Krebserkrankungen erhöht [907]. In einer anderen Analyse unter Einbeziehung der GLOBOCAN-Datenbasis waren 10,2% aller postmenopausalen Mammakarzinome auf Adipositas (Populationsattributable Fraktion) zurückzuführen [908].

Besteht ein Mammakarzinom, dann erhöht das Vorliegen von Adipositas (BMI 30 ≥ kg/m²) das Gesamtsterblichkeitsrisiko um 75 % für Frauen mit prämenopausalem

Mammakarzinom und um 34% für Frauen mit postmenopausalem Mammakarzinom. Pro BMI-Erhöhung um 5 kg/m² wurde eine Risikoerhöhung für die Gesamtmortalität um 8–17% und für die brustkrebsbezogene Mortalität um 17–29% beobachtet [909].

In den letzten Jahren wurden mehrere Gewichtsreduktionsstudien bei adipösen Frauen mit Mammakarzinom durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass mit mäßig Energie-reduzierten Kostformen und Bewegungssteigerung eine moderate Gewichtssenkung mit Besserung verschiedener Begleitphänomene (Biomarker, psychosoziale Parameter, Lebensqualität) möglich ist und keine besonderen Nebenwirkungen zu erwarten sind [910]. In einer neueren Auswertung des ENERGY-Trials wurde berichtet, dass ein Programm mit Ernährungsumstellung und Bewegungssteigerung bei adipösen Frauen mit Mammakarzinom die Lebensqualität bessert, allerdings schwächte sich dieser Effekt über die Zeit ab [911].

Bei älteren Personen mit Adipositas (BMI 30 kg/m²) existiert nur eine schwache Evidenz, dass diese Personen von einer Gewichtsreduktion mit Reduktionskost und Bewegungssteigerung profitieren [912].

Ernährung

4.152.	**Evidenzbasierte Empfehlung**
Empfehlungsgrad **A**	Patientinnen sollen beraten werden, ein Ernährungsmuster zu erreichen und einzuhalten, welches reich an Gemüse, Obst, Vollkorngetreide und Hülsenfrüchten ist, sowie wenig gesättigte Fette enthält und in der Alkoholzufuhr limitiert ist.
Level of Evidence **5**	Leitlinienadaptation: [870]
	Starker Konsens

Es gibt bisher nur wenige Ernährungsinterventionsstudien bei Frauen mit Mammakarzinom. Diese Studien waren überwiegend von kurzer Dauer und erfassten nahezu ausschließlich Surrogatparameter. Zwei größere Interventionsstudien, die vor mehr als 20 Jahren gestartet wurden, führten zu widersprüchlichen Ergebnissen, was möglicherweise durch eine unterschiedliche Compliance erklärt werden kann [913, 914]. Die Intervention hatte in beiden Studien eine deutliche Reduktion der Fettzufuhr zum Ziel. In der WHEL-Studie war zudem ein hoher Verzehr von Gemüse, Obst und Vollkornprodukten empfohlen worden [914].

Aus prospektiven Kohortenstudien finden sich für das Mammakarzinom ähnliche Befunde wie für chronische Krankheiten allgemein. Demnach erhöht eine fett- und zuckerreiche westliche Ernährung auch das Risiko für Brustkrebs, während eine gesundheitsförderliche Ernährung das Risiko senkt. Der WCRF empfiehlt daher auch für Krebspatientinnen eine ausgewogene Mischkost. Kürzlich wurde in einer Sekundäranalyse der PREDIMED-Studie berichtet, dass eine Mittelmeerkost, supplementiert mit Olivenöl oder Nüssen, mit einer um 62% bzw. 34% niedrigeren Brustkrebsinzidenz assoziiert war [915].

Zur spezifischen Rolle einzelner Lebensmittelgruppen gibt es aus Kohortenstudien inzwischen eine Reihe von Analysen und Metaanalysen, die im Wesentlichen eine inverse Beziehung zwischen Ballaststoffverzehr und Brustkrebsrisiko [916] zeigen, während ein

hoher Konsum von Fleisch und prozessierten Fleischwaren mit einem erhöhten Risiko für Mammakarzinom assoziiert war [917]. Der Konsum von Milch und Milchprodukten war in einer anderen Metaanalyse mit einem erniedrigtem Risiko assoziiert [918]. In der Summe ergibt sich daraus, dass eine Ernährung nach dem Ernährungskreis der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) [919] auch für Frauen mit Brustkrebs zu empfehlen ist. Alternativ kann eine Mittelmeerkost oder eine Kost nach den Prinzipien der Mittelmeerkost angeraten werden.

Die bisherigen Empfehlungen stammen fast ausschließlich von prospektiven Kohortenstudien, kontrollierte Interventionsstudien fehlen weitgehend und werden dringend benötigt, um Ernährungsempfehlungen mit höherer Evidenz aussprechen zu können.

Die Datenlage zum Alkoholkonsum bei Frauen mit Brustkrebs ist widersprüchlich [920]. Nach Ansicht von Expertengremien sollte der Alkoholkonsum auf maximal 10 Gramm pro Tag begrenzt werden [921].

Vermeidbare Noxen

4.153.	**Evidenzbasierte Empfehlung**
Empfehlungsgrad **A**	Patientinnen sollen dahingehend beraten werden, nicht zu rauchen, ggf. sollen Raucherinnen Entwöhnungsprogramme empfohlen werden.
Level of Evidence **2a**	Leitlinienadaptation: [870]
	Starker Konsens

Die Metaanalyse von diversen Beobachtungsstudien von Berube et al. [922] zeigt ein um 33% erhöhtes Brustkrebs-spezifisches Mortalitätsrisiko bei Patientinnen, die bei der Erstdiagnose rauchten, im Vergleich mit früheren Raucherinnen. Bereits während der Primärtherapie und später auch bei der Nachsorge sollte mit geeigneten Mitteln auf die Patientinnen dahingehend eingewirkt werden, dass sie eine Tabakabstinenz einhalten. In diesem Zusammenhang wird auf die S3-Leitlinie „Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums" AWMF-Register Nr. 076-006 hingewiesen.

4.154.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Zur Vermeidung später Rezidive (> 5 Jahre nach Erstdiagnose) sollten Patientinnen mit rezeptor-positiver Erkrankung einen täglichen Alkoholkonsum von > 12 g reinen Alkohols vermeiden.
Level of Evidence **2a**	Quelle: [923]
	Starker Konsens

Während die Datenlage zur Erhöhung des Mammakarzinomrisikos für gesunde Frauen durch regelmäßigen Alkoholkonsum als belastbar angesehen werden kann, gab es in den letzten Jahren eine inkonsistente, weil widersprüchliche Evidenzlage für die Bedeutung des Alkoholkonsums für die Rezidivwahrscheinlichkeit. In den USA geben ca. 7% der Patientinnen nach Mammakarzinomprimärerkrankung an, vermehrt dem Alkoholkonsum zuzusprechen [870]. Das OAS und das DFS von Brustkrebspatientinnen scheint bei einer täglichen Aufnahme von weniger als 12 g reinen Alkohols pro Tag („ein Drink“ in den US-amerikanischen Guidelines) nicht beeinträchtigt zu sein. Allerdings zeigte die gepoolte Analyse prospektiver Kohortenstudien bei rezeptor-positiver Erkrankung bei einer täglichen Aufnahme von > 12g eine signifikante Verschlechterung des DFS in der Zeit nach den ersten 5 Jahren („späte Rezidive“) [923]. Die Autoren erläutern in diesem Zusammenhang, dass ein regelmäßiger Konsum vom Zeitpunkt der Diagnose an für die Einstufung in die jeweilige Gruppe entscheidend war. Entscheidend war also nicht das Konsumverhalten 5 Jahre nach Diagnose.

5. Das rezidivierte oder metastasierte Mammakarzinom

5.1. Definition und Prognose

5.1.1. Definition

Als lokale bzw. lokoregionale Rezidive werden bezeichnet: das Wiederauftreten des Mammakarzinoms in der ipsilateralen Brust, an der ipsilateralen Thoraxwand inklusive der darüberliegenden Haut, der regionalen Lymphknoten der Axilla, der Supra- und Infraklavikularregion und entlang der Mammaria-interna-Gefäße.

Das lokale bzw. lokoregionale Rezidiv kann isoliert oder in Kombination mit Fernmetastasen in anderen Organsystemen vorliegen [924, 925].

Die Früherkennung des isolierten lokalen bzw. lokoregionalen Rezidivs hat einen positiven Einfluss auf das Überleben. Damit ist die regelmäßige Überprüfung der lokalen und axillären Tumorfreiheit eine wichtige Aufgabe der Nachsorge. Dementsprechend werden lokale/lokoregionale Rezidive überwiegend mit kurativer (50–70%) und lediglich bei ca. 30% mit palliativer Zielsetzung therapiert [926].

5.1.2. Häufigkeit und Prognose

Lokalrezidive nach brusterhaltender Operation und Bestrahlung treten mit einer Häufigkeit von 5–10% (nach 10 Jahren) auf. Die mediane 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 65 (45–79)% [927]. Rezidive an der Thoraxwand nach Mastektomie werden in 4 (2–20)% und Rezidive in der Axilla in 1 (0,1–8)% beobachtet. Diese Patientinnen weisen ein 5-Jahres-Überleben von 50 (24–78)% bzw. 55 (31–77)% auf [927]. An verschiedenen Stellen gleichzeitig auftretende lokoregionale Rezidive werden mit einer Häufigkeit von 16 (8–19)% beobachtet und sind mit einem 5-Jahres-Überleben von 21 (18–23)% verbunden [928]. Der Verlauf und das biologische Verhalten des In-Brust-Rezidivs nach BET und des Lokalrezidivs nach MRM unterscheiden sich nicht wesentlich [929-932]. Für beide Konstellationen finden sich ohne Unterschiede die gleichen prognostischen Faktoren für den klinischen Verlauf. Beim Auftreten eines lokalen Rezidivs gelten die primären Prognosefaktoren weiter, Unterschiede bestehen nur zwischen „frühen“ (< 2 Jahre) und „späten“ (> 2 Jahre) Lokalrezidiven. Die „frühen“ Rezidive können in einem geringeren Maße geheilt werden und sind auch mit einer höheren Zweitrezidiv- und Fernmetastasierungsrate korreliert [933-937].

Prognostische Faktoren für das Auftreten eines lokalen/lokoregionalen Rezidivs nach MRM oder BET:

- Anzahl der befallenen Lymphknoten
- Tumorgröße (maximaler Durchmesser)
- Grading
- Hormonrezeptorstatus
- Resektionsstatus (R0/R1/R2)
- Fokalität (unifokal > multifokal > inflammatorisches LR)

Ein Lokalrezidiv bzw. ein lokoregionales Rezidiv werden lokal therapiert. Bei operablen Fällen ist eine komplette Exzision des Rezidivtumors anzustreben. Eine postoperative Radiotherapie nach Exstirpation kann die lokale Tumorkontrolle verbessern [938]. Wird hiermit eine lokale Tumorkontrolle bewirkt, ist ein Langzeit-Überleben möglich [929]. Bei Inoperabilität ist die Radiotherapie das Therapieverfahren der Wahl [938]. Aufgrund des hohen Risikos für eine nachfolgende systemische Progression kann neben der lokalen Therapie des Rezidivs (Operation und/oder Radiotherapie) eine systemische Therapie zusätzlich erwogen werden [934]. Der Effekt einer systemischen Chemotherapie ist hierbei allerdings bisher noch nicht durch prospektive randomisierte Studien belegt [934].

Prognostische Faktoren für den Krankheitsverlauf nach Auftreten eines lokalen/lokoregionalen Rezidivs nach MRM oder BET:

- Resektionsstatus des Lokalrezidivs (R0, R1, R2)
- Tumorgröße des Lokalrezidivs
- Lokalisation (Narben vs. Narben-fern)
- Fokalität
- Grading
- Hormonrezeptorstatus
- Länge des krankheitsfreien Intervalls
- primärer Lymphknotenstatus

5.2. Diagnostik des lokalen/lokoregionalen Rezidivs

5.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Die Patientinnen sollten über die klinischen Zeichen eines Rezidivs aufgeklärt werden.
Level of Evidence **5**	Leitlinienadaptation: [31, 870]
	Starker Konsens

5.2.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Weitere diagnostische Methoden neben denen im Rahmen der Nachsorge empfohlenen sollten bei asymptomatischen Patientinnen nicht durchgeführt werden.
Level of Evidence **5**	Leitlinienadaptation: [31, 870]
	Starker Konsens

5.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Für die bildgebende Abklärung bei Verdacht auf ein lokales/lokoregionäres Rezidiv sollen - wie auch in der Diagnostik des primären Mammakarzinoms - die Mammographie und der Brustultraschall eingesetzt werden.
Level of Evidence **2a-2b**	Leitlinienadaptation: [29, 939]
	Starker Konsens

5.4.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Die Brust-MRT sollte eingesetzt werden, wenn mit anderen Methoden im Hinblick auf die Risikosituation der Frau keine ausreichend sichere diagnostische Aussage getroffen werden kann. (B)
Level of Evidence **2b.**	Leitlinienadaptation: [29, 939] Quelle: [940]
	Starker Konsens

5.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Für die primäre histologische Abklärung eines lokoregionären Rezidivs sind die Mammasonographie und minimal-invasive Biopsiemethoden geeignet.
Level of Evidence **2b.**	Leitlinienadaptation: [29]
	Starker Konsens

5.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Bei Verdacht auf Fernmetastasen können diese durch geeignete diagnostische Maßnahmen ausgeschlossen werden. Bei neu diagnostiziertem Mammakarzinom und dem klinischen Verdacht auf Metastasen soll ein bildgebendes Staging erfolgen. Als Staginguntersuchungen sollen ein kontrastverstärktes CT (Thorax, Abdomen, Becken) sowie ein Knochenszintigramm durchgeführt werden.
Level of Evidence **2b**	Leitlinienadaptation: [29, 939] Quellen: [227]
	Starker Konsens

5.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Ein PET-CT sollte nur eingesetzt werden, wenn mit anderen Methoden bei symptomatischen Patientinnen der dringende Verdacht auf eine Fernmetastasierung vorliegt und diese Metastasierung nicht sicher nachgewiesen oder ausgeschlossen werden kann.
Level of Evidence **2b**	Leitlinienadaptation: [29] Quellen: [227]
	Konsens

Die Ziele der Nachsorge sind im Kapitel 6 genannt. Dazu gehört die Diagnostik des kurablem Lokalrezidive und lokoregionären Rezidivs.

Da es unterschiedliche Definitionen zum Rezidiv gab, wurde eine internationale Konsensusgruppe gebildet, die die unterschiedlichen Lokalisationen des Rezidivs definiert hat [941]:

- Lokalrezidiv:
  Jedes epitheliale invasive Mammakarzinom und jedes DCIS in der ipsilateralen Brust oder in der Haut oder dem subkutanen Gewebe im ipsilateralen Thorax
- Regionales Rezidiv:
  Auftreten des Rezidivs in den ipsilateralen Lymphknoten der Axilla und um die Klavikula
- Das lokoregionäre Rezidiv fasst das Lokalrezidiv und das regionale Rezidiv zusammen.

In Deutschland werden entsprechend der vorangegangenen S3-Leitlinien zur Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms folgende Konstellationen als lokale bzw. lokoregionale Rezidive bezeichnet:

Das Wiederauftreten des Mammakarzinoms in der ipsilateralen Brust, an der ipsilateralen Thoraxwand inklusive der darüberliegenden Haut, der regionalen Lymphknoten der Axilla, der Supra- und Infraklavikularregion und/oder entlang der Mammaria-interna-Gefäße.

Beim lokalen und beim lokoregionalen Rezidiv ohne Fernmetastasierung besteht in der Regel eine kurative Therapiechance. Faktoren für eine gute Prognose der Patientinnen mit einem lokalen und lokoregionären Rezidiv sind Alter der Patientin unter 70 Jahre, ein möglichst kleiner Befund bei Diagnose des Rezidivs, ein längeres erkrankungsfreies Intervall und die vollständige Entfernung des Rezidive [942-944].

Deshalb ist eine frühe Erkennung dieser Rezidive wichtig. Patientinnen in der Nachsorge nach abgeschlossener lokoregionaler Primärtherapie werden deshalb regelmäßige Untersuchungen zur möglichst frühzeitigen Detektion eines intramammären bzw. lokoregionalen Rezidivs angeboten. Zugleich müssen die Patientin über die typischen klinischen Zeichen eines lokalen und lokoregionären Rezidivs aufgeklärt werden [29, 31, 870].

Nach einer Mastektomie soll mindestens jährlich eine klinische und sonographische Untersuchung zur Überwachung der ipsilateralen Thoraxwand und der regionalen

Lymphknotenstationen erfolgen. Nach brusterhaltender Therapie wird zusätzlich die regelmäßige Durchführung einer Mammographie mit ergänzender Mammasonographie empfohlen [29, 939, 945, 946].

Die apparative Diagnostik (Mammographie, Sonographie) zur Beurteilung der ipsilateralen und kontralateralen Brust/Thoraxwand und Axilla sollte mindestens einmal pro Jahr erfolgen.

Obwohl grundsätzlich eine Stratifizierung der Nachsorge bezüglich der eingesetzten bildgebenden Verfahren und der Untersuchungsfrequenz nach individueller Risikokonstellation sinnvoll erscheint, liegen hierzu in der Literatur keine ausreichenden Daten vor [947]. Empfehlungen zur Indikation und Durchführung der verschiedenen diagnostischen und interventionellen Verfahren für die Primärdiagnostik des Mammakarzinoms (siehe Kapitel 4.2) lassen sich weitgehend auf die Nachsorgesituation übertragen. Unterschiede bestehen jedoch dadurch, dass Veränderungen der Brust nach Operation und Strahlentherapie zu einer eingeschränkten Beurteilbarkeit in der Mammographie und Sonographie führen können. Ist bei Verdacht auf ein Rezidiv nach BET in der Mammographie und Sonographie die Differenzierung zwischen narbiger und karzinomatöser Läsion nicht zu treffen, sollte eine kernspintomographische Untersuchung (MRT) der Mamma durchgeführt werden. Wie bei der Primärdiagnostik eines Mammakarzinoms sollte vor Festlegung der Therapie auch beim Rezidiv die histologische Sicherung – sofern technisch durchführbar mittels perkutaner minimalinvasiver Biopsieverfahren – angestrebt werden.

Ist das Rezidiv histologisch gesichert, sollten eine Mammographie und Sonographie auch der kontralateralen Mamma sowie ein Re-Staging durchgeführt werden [29, 939]. Dieses Re-Staging umfasst eine kontrastmittelverstärkte Computertomographie von Thorax und Abdomen [227] und kann durch ein PET-CT ergänzt werden, wenn der Verdacht auf eine Fernmetastasierung mit anderen diagnostischen Methoden nicht bestätigt oder widerlegt werden kann [227]. Diese Durchführung des Re-Staging ist dadurch begründet, dass vor Therapiebeginn beurteilt werden muss, ob ein kuratives oder ein palliatives Therapieziel besteht [948, 949].

5.3. Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs

5.3.1. Lokales (intramammäres) Rezidiv

5.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Verdachtsdiagnose eines lokoregionären Rezidivs soll zunächst eine histologische Sicherung mit erneuter Bestimmung von ER, PR und HER2 und ein komplettes Re-Staging erfolgen, um Metastasen auszuschließen und die Planung einer interdisziplinären Therapiestrategie zu ermöglichen.
	Starker Konsens

5.9.	Konsensbasiertes Statment
EK	Beim intramammären Rezidiv (DCIS/invasives Karzinom) wird durch die sekundäre Mastektomie die höchste lokale Tumorkontrolle erzielt.
	Starker Konsens

5.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **0**	Bei günstiger Ausgangssituation, z. B. DCIS oder invasives Karzinom mit langem rezidivfreiem Intervall und fehlendem Hautbefall, kann nach sorgfältiger Aufklärung erneut brusterhaltend operiert werden.
Level of Evidence **4a**	Quellen: [950-953]
	Starker Konsens

5.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vor einer erneuten brusterhaltender Operation sollte/sollten die Möglichkeit einer Re-Bestrahlung (Teilbrustbestrahlung) geprüft, in einer interdisziplinären Tumorkonferenz diskutiert und die Patientin ggf. einem Strahlentherapeuten vorgestellt werden.
	Konsens

5.12.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei brusterhaltender Operation soll die Patientin auf ein erhöhtes Risiko für ein erneutes intramammäres Rezidiv hingewiesen werden.
	Starker Konsens

Die Therapie von intramammären Lokalrezidiven besteht, falls möglich, in der operativen Intervention mit dem Ziel der R0-Resektion. Die höchste Tumorkontrolle wird hierbei durch die Mastektomie erzielt [930]. Wird erneut organerhaltend operiert, besteht ein erhöhtes Risiko für ein erneutes intramammäres Rezidiv. Ein erneutes brusterhaltendes Vorgehen kann bei günstiger Ausgangsposition – DCIS oder invasives Karzinom mit langem rezidivfreien Intervall oder bei fehlendem Hautbefall bzw. großem Abstand zur primären Tumorlokalisation – erfolgen [954]. Die höchste lokale Kontrolle wird erzielt, wenn das krankheitsfreie Intervall über 5 Jahre beträgt und bei der erneuten brusterhaltenden Operation eindeutig negative Resektionsränder vorliegen [952, 955]. Im Falle der erneuten brusterhaltenden Operation sollten lokale Lappenplastiken, wie z. B. M.-latissimus-dorsi-Plastik, zurückhaltend und nach ausführlicher Aufklärung eingesetzt werden, da ein Überlebensnachteil nicht ausgeschlossen werden kann und reduzierte kosmetische Resultate erzielt werden. Bei klinisch unauffälliger Axilla ist eine erneute axilläre Intervention nach primärer axillärer Dissektion nicht empfohlen. Falls im Rahmen der Primärtherapie keine Bestrahlung erfolgt ist, sollte eine postoperative Bestrahlung angeschlossen werden. Nach erfolgter Strahlentherapie bei initialem brusterhaltendem Vorgehen können in der Rezidivsituation bei erneuter lokaler Exzision ggf. eine wiederholte externe Bestrahlung oder lokale Brachytherapie zur Rezidivreduktion und Vermeidung der Salvage-Mastektomie in Erwägung gezogen werden [950, 956-958].

Das Überleben nach einem lokalen oder lokoregionalen Rückfall variiert erheblich. Nachgewiesene unabhängige und signifikante Prognosefaktoren für das Überleben mit oder ohne zusätzliche Therapie sind das krankheitsfreie Intervall und die Tumormasse des Rezidivs, Multifokalität sowie das Ausgangstumorstadium und der Zeitraum zur Metastasierung [926, 959-964]. Weitere prognostische Faktoren sind Grading, Resektabilität (R0 versus R1 versus R2), Hormonrezeptorstatus und HER2-Onkogenstatus des Rezidivtumors [926, 963, 965].

Patientinnen sollten über die Möglichkeit eines erneuten brusterhaltenden Vorgehens bei entsprechenden Ausgangsbedingungen informiert und aufgeklärt werden. Dabei weist ein lokales Rezidivgeschehen auf die Biologie der Erkrankung hin und die Vermeidung der Salvage-Mastektomie muss damit nicht zwingend mit einer Verschlechterung des Gesamtüberlebens einhergehen.

5.3.2. Lokalrezidiv nach Mastektomie

5.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Ein isoliertes Thoraxwandrezidiv soll nach Möglichkeit operativ vollständig (R0) entfernt werden. Bei V.a. Befall der Rippen/Interkostalmuskulatur sollte die Therapieentscheidung interdisziplinär mit der Thoraxchirurgie erfolgen.
	Starker Konsens

Die Inzidenz von lokalen/lokoregionalen Rezidiven nach Mastektomie in Abhängigkeit von der Tumorbiologie beträgt 9–20% [966, 967]. Unter diesen ist bei etwa einem Drittel der Rückfall lokoregional begrenzt und – in absteigender Häufigkeit – an der Thoraxwand, in der Supraklavikularregion, in der Axilla sowie in 10–30% multilokal manifestiert [937, 960, 968, 969]. Die komplette Exzision des Tumors ist anzustreben. Kleine Narbenrezidive können durch weite Exzision im Gesunden, größere Thoraxwandrezidive durch Brustwandresektionen behandelt werden. Bei größeren Brustwandexzisionen können Defektdeckungen mit Hautlappen notwendig werden. Ggf. ist ein interdisziplinäres operatives Vorgehen in Kooperation mit der Plastischen Chirurgie erforderlich. Wird eine R0-Resektion erreicht, beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 40–60%.

Falls im Rahmen der Primärtherapie keine Bestrahlung erfolgt ist, sollte eine postoperative Bestrahlung angeschlossen werden. Bei Vorliegen ungünstiger Risikofaktoren kann auch nach Rezidivoperation eine erneute kleinvolumige Bestrahlung indiziert sein [970, 971].

Bei Vorliegen von Fernmetastasen kann eine erneute operative Intervention als palliative Operation des Lokalrezidivs bei Schmerzen, Ulzeration oder aus psychosozialen Gründen erwogen werden [972].

5.14.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei symptomatischem Lokalrezidiv (z.B. Ulzeration, Schmerzen) kann eine lokale Therapie (operative Intervention, Radiotherapie) auch bei Vorliegen von Fernmetastasen mit dem Ziel der Symptomreduktion erwogen werden.
	Starker Konsens

5.3.3. Axilläres Lymphknotenrezidiv

5.15.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Fall eines axillären Lymphknotenrezidivs sollte eine lokale Kontrolle der Erkrankung durch erneute operative axilläre Intervention ggf. mit Radiotherapie erfolgen. Präoperativ sollte ein CT-Thorax zur Ausdehnung der Lymphknotenmetastasierung erfolgen.
	Starker Konsens

Axilläre Rezidive treten nach axillärer Dissektion oder Sentinel-Node-Biopsie in ca. 1% auf. Das 5-Jahres-Überleben beim axillären Rezidiv nach axillärer Dissektion beträgt ca. 55% [927]. Im Falle eines Rezidives nach Sentinel-Node-Biopsie ist das 5-Jahres-Überleben mit 93% deutlich höher [973].

Bei isolierten lokoregionalen Rezidiven ist die operative Sanierung die Methode der ersten Wahl. Sind bei lokoregionalen Lymphknotenrezidiven (im Gegensatz zu den Lokalrezidiven) operative Behandlungsmöglichkeiten limitiert bzw. nicht kurativ durchführbar, stellt die Radiotherapie in Kombination mit der systemischen Therapie die aussichtsreichste lokale Therapiemodalität zur Tumorkontrolle dar, durch die die Chance einer Kuration erhalten werden kann [974].

5.3.4. Medikamentöse Therapie

5.16.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Systemtherapie nach R0-Resektion eines lokoregionären Rezidivs soll für ein verlängertes krankheitsfreies Intervall als auch ein verlängertes Gesamtüberleben erwogen werden.
	Starker Konsens

Grundsätzlich ist auch ein lokoregionales Rezidiv wie die Primärerkrankung als systemische Erkrankung zu betrachten und bedarf einer Systemtherapie.

Eine zusätzliche systemische endokrine Therapie nach operativer Therapie und R0-Situation kann bei Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven Rezidiv das krankheitsfreie Intervall verlängern; die Verbesserung der Überlebensrate ist aber nicht belegt [975-980]. Bei hormonsensitiven Rezidiven sollte eine postoperative endokrine Therapie begonnen werden bzw. eine Umstellung der laufenden endokrinen Therapie erfolgen. Möglicherweise werden hierdurch das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben verbessert.

Die Datenlage zur Chemotherapie nach isoliertem lokoregionären Rezidiv und operativer Therapie ist schwach. Allerdings sind die Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten Studie verfügbar [981]. Im Rahmen der CALOR-Studie wurde Patientinnen mit operativ freien Tumorrändern nach Mastektomie oder brusterhaltender Therapie und freien Rändern zur Chemotherapie (n=85) oder keiner Chemotherapie (n=77) randomisiert (1:1). Die Auswahl der Chemotherapie lag in der Hand der Studienzentren, sollte aber mindestens zwei Therapeutika beinhalten und über 3-6 Monate durchgeführt werden. Im Falle positiver Östrogenrezeptoren erfolgte die adjuvante endokrine Therapie. Eine Strahlentherapie wurde bei mikroskopisch betroffenen Tumorrändern durchgeführt.

Eine Anti-HER2-Therapie war bei positivem HER2-Rezeptor optional möglich. Das primäre Studienziel war das krankheitsfreie Überleben (DFS). Patientinnen mit Metastasen wurden ausgeschlossen. Nach einem medianen Follow-up von 4,9 Jahren zeigte sich ein 5-Jahres-DFS von 69% (95% CI 56-79) in der Gruppe mit Chemotherapie und 57% (95% CI 44-67) ohne Chemotherapie (HR 0,59, 95% CI 0,35-0,99), p=0,046). Der Vorteil war bei negativem Östrogenrezeptor signifikant und größer als bei positivem Östrogenrezeptor des Lokalrezidivs [ER-negativ: DFS 67% versus 35%, HR 0,32 (95% CI 0,14-0,73); ER-positiv: 70% versus 69%, HR 0,94 (95% CI 0,47-1,89)]. In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich zudem ein signifikanter Vorteil für das Gesamtkollektiv durch den Einsatz der Chemotherapie. Das 5-Jahres-Überleben lag bei 88% mit Chemotherapie versus 76% ohne Chemotherapie [HR 0,41 (95% CI 0,19-0,89), p=0,024)], allerdings ohne signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen ER-positiv und -negativ. Auch wenn die Gruppen insgesamt klein sind, zeigt die Studie einen signifikanten Vorteil durch den Einsatz einer Systemtherapie nach operativer Sanierung. Somit sollten Patientinnen über die Datenlage informiert, Vor- und Nachteile abgewogen und der Einsatz einer Chemotherapie erwogen werden.

Die Datenlage zur Chemotherapie nach isoliertem lokoregionären Rezidiv und operativer Therapie ist übersichtlich. Dies gilt insbesondere für Patientinnen mit unzureichender adjuvanter Primärtherapie (z. B. Trastuzumab-naive, HER2-positive Patientinnen, triple-negative Patientinnen). Im Falle eines HER2-positiven Lokalrezidivs kann eine Kombination von Chemotherapie und HER2-zielgerichteter Therapie erwogen werden [981, 982].

Wenn im Rahmen eines lokoregionären Rezidivs eine R0-Resektion unwahrscheinlich ist und somit der Lokalbefund nicht operabel ist, sollte bei endokrin responsiven Tumoren (basierend auf der Immunhistochemie des Lokalrezidivs) die endokrine Therapie eingeleitet werden. Bei ausgedehnten Thoraxwandrezidiven kann eine Chemotherapie die lokale Kontrolle verbessern. Ggf. ist eine operative Sanierung im Anschluss möglich. Bei HER2-überexprimierenden Tumoren sollte eine HER2-zielgerichtete Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie oder einer antihormonellen Therapie (bei Er^+) erwogen werden (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf Chapter Systemic treatment of recurrent or stage IV-breast cancer. BINV-17Version 3.2012).

5.3.5. Strahlentherapie

Bestrahlung nach Rezidivoperation

5.17.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Bestrahlung nach Rezidivoperation sollte interdisziplinär diskutiert und entschieden werden. Eine postoperative Radiotherapie sollte durchgeführt werden, wenn keine vorangegangene Radiotherapie erfolgt war oder das Lokalrezidiv nicht radikal operiert wurde (R1–2).
	Starker Konsens

5.18.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei inoperablem Lokalrezidiv kann eine palliative Radiotherapie, ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie, zur Symptomkontrolle sinnvoll sein.
	Starker Konsens

5.19.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Vorliegen eines intramammären Rezidivs beziehungsweise Thoraxwandrezidivs ohne Vorbestrahlung nach brusterhaltender Operation (R0) beziehungsweise nach Mastektomie (R0) sollte die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie analog zu den Empfehlungen in der Primärsituation erfolgen.
	Starker Konsens

5.20.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Vorliegen eines intramammären Rezidivs nach Vorbestrahlung nach brusterhaltender Operation (R0) soll die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie interdisziplinär diskutiert werden und kann insbesondere bei Patientinnen ohne gravierende Spätfolgen von der 1. Strahlentherapie gestellt werden.
	Starker Konsens

5.21.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Vorliegen eines Thoraxwandrezidivs nach Vorbestrahlung nach Mastektomie (R0) sollte eine erneute Bestrahlungsindikation zur lokalen Kontrolle interdisziplinär diskutiert werden.
	Starker Konsens

5.22.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Brustwandrezidiv nach primärer Mastektomie ohne nachfolgende Strahlentherapie nach Resektion des Rezidivs (R0) sollte bei Vorliegen von Risikofaktoren (knappe Resektion, rpN+, G3, Lymphgefäßinvasion) die Indikation zu einer adjuvanten Strahlentherapie gestellt werden.
	Starker Konsens

5.23.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Brustwandrezidiv nach primärer Mastektomie mit nachfolgender Strahlentherapie nach Resektion des Rezidivs (R0) sollte bei Vorliegen von Risikofaktoren (knappe Resektion, rpN+, G3, Lymphgefäßinvasion) die Indikation zu einer erneuten adjuvanten Strahlentherapie interdisziplinär diskutiert werden. Diese kann bei Patientinnen ohne gravierende Spätfolgen von der 1. Strahlentherapie gestellt werden.
	Starker Konsens

5.24.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Für Rezidive, die nicht in einem zuvor bestrahlten Bereich liegen und R1/R2-reseziert wurden - ohne Möglichkeit mit vertretbarem Risiko chirurgisch eine R0-Situation zu erzeugen -, soll eine zusätzliche Strahlentherapie in dieser Situation empfohlen werden.
	Starker Konsens

5.25.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Vorliegen von Rezidiven nach R1/R2-Resektion und erfolgter Vorbestrahlung ohne Möglichkeit, mit vertretbarem Risiko operativ eine R0-Situation zu erzeugen, sollte die Indikation zu einer erneuten Strahlentherapie interdisziplinär diskutiert werden. Diese kann bei Patientinnen ohne gravierende Spätfolgen von der 1. Strahlentherapie gestellt werden.
	Starker Konsens

Falls im Rahmen der Primärtherapie keine Bestrahlung erfolgt ist, kann eine postoperative Bestrahlung diskutiert werden. Bei Vorliegen von zusätzlichen ungünstigen Risikofaktoren kann auch nach einer zuvor im Rahmen der Primärtherapie durchgeführten adjuvanten Radiotherapie erneut eine kleinvolumige Bestrahlung indiziert sein. Bei Inoperabilität können Radiotherapie als auch systemische Hormon- und Chemotherapien jeweils als alleinige Maßnahme oder auch in Kombination eingesetzt werden. Es liegen Hinweise dafür vor, dass eine simultane Chemotherapie oder Hyperthermie als strahlensensibilisierende Verfahren höhere Ansprechraten erzielen können.

Im zuvor bestrahlten Gebiet kann eine niedriger dosierte Re-Bestrahlung mit simultaner Oberflächenhyperthermie zu einer besseren lokalen Tumorkontrolle als eine Re-Bestrahlung allein führen. Die Überlebensraten werden nicht verbessert [983, 984].

5.4. Fernmetastasen

5.4.1. Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Systemische endokrine Therapie

5.26.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Die endokrine Therapie +/- zielgerichteter Therapie ist die Therapie der Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status. Die endokrine Therapie ist nicht indiziert bei Patientinnen, bei denen die Notwendigkeit des Erreichens einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs besteht.
Level of Evidence **1b**	Quellen: [29, 985-990]
	Starker Konsens

Eine endokrine Therapie ist weniger toxisch als eine Chemotherapie und sollte daher grundsätzlich als Erstlinientherapie eingesetzt werden. Insbesondere diejenigen Patientinnen, die ein langes krankheitsfreies Intervall hatten, die auf vorherige antihormonelle Therapiemaßnahmen angesprochen haben und die nicht zu der kleinen Gruppe von Patientinnen gehören, bei denen ein sehr rascher Wirkeintritt von Nöten ist (z.B. bei Luftnot bei diffuser Lungenmetastasierung oder drohendem Leberversagen bei Lebermetastasierung oder möglichem Ileus bei Peritonealkarzinose), profitieren von einer endokrinen Therapie. Bei positivem Hormonrezeptorstatus ist eine Remission bei 60% der Patientinnen zu erwarten, bei negativem Hormonrezeptorstatus bei weniger als 10%. Daher sollte bei negativem Hormonrezeptorstatus nur in Ausnahmefällen eine endokrine Therapie erfolgen. Bei den seltenen Fällen mit unbekanntem Hormonrezeptorstatus kann die Indikation zur endokrinen Therapie allerdings auch in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf gestellt werden.

Spricht eine Patientin auf eine endokrine Therapie an, wird diese bis zur Progression durchgeführt. Bei Progression ist der Einsatz alternativer endokriner Substanzen indiziert und gerechtfertigt. Erst nach Ausschöpfung aller endokrinen Behandlungsmaßnahmen oder bei Nichtansprechen auf die endokrine Therapie sollte eher auf eine zytostatische Therapie umgestellt werden.

Bei Vorliegen einer HER2-Überexpression ist mit einem schlechteren Therapieansprechen einer endokrinen Therapie zu rechnen. Studien zur Kombination endokriner Therapie mit HER2-gerichteter Therapie konnten keinen Überlebensvorteil durch die zusätzliche HER2-gerichtete Therapie zeigen. Deshalb wird bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven, HER2-positiven Tumoren bevorzugt eine Chemotherapie in Kombination mit HER2-gerichteter Therapie empfohlen, siehe hierzu den Abschnitt Fernmetastasen – Chemotherapie [988, 991-1002].

Kombinierte chemo-endokrine Therapie

5.27.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Eine kombinierte chemo-endokrine Therapie wird nicht empfohlen. Sie kann zwar die Remissionsraten erhöhen, führt aber auch zu gesteigerter Toxizität ohne Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens.
Level of Evidence **1a**	Conchrane: [1003] Quelle: [1004]
	Starker Konsens

Ovarialsuppression und Tamoxifen bei prämenopausalen Patientinnen

5.28.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Bei prämenopausalen Patientinnen ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion (GnRH-Analoga, Ovarektomie) in Kombination mit Tamoxifen die Therapie der ersten Wahl, wenn die Therapie mit Tamoxifen nicht vor weniger als 12 Monaten beendet wurde. Alternativ kann unter Ausschaltung der Ovarfunktion wie bei postmenopausalen Patientinnen vorgegangen werden und die endokrine Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren kombiniert werden.
Level of Evidence **1b**	Quellen: [29, 988, 1005, 1006]
	Starker Konsens

Weitere Therapien bei prämenopausalen Patientinnen

5.29.	Evidenz- /konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **0**	In der Folge kann in der Prämenopause eine Ovarialsuppression in Kombination z.B. mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant ggf. in Kombination mit Palbociclib zum Einsatz kommen. Die Therapie kann somit unter Beibehaltung der ovariellen Suppression in Analogie zu der Behandlung postmenopausaler Patientinnen durchgeführt werden.
2c/EK	Quellen: [29, 1007, 1008]
	Starker Konsens

Der initiale Therapieschritt ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion (GnRH-Analoga, Ovarektomie oder Radiomenolyse) in Kombination mit Tamoxifen. Bei Progression des Tumorgeschehens oder Kontraindikation von Tamoxifen kann ein Aromatasehemmer

der dritten Generation eingesetzt werden und auch Fulvestrant plus GnRH-Analogon kommt infrage. Trotz weniger Daten sollte die Therapie unter Beibehaltung der ovariellen Suppression weitgehend in Analogie zu der Behandlung postmenopausaler Patientinnen durchgeführt werden [1005, 1008-1013].

Endokrine Therapie bei postmenopausalen Patientinnen

5.30.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Als erster endokriner Behandlungsschritt bei Metastasierung sollte bei postmenopausalen Patientinnen ein Aromatasehemmer eingesetzt werden, wenn adjuvant ausschließlich Tamoxifen oder keine adjuvante Therapie erfolgt ist. Eine klare Empfehlung, ob primär ein steroidaler oder nicht-steroidaler Aromatasehemmer eingesetzt werden sollte, kann nicht ausgesprochen werden. Letrozol kann mit einem CDK4/6-Inhibitor kombiniert werden.
Level of Evidence **1a**	Conchrane: [993] Quellen: [29, 985, 988, 1014-1017]
	Starker Konsens

5.31.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Behandlung mit Fulvestrant sollte insbesondere nach Vorbehandlung mit einem Aromatasehemmer erfolgen, kann aber auch als erste Therapielinie eingesetzt werden, insbesondere bei noch nicht endokrin vorbehandelten Patientinnen.
	Starker Konsens

Kombinationstherapien bei postmenopausalen Patientinnen

5.32.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine bestimmte Therapiesequenz kann nicht empfohlen werden. Eine Kombinationsbehandlung von Letrozol oder Fulvestrant mit einem CDK4/6-Inhibitor stellt eine Therapiealternative zur Monotherapie dar. Nach antihormoneller Vortherapie mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer kann eine Folgetherapie mit Exemestan und dem mTOR-Inhibitor Everolimus durchgeführt werden. Kombinationstherapien konnten in Studien eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, bislang aber nicht des Gesamtüberlebens zeigen.
	Starker Konsens

Behandlungskaskade bei postmenopausalen Patientinnen

5.33.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Weitere Schritte in der endokrinen Behandlungssequenz bei postmenopausalen Patientinnen stellen je nach Vorbehandlung der Einsatz von Antiöstrogenen, Östrogenrezeptor-Antagonisten, der Wechsel des Aromatasehemmers von einem steroidalen auf einen nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder vice versa oder der Einsatz von hoch dosierten Gestagenen dar. Nach Progress unter einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer kann die Kombination von Letrozol oder Fulvestrant mit Palbociclib oder die von Exemestan und Everolimus eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Medikamente der ersten Wahl sind Aromatasehemmer der dritten Generation. Subgruppenanalysen für drei überwiegend angewendete Aromatasehemmer (Anastrozol, Exemestan und Letrozol) zeigen ähnliche Überlebensvorteile [993].

Die Gabe einer Kombination des CDK4/6-Inhibitors Palbociclib als Erstlinientherapie in Kombination mit Letrozol oder nach Versagen einer vorherigen endokrinen Therapie in Kombination mit Fulvestrant führt zu einer signifikanten und relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu alleinigen endokrinen Therapie. Die Studie Paloma 3 nach Versagen einer endokrinen Therapie hat auch den Einschluss prämenopausaler Patientinnen unter Einsatz einer ovariellen Suppression erlaubt. Für Ribociclib als weitere Substanz aus der Gruppe der CDK4/6-Inhibitoren liegt eine positive Phase-3-Studie für Ribociclib in Kombination mit Letrozol als Erstlinientherapie vor. Eine Zulassung für Europa wurde im September 2017 erteilt. Zukünftig werden weitere Substanzen die Zulassung anstreben. Für Abemaciclib als weiterer CDK4/6-Inhibitor liegen Ergebnisse zu einer positiven Phase-III-Studie in der Erstlinientherapie (Monarch3-Kombination mit Anastrozol oder Letrozol) sowie eine weitere Phase-III-Studie zur Zweitlinientherapie (Monarch2-Kombination mit Fulvestrant) beim Mammakarzinom vor [1018, 1019].

Nach Versagen eines nicht-steroidalen Aromatasehemmers (Anastrozol oder Letrozol) hat die Gabe von Everolimus zusätzlich zu Exemestan zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens geführt. Dieser Ansatz stellt somit eine weitere Behandlungsoption dar.

Bei erneuter Progression des Tumorgeschehens können Antiöstrogene, Östrogenrezeptor-Antagonisten und schließlich hoch dosierte Gestagene eingesetzt werden [1020, 1021].

Die Aromatasehemmer-Behandlung geht mit einer signifikanten Erhöhung von Nebenwirkungen einher, die durch den Hormonentzug induziert werden [736]. Unter der Therapie mit Aromatasehemmern treten als Nebenwirkungen im Vergleich zu Tamoxifen weniger Hitzewallungen, thromboembolische Ereignisse und Endometriumkarzinome auf, jedoch ist die Rate an Arthralgien und Myalgien erhöht. Ferner ist mit einem höheren Knochendichteverlust und u.U. einer höheren Rate osteoporotischer Frakturen zu rechnen. Diese Aspekte stehen allerdings in der palliativen Behandlungssituation häufig nicht im Vordergrund.

Eine Kombination von Fulvestrant und Aromatasehemmern wird aufgrund der kontroversen Daten nicht empfohlen [1008, 1022-1031].

5.4.2. Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

Kriterien vor einer Chemotherapie

5.34.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vor Durchführung einer Chemotherapie sollen der Allgemeinzustand und die Komorbidität, die Vortherapien der Patientin erhoben und die Compliance abgeschätzt werden.
	Starker Konsens

Toxizitätsbeurteilung

5.35.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Während der Therapie soll eine regelmäßige Toxizitätsbeurteilung (subjektiv und objektiv) erfolgen. Die Dosierung soll ebenso wie die angestrebten Zeitintervalle gemäß generell akzeptiertem Standard- bzw. aktuell publizierter Therapieregime erfolgen. Nach Bestimmung eines geeigneten und repräsentativen Messparameters (Symptome, Tumormarker, Bildgebung) vor Therapiebeginn soll eine Evaluation des Therapieeffektes mindestens alle 6–12 Wochen entsprechend der klinischen Erfordernisse erfolgen. Im Verlauf können bei anhaltender Remission und guter klinischer und laborchemischer Beurteilbarkeit des Erkrankungsstatus die bildgebenden Intervalle verlängert werden.
	Starker Konsens

Modifikation der Chemotherapie

5.36.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Unterbrechung der Therapie sollte bei klinisch relevanter Progression oder nicht tolerabler Toxizität erfolgen. Ein Wechsel auf eine andere Chemotherapie sollte ohne nachgewiesene Progression oder ohne nicht tolerable Toxizität nicht erfolgen.
	Starker Konsens

Polychemotherapie/Kombinationstherapie

5.37.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Bei Indikation zu einer Chemotherapie sollten Patientinnen ohne hohen Remissionsdruck eine sequentielle Chemotherapie erhalten.
Level of Evidence **1a**	De-novo-Recherche: [1032, 1033]
	Starker Konsens

5.38.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **0**	Die Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Bevacizumab kann in der Erstlinientherapie das progressionsfreie Überleben verbessern, allerdings mit erhöhter Nebenwirkungsrate und ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben.
Level of Evidence **1a**	Quellen: [1034-1039]
	Starker Konsens

5.39.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **0**	Bei stärkeren Beschwerden und raschem Wachstum bzw. aggressivem Tumorverhalten, d.h. bei hohem Remissionsdruck, kann eine Polychemotherapie oder eine Chemotherapie + Bevacizumab durchgeführt werden.
Level of Evidence **1a**	Quellen: [1003], [1032]
	Starker Konsens

Aufgrund der Heterogenität der Metastasen und der individuellen Krankheitsverläufe kann keine einheitliche Therapiestrategie vorgegeben werden. Dies gilt insbesondere für die zytostatische Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms. Die Monotherapie weist zwar niedrigere Remissionsraten als Polychemotherapien auf, die Überlebenszeit wird hiervon jedoch nicht signifikant negativ beeinflusst. Monotherapien sind besser verträglich, sodass – wann immer möglich – eine Monotherapie durchgeführt werden sollte. Bei geringen Beschwerden und langsamem Tumorwachstum bzw. Ineffektivität einer endokrinen Therapie sollte eine Monotherapie eingesetzt werden. Lediglich bei starken Beschwerden, raschem Tumorwachstum und aggressivem Tumorverhalten ist eine Polychemotherapie indiziert. Die zytostatische Therapie sollte sich bei inkurabler Erkrankung am therapeutischen Index orientieren, wobei hier der Effekt (z. B.

Symptomkontrolle) und Nebenwirkungen einer Therapie berücksichtigt werden und abgewogen werden müssen. Empfehlenswert ist bei der Mehrzahl der Patienten der Einsatz von subjektiv weniger belastenden Monotherapien im Vergleich zu einer Kombinationstherapie. Dies wird unterstützt durch eine 2015 publizierte Cochrane-Metaanalyse, welche ergab, dass sich durch eine Kombinationstherapie im Vergleich zu einer sequentiellen Monochemotherapie keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben zwischen Kombinationstherapie und einer sequentiellen Monochemotherapie ergab (OS HR 1,04 95% CI 0,93-1,16; p=0,45 / PFS HR1,11 95% CI 0,99-1,25; p=0,08). Das Ansprechen war durch die Kombinationschemotherapie im Vergleich signifikant höher. Allerdings zeigte sich auch eine höhere Toxizität durch eine Kombinationschemotherapie hinsichtlich der Rate an febrilen Neutropenien. Viele v. a. nichthämatologische Nebenwirkungen wurden in dieser Metaanalyse nicht beschrieben. In der Metaanalyse wurden zwei Szenarien einer sequentiellen Monochemotherapie beschrieben, zum einen Wechsel der Monochemotherapie bei Progression oder festgelegter Wechsel der Monochemotherapien ohne Progression nach einigen Zyklen. Die Ergebnisse waren für beide Szenarien ähnlich, wobei die beschriebenen Hazard ratios sich auf das Gesamtkollektiv beziehen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Ergebnisse dieser Metaanalyse die Empfehlungen zu einer sequentiellen Monotherapie im Vergleich zu einer Kombinationschemotherapie unterstützen [1032], bis auf die Fälle mit schneller Tumorprogression und hohem Remissionsdruck.

Hat die Patientin in der adjuvanten Therapie noch keine Anthrazykline/Taxane erhalten, so können diese primär eingesetzt werden.

Vor Durchführung und während einer Chemotherapie muss der Allgemeinzustand der Patientin regelmäßig beurteilt werden. Während einer Therapie müssen auch regelmäßig die Nebenwirkungen dieser Behandlung evaluiert werden. Eine Evaluation des Therapieeffektes mittels Bildgebung sollte alle 6-12 Wochen (Intervall je nach Krankheitsausbreitung, Krankheitsdynamik und klinischer Situation) erfolgen. Im Verlauf können bei Remission und guter klinischer und laborchemischer Beurteilbarkeit des Erkrankungsstatus die bildgebenden Intervalle verlängert werden. Bei Progress oder ausgeprägter Toxizität sollte die Therapie beendet werden. Der therapeutische Index (individueller Patientenvorteil versus therapiebedingte Nebenwirkungen) sollte in der Gesamtbeurteilung der Therapie positiv ausfallen.

Die Dosierung sowie die angestrebten Zeitintervalle der Therapie sollten allgemeinen Richtlinien der Therapie, d.h. anerkannten publizierten Protokollen, angepasst sein. Dosisintensivierte und Hochdosistherapien haben bisher zu keiner Effektivitätsverbesserung geführt. Ihr Einsatz ist nur im Rahmen von Studien akzeptabel (Conchrane: [792]).

Eine Metaanalyse von Ghersi et al. zeigte, dass Taxan-haltige Chemotherapien mit einem verbesserten progressionsfreien und Gesamtüberleben sowie einem erhöhten Tumoransprechen assoziiert waren. Allerdings führten sie auch zu erhöhtem Risiko von Neuropathie und einem geringeren Risiko von Übelkeit und Erbrechen im Vergleich zu nicht-Taxan-haltigen Regimen [1040].

5.4.2.1. Bevacizumab beim metastasierten Mammakarzinom (1. Linie)

Die bessere Wirksamkeit einer Erstlinien-Behandlung mit Paclitaxel plus Bevacizumab (P/Bev) im Vergleich zu einer Paclitaxel-Monotherapie wurde in einer randomisierten Phase-III-Studie belegt: In der E2100-Studie verdoppelte der kombinierte Einsatz von P/Bev die objektive Ansprechrate (36.9% vs. 21.2%; p<0.001), was in einer

nachfolgenden unabhängigen Auswertung bestätigt wurde (48,9% vs. 22,2%; p<0,0001). Dieses Ergebnis wurde unabhängig vom Hormonrezeptor-Status der Tumore erzielt. Mit P/Bev wurde eine signifikante Verlängerung der progressionsfreien Zeit (PFS) von 11.4 vs. 5.8 Monaten (HR 0,42; 95% CI, 0,34 – 0,52; p<0.001) im Vergleich zur Monotherapie erzielt, die ebenfalls in der Kontrollauswertung bestätigt wurde (11.3 vs. 5.8 Monate; HR 0,48; 95% CI 0.385 - 0.607; p < 0,0001) [1034, 1035]. Ein Vorteil hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens (OS) konnte hingegen nicht belegt werden (26.7 vs. 25.2 Monate; HR 0.88; p=0.16). Blutdruckerhöhungen ≥ Grad 3 (14.8% vs. 0.0%, p < 0.001), Proteinurie (3.6% vs. 0.0%, p < 0.001), Kopfschmerzen (2.2% vs. 0.0%, p = 0.008) und cerebrovasculäre Ischämien (1.9% vs. 0.0%, p = 0.02) traten dabei deutlich häufiger beim Einsatz von P/Bev im Vergleich zur Monotherapie mit Paclitaxel auf [1034].

Die Effektivität einer Erstlinien-Kombinationstherapie von Capecitabin mit Bevacizumab (Cap/Bev) wurde ebenfalls in mehreren Phase III Studien belegt. Hier zeigte sich ein medianes PFS für diese Taxan-freie Kombination von 9,2 (RIBBON-1), 8,8 (CARIN) und 8,1 Monaten (TURANDOT) [1036-1038].

Mit der Phase-III-Studie TURANDOT, die P/Bev direkt mit Cap/Bev verglich, zeigte sich P/Bev gegenüber Cap/Bev hinsichtlich ORR (44% vs. 27%; p < 0,0001) und medianem PFS (11 vs. 8,1 Monate; HR 1,36; 95% CI 1,09 - 1,68; p = 0,0052) überlegen [1038]. Ein Nachteil hinsichtlich des OS fand sich jedoch nicht (P/Bev 30,2 Monate; 95% CI 25,6 - 32,6 bzw. Cap/Bev 26,1 Monate; 95% CI 22,3 – 29,0) in dieser auf nicht-Unterlegenheit ausgerichteten Studie (HR 1,02; 97,5% RCI -∞ bis 1,26; p = 0,0070) [1039]. Nebenwirkungen im P/Bev-Arm (≥ Grade 3) waren insbesondere Neutropenie (18%) und periphere Polyneuropathie (14%), während im Cap/Bev-Arm Hand-Fuß-Syndrom (16%), Blutdruckerhöhung (6%) und Diarrhoe (5%) auffielen [1038].

Zusammenfassend zeigten sich mit der zusätzlichen Therapie mit Bevacizumab erhöhte Remissionsraten und eine Verbesserung des PFS (allerdings ohne Überlebensvorteil, die eine Kombinationstherapie insbesondere bei höherem „Remissionsdruck“ und bei fehlender Risikokonstellation betreffend Nebenwirkungen (kein unkontrollierter arterieller Hypertonus, keine cerebrovaskulären Ischämien und keine tiefen Venenthrombosen in der Vorgeschichte) geeignet erscheinen lassen.

5.4.2.2. Regime

Adriamycin 60 / Cyclophosphamid 600

Tag	Substanz	Dosierung
1	**Adriamycin**	60 mg/m²
1	**Cyclophosphamid**	600 mg/m²

Zyklusdauer 21 Tage

Referenz: [1041]

Adriamycin liposomal 75 / Cyclophosphamid 600

Tag	Substanz	Dosierung
1	**Adriamycin liposomal**	75 mg/m²
1	**Cyclophosphamid**	600 mg/m²

Zyklusdauer 21 Tage

Referenz: [1042]

Adriamycin 50 / Docetaxel 75

Tag	Substanz	Dosierung
1	**Adriamycin**	50 mg/m²
1	**Docetacxel**	75 mg/m²

Zyklusdauer 21 Tage

Referenz: [1041]

Capecitabin 2000 / Bevacizumab 15

Tag	Substanz	Dosierung	Ablauf
1-14	**Capecitabin**	1000 mg/m² KOF	1-0-1
1	**Bevacizumab**	15 mg/kg KG	

Zyklusdauer 21 Tage

Referenz: [1038]

Capecitabin 2000 / Paclitaxel 175

Tag	Substanz	Dosierung	Ablauf
1-14	**Capecitabin**	1000 mg/m² KOF	1-0-1
1	**Paclitaxel**	175 mg/m² KOF	

Zyklusdauer 28 Tage

Referenz: [1043]

Cisplatin 75 / Gemcitabin 1250

Tag	Substanz	Dosierung	Trägerlösung	Appl.	Inf.-Dauer	Ablauf
1	**Cisplatin**	75 mg/m² KOF	NaCl 0,9% 500 ml	i.v.	60 min	Reihenfolge
1,8	**Gemcitabin**	1250 mg/m² KOF	NaCl 0,9% 250 ml	i.v.	30 min	Reihenfolge

Zyklusdauer 21 Tage

Referenz: [1044]

Cyclophosphamid 600 / nicht pegyliertes liposomales Doxorubicin 75

Tag	Substanz	Dosierung
1	**Cyclophosphamid**	600 mg/m² KOF
1	**Doxorubicin liposomal**	75 mg/m² KOF

Zyklusdauer 21 Tage

Referenz: [1042]

Docetaxel

Tag	Substanz	Dosierung
1	**Docetaxel**	100 mg/m² KOF

Zyklusdauer 21 Tage

Referenzen: [1045, 1046]

Docetaxel 35, Mammakarzinom

Tag	Substanz	Dosierung
1,8,15	**Docetaxel**	35 mg/m² KOF

Zyklusdauer 28 Tage

Referenz: [1047]

Doxorubicin 50 / Docetaxel 75, Mammakarzinom

Tag	Substanz	Dosierung
1	**Doxorubicin**	50 mg/m² KOF
1	**Docetaxel**	75 mg/m² KOF

Zyklusdauer 21 Tage

Referenzen: [1041, 1048]

Doxorubicin 60 / Cyclophosphamid 600

Tag	Substanz	Dosierung
1	**Doxorubicin**	60 mg/m² KOF
1	**Cyclophosphamid**	600 mg/m² KOF

Zyklusdauer 21 Tage

Referenz: [1041]

Epirubicin 60 / Cyclophosphamid 600

Tag	Substanz	Dosierung
1	**Epirubicin**	60 mg/m²
1	**Cyclophosphamid**	600 mg/m²

Zyklusdauer 21 Tage

Referenz: [1049]

Epirubicin 75 / Cyclophosphamid 600

Tag	Substanz	Dosierung
1	**Epirubicin**	75 mg/m² KOF
1	**Cyclophosphamid**	600 mg/m² KOF

Zyklusdauer 21 Tage

Referenz: [1049]

Epirubicin 75 / Docetaxel 75

Tag	Substanz	Dosierung
1	**Epirubicin**	75 mg/m² KOF
1	**Docetaxel**	75 mg/m² KOF

Zyklusdauer 21 Tage

Referenz: [1048]

Epirubicin 60 / Paclitaxel 175

Tag	Substanz	Dosierung
1	**Epirubicin**	60 mg/m²
1	**Paclitaxel**	175 mg/m²

Zyklusdauer 21 Tage

Referenz: [1049]

Eribulin 1,23

Tag	Substanz	Dosierung
1,8	**Eribulin**	1,23 mg/m² KOF

Zyklusdauer 21 Tage

Referenzen: [1050, 1051]

Everolimus 10 / Exemestan 25, postmenopausal

Tag	Substanz	Dosierung
1-28	**Everolimus**	10 mg
1-28	**Exemestan**	25 mg

Zyklusdauer 28 Tage,

Referenzen: [1031, 1052]

Fulvestrant 500, postmenopausal

Tag	Substanz	Dosierung
1	**Fulvestrant**	500 mg

Zyklusdauer 28 Tage

Referenzen: [1053, 1054]

Gemcitabin 1000 / Carboplatin 4

Tag	Substanz	Dosierung
1,8	**Gemcitabin**	1000 mg/m² KOF
1	**Carboplatin**	4 AUC

Zyklusdauer 21 Tage

Referenz: [1055]

Lapatinib 1250 / Capecitabin 2000

Tag	Substanz	Dosierung	Ablauf
1-21	**Lapatinib**	1250 mg	1-0-0
1-14	**Capecitabin**	1000 mg/m² KOF	1-0-1

Zyklusdauer 21 Tage

Referenz: [1056]

NabPaclitaxel 125 / Carboplatin

Tag	Substanz	Dosierung
1, 8	**NabPaclitaxel**	125 mg/m²
1, 8	**Carboplatin**	AUC 2

Zyklusdauer 21 Tage

Referenz: [1057]

Nab-Paclitaxel 100 / Carboplatin 2 / Bevacizumab 10, (triple-negativ)

Tag	Substanz	Dosierung
1,8,15	**Nab-Paclitaxel**	100 mg/m² KOF
1,8,15	**Carboplatin**	AUC 2
1,15	**Bevacizumab**	10 mg/kg KG

Zyklusdauer 28 Tage

Referenz: [1058]

Nab-Paclitaxel 125 / Trastuzumab (4/2)

Tag	Substanz	Dosierung
1,8,15	**Nab-Paclitaxel**	125 mg/m² KOF
1	**Trastuzumab**	4 mg/kg KG
8,15,22	**Trastuzumab**	2 mg/kg KG

Zyklusdauer 28 Tage

Referenz: [1059]

Nab-Paclitaxel 125 wöchentlich

Tag	Substanz	Dosierung
1,8,15	**Nab-Paclitaxel**	125 mg/m² KOF

Zyklusdauer 28 Tage

Referenzen: [1059, 1060]

Paclitaxel 90 / Bevacizumab 10

Tag	Substanz	Dosierung
1,8,15	**Paclitaxel**	90 mg/m² KOF
1,15	**Bevacizumab**	10 mg/kg KG

Zyklusdauer 28 Tage

Referenzen: [1034, 1035, 1038, 1061, 1062]

Paclitaxel 175 / Capecitabine 2000

Tag	Substanz	Dosierung
1	**Paclitaxel**	175 mg/m²
1-14	**Capecitabine**	2000 mg/m²

Zyklusdauer 21 Tage

Referenz: [1043]

Paclitaxel 175 / Gemcitabin 1250

Tag	Substanz	Dosierung
1	**Paclitaxel**	175 mg/m² KOF
1,8	**Gemcitabin**	1250 mg/m² KOF

Zyklusdauer 21 Tage

Referenzen: [1044, 1063]

Palbociclib 125 / Fulvestrant 500

Tag	Substanz	Dosierung
1-21	**Palbociclib**	125 mg (alle 4 Wochen)
1,15,29	**Fulvestrant**	500 mg (nur im 1. Zyklus, ab 2. Zyklus alle 4 Wochen)

Zyklusdauer 28 Tage

Referenzen: [1023, 1028, 1064]

Pertuzumab 840 / Trastuzumab 8 / Docetaxel 75, (HER2+) Zyklus 1

Tag	Substanz	Dosierung
1	**Pertuzumab**	840 mg
1	**Trastuzumab**	8 mg/kg KG
1	**Docetaxel**	75 mg/m² KOF

Zyklusdauer 21 Tage

Pertuzumab 420 / Trastuzumab 6 / Docetaxel 75, (HER2+) Zyklus 2+

Tag	Substanz	Dosierung
1	**Pertuzumab**	420 mg
1	**Trastuzumab**	6 mg/kg KG
1	**Docetaxel**	75 mg/m² KOF

Zyklusdauer 21 Tage

Referenz: [1065]

Trastuzumab (8) 6 / Docetaxel 100, (HER2+)

Tag	Substanz	Dosierung
1	**Trastuzumab**	(8) 6 mg/kg KG
1	**Docetaxel**	100 mg/m² KOF

Zyklusdauer 21 Tage

Referenz: [1066]

Trastuzumab 6 / Letrozol 2,5, HER2+/HR+

Tag	Substanz	Dosierung
1	**Trastuzumab**	6 mg/kg KG
1-21	**Letrozol**	2,5 mg

Zyklusdauer 21 Tage

Referenz: [1067]

Trastuzumab (8) 6 / Vinorelbin 30, Mammakarzinom (HER2+)

Tag	Substanz	Dosierung
1	**Trastuzumab**	(8) 6 mg/kg KG
1,8	**Vinorelbin**	30 mg/m² KOF

Zyklusdauer 21 Tage

Referenz: [1066]

Trastuzumab Emtansin 3,6, (HER2+)

Tag	Substanz	Dosierung
1	**Trastuzumab Emtansin**	3,6 mg/kg KG

Zyklusdauer 21 Tage

Referenzen: [1068, 1069]

Trofosfamid 150

Tag	Substanz	Dosierung	Ablauf
1-10	**Trofosfamid**	150 mg	1-1-1

Zyklusdauer 28 Tage

Referenz: [1070]

Trofosfamid 50

Tag	Substanz	Dosierung	Ablauf
1-28	**Trofosfamid**	50 mg	1-1-1

Zyklusdauer 28 Tage

Referenz: [1070]

Vinorelbin 30

Tag	Substanz	Dosierung
1,8	**Vinorelbin**	30 mg/m² KOF

Zyklusdauer 21 Tage

Referenzen: [1071-1073]

Vinorelbin 70 oral

Tag	Substanz	Dosierung
1,3,5,8,10,12,15,17,19	**Vinorelbin**	23,3 mg/m² KOF

Zyklusdauer 28 Tage

Referenz: [1074]

5.40.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Als Monotherapie können z. B. folgende Substanzen zum Einsatz kommen: Alkylanzien, Anthrachinone, Anthrazykline (auch in liposomaler Form), Eribulin, Fluorpyrimidine, Platinkomplexe, Taxane und Vinorelbin. Bei einer Polychemotherapie können diese Substanzen untereinander bzw. mit weiteren Substanzen kombiniert werden. Es sollten allerdings nur in Studien überprüfte Kombinationen eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Aufgrund der Heterogenität der Metastasen und der individuellen Krankheitsverläufe kann keine einheitliche Therapiestrategie vorgegeben werden. Dies gilt insbesondere für die zytostatische Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms. Die Monotherapie weist zwar niedrigere Remissionsraten als Polychemotherapien auf, die Überlebenszeit wird hiervon jedoch nicht signifikant negativ beeinflusst. Monotherapien sind besser verträglich, sodass – wann immer möglich – eine Monotherapie durchgeführt werden sollte. Lediglich bei starken Beschwerden, raschem Tumorwachstum und aggressivem Tumorverhalten ist eine Polychemotherapie indiziert.

Hat die Patientin in der adjuvanten Therapie noch keine Anthrazykline/Taxane erhalten, so können diese primär eingesetzt werden.

Die zytostatische Therapie sollte sich bei inkurabler Erkrankung am therapeutischen Index orientieren, wobei hier der Effekt (z.B. Symptomkontrolle) und Nebenwirkungen einer Therapie berücksichtigt werden und abgewogen werden müssen. Empfehlenswert ist der Einsatz von subjektiv weniger belastenden Monotherapien oder Kombinationstherapien. Dies wird unterstützt durch eine 2015 publizierte Cochrane Metaanalyse, welche ergab, dass sich durch eine Kombinationstherapie im Vergleich zu einer sequentiellen Monochemotherapie keine signifikanten Unterschiede im progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben zwischen Kombinationstherapie und einer sequentiellen Monochemotherapie ergab. Das Ansprechen war durch die Kombinationschemotherapie im Vergleich signifikant höher. Allerdings zeigte sich auch eine höhere Toxizität durch eine Kombinationschemotherapie hinsichtlich der Rate an febrilen Neutropenien. Viele v. a. nichthämatologische Nebenwirkungen wurden in dieser Metaanalyse nicht beschrieben. In der Metaanalyse wurden zwei Szenarien einer sequentiellen Monochemotherapie beschrieben, zum einen Wechsel der Monochemotherapie bei Progression oder festgelegter Wechsel der Monochemotherapien ohne Progression nach einigen Zyklen. Die Ergebnisse waren für beide Szenarien ähnlich, wobei die beschriebenen Ergebnisse sich auf das erstgenannte Szenario beziehen [1032].

Vor Durchführung und während einer Chemotherapie muss der Allgemeinzustand der Patientin regelmäßig beurteilt werden. Während einer Therapie müssen auch regelmäßig

die Nebenwirkungen dieser Behandlung evaluiert werden. Eine Evaluation des Therapieeffektes mittels Bildgebung sollte alle 6-12 Wochen (Intervall je nach Krankheitsausbreitung, Krankheitsdynamik und klinischer Situation) erfolgen. Im Verlauf können bei Remission und guter klinischer und laborchemischer Beurteilbarkeit des Erkrankungsstatus die bildgebenden Intervalle verlängert werden. Bei Progress oder ausgeprägter Toxizität sollte die Therapie beendet werden. Die Therapiedauer richtet sich nach dem therapeutischen Index, wobei Tumoransprechen und therapiebedingte Nebenwirkungen in die Gesamtbeurteilung dabei eingehen sollten und nur bei positiver Bewertung die Therapie weitergeführt werden sollte.

Die Dosierung sowie die angestrebten Zeitintervalle der Therapie sollten allgemeinen Richtlinien der Therapie, d.h. anerkannten publizierten Protokollen, angepasst sein. Dosisintensivierte und Hochdosistherapien haben bisher zu keiner Effektivitätsverbesserung geführt. Ihr Einsatz ist nur im Rahmen von Studien akzeptabel (Cochrane: [792]).

5.4.3. Metastasiertes HER2-positives Mammakarzinom

5.41.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Metastasierte HER2-positive Mammakarzinome sollten, sofern keine kardialen Kontraindikationen bestehen, mit einer Anti-HER2-Therapie behandelt werden.
Level of Evidence **1a**	Quellen: [1075, 1076]
	Starker Konsens

5.42.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Bei einem metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom sollte in der Erstlinientherapie eine duale Blockade mit Trastuzumab / Pertuzumab und einem Taxan eingesetzt werden.
Level of Evidence **1b**	Quelle: [1075]
	Konsens

5.43.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Bei einem metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom sollte in der Zweitlinientherapie eine Therapie mit T-DM1 eingesetzt werden.
Level of Evidence **1b**	Quelle: [1075]
	Konsens

5.4.4. Spezifische Metastasenlokalisationen

5.4.4.1. Grundsätzliches Vorgehen bei Fernmetastasierung

5.44.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Indikation zu einer operativen bzw. lokal ablativen Therapie von Fernmetastasen sollte individuell und in einem interdisziplinären Konsil gestellt werden.
	Starker Konsens

Im Individualfall können Patientinnen mit einer Oligometastasierung (Staging), gutem Performancestatus und langem zeitlichen Intervall zur Ersttherapie von einer lokalen Therapie profitieren [1077]. Die prognostische Relevanz gegenüber einer adäquaten Systemtherapie ist allerdings unklar, da zu dieser Fragestellung nur retrospektive Studien mit streng vorselektionierten Patientinnen vorliegen.

Im folgenden Kapitel werden an mehreren Stellen Empfehlungen der S3-Leitlinie Supportive Therapie von onkologischen PatientInnen (Version 1, 2016) aufgeführt. Die Leitliniengruppe ist der Ansicht, dass diese Empfehlungen direkt auf die Patientin mit Mammakarzinom übertragen werden können. Eine erneute Konsentierung der Empfehlungen durch die Leitliniengruppe Mammakarzinom erfolgte nicht.

Achtung: Bei Änderung dieser Empfehlung in der S3-Leitlinie Supportive Therapie von onkologischen PatientInnen (aktuelle Version unter http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html), beispielweise im Rahmen einer Aktualisierung, verlieren diese Empfehlungen an dieser Stelle ebenfalls ihre Gültigkeit.

5.4.4.2. Spezielle Behandlung von Skelettmetastasen

Zur Diagnostik und Therapie von Skelettmetastasen wird auf die S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen verwiesen (http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html).

Ossäre Metastasen treten bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom sehr häufig auf (> 50%). Damit einhergehende skeletale Komplikationen / Skeletal related events (SREs) wie pathologische Frakturen, Schmerzen mit erhöhtem Analgetikaverbrauch, spinale Kompressionssyndrome oder Hyperkalzämie erfordern eine effektive und oftmals auch interdisziplinäre Therapie. Zur Diagnose ist bei symptomatischen Tumorpatientinnen eine Knochenszintigraphie zur Beurteilung der Ausbreitung des ossären Befalls geeignet. Bei V.a. Frakturgefährdung soll ein röntgenbasiertes Verfahren (Nativ-Röntgen / CT) erfolgen. Bei V.a. Weichteilbeteiligung oder bei neurologischen Ausfällen mit V.a. Myelokompression sollte eine MRT durchgeführt werden. Bei Nachweis einer neu aufgetretenen ossären Manifestation ist eine erneute Ausbreitungsdiagnostik notwendig. Diese verschiedenen bildgebenden Verfahren haben unterschiedliche Sensitivitäten und Spezifitäten bei der Diagnose von Knochenmetastasen [1078].

Der Vorschlag einer Therapie soll in Abhängigkeit von der Dringlichkeit und vom Therapieziel interdisziplinär durch Operateur, Radioonkologen, Nuklearmediziner, internistischen Onkologen, onkologisch tätige Fachärzte, Schmerztherapeuten und ggf. Vertreter weiterer Fachdisziplinen festgelegt werden.

Bei Patientinnen mit ossären Manifestationen stehen folgende Therapieoptionen zu Verfügung:

- Medikamentöse Schmerztherapie
- Lokale Bestrahlung
- Operative Intervention
- Systemische Tumortherapie
  - Zytostatika, Hormontherapie, zielgerichtete Substanzen, immunmodulierende Therapie u.a.
  - Radionuklide
  - Bisphosphonate bzw. RANK-Ligand-Antikörper

Bei schmerzhaften Knochenmetastasen steht an erster Stelle eine konsequente medikamentöse Analgesie. Bei stabilen ossären Manifestationen inklusive stabilen Wirbelkörpermanifestationen ohne Nachweis einer Myelonkompression ist die konservative Therapie (z.B. systemische Tumortherapie, Radiotherapie, Radionuklidtherapie, Bisphosphonate/RANK-Ligand-Antikörper) indiziert. Bei Patientinnen mit Myelonkompression und neurologischen Symptomen stehen die Operation gefolgt von Radiotherapie oder eine alleinige Radiotherapie zur Verfügung. Die Therapieempfehlung soll interdisziplinär unter besonderer Berücksichtigung der Grunderkrankung, der Operabilität und der Chancen der neurologischen Erholung erfolgen. Bei der kombinierten Therapie (Chirurgie + Radiotherapie) soll zunächst der chirurgische Eingriff durchgeführt werden. Bei Patientinnen mit Stabilitätsgefährdung bei ossärer Manifestation (mit oder ohne bereits eingetretene Fraktur) stehen die Operation und Radiotherapie zur Verfügung. Die Operation ist zu bevorzugen, wenn sie durchführbar ist und ein positiver Effekt auf die Lebensqualität und/ oder Lebenszeit zu erwarten ist.

5.4.4.2.1. Indikationen zur Strahlentherapie

5.45.	**Konsensbasiertes Statement – aus Supportiv-Leitlinie (Version 1, 2016)**
EK	Indikationen zur lokalen perkutanen Strahlentherapie bei Knochenmetastasen sind: • lokale Schmerzsymptomatik, • Bewegungseinschränkung, • Stabilitätsminderung (Frakturgefahr), • Zustand nach operativer Stabilisierung, • drohende oder bestehende neurologische Symptomatik (z. B. Rückenmarkskompression).
	Starker Konsens

Zur Begründung dieser Empfehlung siehe S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen (http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html).

Die Indikation soll immer interdisziplinär, insbesondere in Abwägung einer potenziell chirurgischen Intervention, erfolgen.

Zur Schmerztherapie bei unkomplizierten Knochenmetastasen (ohne bereits eingetretene Rückenmarkskompression oder Fraktur) erreicht eine Einzeitbestrahlung mit 1 x 8 Gy eine gleich gute Reduktion wie fraktionierte Bestrahlungsserien (5 x 4 Gy

oder 10 x 3 Gy). Nach fraktionierter Bestrahlung wird jedoch seltener eine Re-Bestrahlung im weiteren Verlauf erforderlich [1079]. Die Gesamtprognose der Patientinnen sollte bei der Wahl des Bestrahlungsschemas für Knochenmetastasen berücksichtigt werden. Fraktionierte Bestrahlungskonzepte (z.B. 5 x 4 Gy oder 10 x 3 Gy) sollten bei Patientinnen mit günstigerer Prognose bevorzugt werden. Eine Rekalzifizierung einer osteolytischen Metastase ist frühestens ca. 3 Monate nach Strahlentherapie zu erwarten [1079]. Mit modernen Bestrahlungstechniken kann in der Regel eine erneute palliative Bestrahlung von Skelettmetastasen nach Vorbestrahlung durchgeführt werden und erreicht in etwa der Hälfte der Fälle ein gutes Schmerzansprechen [1080]. Eine Strahlentherapie von ossären Metastasen kann parallel zu einer Therapie mit antiresorptiven Substanzen (Bisphophonate, RANK-Ligand-Antikörper) durchgeführt werden [1081]. Eine Radionuklidtherapie mit Samarium-153 kann bei Patientinnen mit multifokalen ossären Metastasen solider Tumoren zur Reduktion der Schmerzsymptomatik durchgeführt werden [1082].

Bei Patientinnen mit einer akut aufgetretenen, funktionell relevanten Rückenmarkschädigung (z.B. Beinparese, Blasen-Mastdarmstörung) in gutem Allgemeinzustand und ausreichender Überlebensprognose soll eine notfallmäßige Dekompression erfolgen, um bleibende neurologische Defizite zu minimieren [1083]. Der chirurgischen Dekompression sollte sich eine postoperative fraktionierte Strahlentherapie anschließen. Nach operativer Dekompression bei Myelonkompression sollte die Radiatio bei trockenen Wundverhältnissen innerhalb von 14 Tagen begonnen werden. Nach intraläsional und marginal durchgeführtem operativem Verfahren an ossären Manifestation sollte eine lokale Bestrahlung erfolgen. Die postoperative Strahlentherapie nach stabilisierenden Eingriffen sollte nach Abschluss der Wundheilung erfolgen. Sowohl an den Extremitäten als auch an der Wirbelsäule sollte keine präoperative Bestrahlung im Operationsgebiet erfolgen.

5.4.4.2.2. Indikationen zur operativen Therapie

5.46.	**Konsensbasierte Empfehlung – aus Supportiv-Leitlinie (Version 1, 2016)**
EK	Indikationen zur chirurgischen Therapie von ossären Manifestationen können sein: • Myelonkompression mit neurologischen Symptomen, • pathologische Fraktur, • drohende Fraktur (Frakturrisiko z.B. über Mirel Score, Spinal Instability Neoplastic Scale (SINS)), • solitäre Spätmetastase, • strahlenresistente Osteolysen, • therapieresistente Schmerzen.
	Starker Konsens

Zur Begründung dieser Empfehlung siehe S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen (http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html).

Eine bioptische Sicherung unter etablierten Kautelen [1084] soll bei V.a. ossäre Manifestationen durchgeführt werden bei:

- Erstmaligem bildgebendem Nachweis einer möglichen (auch multiplen) Skelettmetastasierung bei lange zurückliegendem Primärtumor
- Isolierter Knochenläsion bei potentiellem kurativen Therapieansatz ohne weitere Metastasen
- Radiologische und/ oder klinische Befunde nicht in Einklang mit der Diagnose einer Knochenmetastase zu bringen sind (Differentialdiagnosen sind zu bedenken)

Die Indikation zu einer operativen Intervention soll interdisziplinär, insbesondere in Abwägung einer potentiell strahlentherapeutischen Intervention erfolgen.

Die bereits eingetretene oder drohende pathologische Fraktur stellt im Bereich der Extremitäten die wesentliche Indikation für eine chirurgische Therapie dar. Bei Vorliegen einer pathologischen Fraktur der unteren Extremitäten einer bislang mobilen Patientin besteht eine Indikation zur operativen Therapie. Bei der Wahl des geeigneten Operationsverfahrens bei ossären Manifestationen im Bereich der Extremitäten ist neben der Entität und Strahlensensibilität des Tumors die Prognose der Patientin zu berücksichtigen.

Bei stabilen Wirbelkörpermetastasen oder Manifestationen ohne Nachweis einer Myelonkompression ist die konservative Therapie (systemische Tumortherapie, Radiotherapie, Radionuklidtherapie, Bisphosphonat/ RANK-Ligand-Antikörper) der operativen vorzuziehen.

Bei therapierefraktären Schmerzen mit drohender bzw. eingetretener Kompressionsfraktur eines oder mehrerer Wirbelkörper im Bereich der BWS und LWS ohne Einbruch des Tumors in den Spinalkanal ist durch eine perkutane Zementaugmentation durch eine Vertebro- oder Kyphoplastie eine zügige Schmerzreduktion erzielbar [1085, 1086]. Bei Patientinnen mit einer akut aufgetretenen, funktionell relevanten kompressionsbedingten Rückenmarkschädigung (z.B. proximale Beinparese, Blasen-Mastdarmstörung) bei gutem Allgemeinzustand und ausreichender Überlebensprognose soll eine notfallmäßige Dekompression erfolgen, um bleibende neurologische Defizite zu minimieren. Der chirurgischen Dekompression sollte sich eine postoperative Strahlentherapie mit 10 x 3 Gy anschließen. Nach operativer Dekompression bei Myelonkompression sollte die Radiatio bei trockenen Wundverhältnissen innerhalb von 14 Tagen begonnen werden [1083].

5.4.4.2.3. Osteoprotektive Therapie

5.47.	Evidenzbasierte Empfehlung – aus Supportiv-Leitlinie (Version 1, 2016)
Empfehlungsgrad **B**	Zur Prävention von Komplikationen bei ossären Manifestationen sollte eine osteoprotektive Therapie mit Bisphosphonaten/Denosumab erfolgen.
Level of Evidence **1a**	Leitlinienadaptation: [869]
	Starker Konsens

Zur Begründung dieser Empfehlung siehe S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen (http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html).

Durch die Therapie mit Bisophosphonaten/RANK-Ligand Antikörpern bei ossären Manifestationen kann das Auftreten von skelettbezogenen Ereignissen (SREs) verzögert oder verhindert werden [1087, 1088]. Zur Prävention von Komplikationen bei ossären Manifestationen sollte daher eine osteoprotektive Therapie mit Bisphosphonaten/Denosumab erfolgen. Bei Patientinnen mit ossären Metastasen bei Mammakarzinom und Zustand nach einjähriger Zoledronattherapie in 4-wöchentlichen Abständen soll die anschließende Gabe von Zoledronat alle 12 Wochen erfolgen [1089].

Bei Patientinnen mit ossären Metastasen bei Mammakarzinom führt die Gabe von Denosumab gegenüber Zoledronat zu einer zahlenmäßig geringen, statistisch signifikanten Reduktion der SREs [1090]. Bei anderen Outcomeparametern (wie z.B. Schmerz, QoL, Rückenmarkkompression, Mortalität, AE Kieferosteonekrose) besteht keine Evidenz für einen Unterschied. Daten zum Vergleich von Denosumab gegenüber den anderen Bisphosphonaten liegen nicht vor. Zur Prävention von Kieferosteonekrosen sollen vor der Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab eine zahnärztliche Untersuchung und die ggf. erforderliche zahnärztliche Sanierung sowie eine Unterweisung und Motivation der Patientin zu überdurchschnittlicher (sorgfältig und regelmäßig) Mundhygiene stattfinden. Daneben sollten im Verlauf regelmäßige risikoadaptierte zahnärztliche Untersuchungen erfolgen [1091].

5.4.4.3. Behandlung von Hirnmetastasen

5.48.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Singuläre oder solitäre Hirnmetastasen sollten bei günstiger prognostischer Konstellation reseziert werden, wenn die Metastasenlokalisation einer Resektion zugänglich ist und das Risiko postoperativ resultierender neurologischer Defizite gering ist. Anschließend sollte eine lokal fraktionierte Bestrahlung oder Radiochirurgie des Tumorbetts erfolgen.
Level of Evidence **1b**	Quellen: [1092-1101]
	Starker Konsens

5.49.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **1b**	Die Radiochirurgie ist für Patientinnen mit singulären Metastasen eine Alternative zur Resektion, wenn die Metastasen nicht größer als 3 cm sind und keine Mittellinienverlagerung vorliegt im Sinne einer raumfordernden Hirndrucksymptomatik.
	Quellen: [1092-1101]
	Starker Konsens

5.50.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Infratentorielle Metastasen sollten bei drohendem Verschlusshydrozephalus primär reseziert werden.
Level of Evidence **1b**	Quellen: [1092-1101]
	Starker Konsens

5.51.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Bei Vorliegen einer limitierten Anzahl von Hirnmetastasen (in der Größenordnung 2 – 4), die ein bestrahlbares Gesamtvolumen nicht überschreiten, soll der initialen Radiochirurgie aufgrund der geringeren negativen Auswirkungen auf die Neurocognition im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung, der kürzeren Behandlungsdauer und der höheren Kontrollrate der Vorzug gegeben werden. Sollte aufgrund anderer, negativer Prognosekriterien eine Operation oder Radiochirurgie nicht infrage kommen, soll die alleinige Ganzhirnbestrahlung eingesetzt werden. Für Patientinnen mit multiplen Hirnmetastasen soll die alleinige Ganzhirnbestrahlung durchgeführt werden.
Level of Evidence **1b**	Quellen: [1092-1101]
	Starker Konsens

5.52.	Evidenzbasierte Empfehlungn
Empfehlungsgrad **0**	Die Kombination aus Resektion oder Radiochirurgie mit einer Ganzhirnbestrahlung verbessert gegenüber alleiniger Operation oder Radiochirurgie das hirnspezifische progressionsfreie Überleben, nicht jedoch das Gesamtüberleben. Sie kann im Einzelfall erwogen werden.
Level of Evidence **1b**	Quellen: [1092-1101]
	Starker Konsens

5.53.	Konsensbasiertes Statement
EK	Es gibt keine Indikation zur Kombination einer Ganzhirnbestrahlung mit radiosensibilisierenden Pharmaka.
	Starker Konsens

Das Mammakarzinom ist die zweithäufigste Ursache von ZNS-Metastasen (nach den Lungenkarzinomen). Angaben zur tatsächlichen Inzidenz schwanken in der Literatur zwischen 15-20%; in Autopsie-Kollektiven bis zu 40% [1102, 1103]. In den letzten Jahren zeigt sich eine steigende Inzidenz der Hirnmetastasierung bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Die steigende Inzidenz wird auf das längere Überleben aufgrund besserer Kontrolle der Grunderkrankung und der extrakraniellen Metastasen sowie verbesserte diagnostische Maßnahmen (MRT) und deren größere Nutzung zurückgeführt. Als Risikofaktoren wurden im Rahmen von Subgruppenanalysen Patientinnen mit triple-negativer Histologie und HER2-positivem Status identifiziert [1104]. Als singulär bezeichnet man eine einzige Metastase im Gehirn bei gleichzeitig nachweisbaren Metastasen in anderen Organen, als solitär kennzeichnet man die singuläre zerebrale Metastase als einzige (nachgewiesene) Metastase im Organismus.

Die Gesamtprognose ist mit einer medianen Überlebenszeit von 2 bis 25 Monaten limitiert. Einzelne Patientinnen überleben allerdings mehrere Jahre rezidivfrei. Insbesondere bei spät im Verlauf der Erkrankung isoliert auftretenden Hirnmetastasen erscheint daher eine intensivierte Therapie gerechtfertigt. Mittels einer rekursiven Partitionsanalyse der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) an einem Kollektiv mit Hirnmetastasen (überwiegend vom Lungenkarzinom) der USA wurden nach einfachen prognostischen Kriterien (Alter < 65, Karnofsky-Index > 70, systemische Erkrankung kontrolliert) 3 Prognoseklassen (RPA Class I – III) auf der Basis einer Ganzhirnbestrahlung als Therapiemaßnahme definiert. Mithilfe dieser drei Klassen kann das mediane Überleben zwischen weniger als 2 oder länger als 7 Monaten geschätzt werden [1105]. Aufgrund neuerer Daten wurde 2012 ein neuer Score, der sog. Graded Prognostic Assessment (GPA), vorgeschlagen [1106], erneut auf der Basis einer Ganzhirnbestrahlung, der durch Primärtumor-spezifische Indices dezidiert für das Mammakarzinom ergänzt wurde. Unter Verwendung des Mammakarzinom-spezifischen Scores (Vergabe von Punkten für Karnofsky-Index, histologischer Subtyp, Alter) ergeben sich mediane Überlebenszeiten für GPA 0-1: 3.4 Monate, für GPA 1.5-2: 7.7 Monate, für GPA 3: 15 Monate und für GPA 3.5-4: 25.3 Monate.

Die Therapiestrategie richtet sich neben den o. g. Prognosefaktoren nach Anzahl, Lage und Größe der Hirnmetastasen. Die wesentlichen Therapiemodalitäten umfassen Resektion, Radiochirurgie, fraktionierte Strahlentherapie, z.B. als stereotaktisch geführte, lokale Strahlentherapie oder als Ganzhirnbestrahlung, und medikamentöse Tumortherapie. Bei der Beurteilung des Effekts lokaler Therapien in klinischen Studien ist zu beachten, dass die mediane Überlebenszeit nicht nur durch die Wirksamkeit der Behandlung der Hirnmetastasen beeinflusst wird, sondern auch an den Folgen der systemischen Tumorprogression.

Operation: Die Operation hat einen sicheren Stellenwert in der Therapie von Hirnmetastasen [1092]. Das mediane Überleben verbessert sich bei Resektion singulärer Metastasen und nachfolgender Ganzhirnbestrahlung um 6-9 Monate gegenüber alleiniger Ganzhirnbestrahlung. Bei symptomatischen großen Metastasen ist die palliative Wirkung der Resektion von Bedeutung. Zwei von 3 randomisierten Studien kamen zu dem Schluss, dass die Resektion singulärer oder solitärer Metastasen, gefolgt von einer Ganzhirnbestrahlung, der alleinigen Ganzhirnbestrahlung überlegen ist [1093-1095]. Eine dritte Studie belegte den Wert der Operation nicht [1107]. Diese Diskrepanz ist aber durch spätere Operationen im Strahlentherapiearm und ein insgesamt prognostisch ungünstiges Patientenkollektiv zu erklären. Zahlreiche retrospektive Analysen sprechen ebenfalls für die Resektion singulärer oder solitärer Metastasen [1108]. Allerdings sind die lokalen Rezidivraten nach alleiniger Resektion mit 60% relativ hoch [1100]. Lokale wie auch distante Rezidive werden reduziert, wenn an die Operation die Ganzhirnbestrahlung angeschlossen wird [1095, 1100]. Ob die Ganzhirnbestrahlung durch eine hypofraktionierte, umschriebene Nachbestrahlung des postoperativen Tumorbettes ersetzt werden kann, um die negativen Auswirkungen einer Ganzhirnbestrahlung zu vermeiden, ist Gegenstand von laufenden Studien. Bei allen zitierten Studien stellte die Gruppe der Mammakarzinompatientinnen eine relevante Subgruppe dar, Daten ausschließlich zur Therapie von Hirnmetastasen bei Mammakarzinom existieren nicht.

Radiochirurgie: Die perkutane stereotaktische Applikation einzelner hoher Strahlendosen (Radiochirurgie) ist eine Standardtherapie bei der Behandlung von Hirnmetastasen. Die hohe Strahlendosis führt häufig zu einer guten Tumorkontrolle, während das umgebende gesunde Gewebe durch den steilen Dosisabfall zur Peripherie gut geschont wird. Die Radiochirurgie stellt somit eine Alternative zur

neurochirurgischen Resektion dar. Die Radiochirurgie wird derzeit meist als primäre Behandlung einzelner oder mehrerer Läsionen mit einem Durchmesser bis zu 30 mm (bzw. 15 ml) oder als Rezidivbehandlung bei Patientinnen eingesetzt, die ein Rezidiv in einer zuvor konventionell bestrahlten Region zeigen. Die lokalen Kontrollraten liegen in einem Bereich von 73-94%. Retrospektive Kohortenstudien weisen auf eine Gleichwertigkeit von Radiochirurgie und neurochirurgischer Resektion hin. Vergleichsstudien wurden bisher nicht publiziert. Allerdings muss hervorgehoben werden, dass die lokale Kontrolle nach Radiochirurgie besser zu sein scheint. In der EORTC-Studie 22952-26001 betrug die kumulative Inzidenz der lokalen Progression 59% nach Resektion im Vergleich zu 31% nach Radiochirurgie [1100].

Die Entscheidung hängt von klinischen Gegebenheiten ab (pro OP: histologische Sicherung, Masseneffekt, pro Radiochirurgie: Einsetzbarkeit in jeder Lokalisation, auch bei funktionell nicht resektablen Läsionen wie Hirnstamm).

Strahlentherapie bei limitierter (1-4 Hirnmetastasen) und multipler Metastasierung, Stellenwert der Ganzhirnbestrahlung: Zur Frage der Kombination aus Radiochirurgie alleine bzw. mit zusätzlicher Ganzhirnbestrahlung existieren mittlerweile Daten von 6 randomisierten Studien [1096-1101]. Auch hier lag die Größenordnung der randomisierten Mammakarzinompatientinnen bei annähernd 20% neben den Patienten mit Lungenkarzinom als größte Gruppe. Die ersten beiden Studien ergaben unisono eine erhöhte lokale Metastasenkontrolle und „in-brain-control“ (Verhindern neuer intrakranieller Metastasen) bei Kombination aus Radiochirurgie und Ganzhirnbestrahlung [1096, 1097]. Auch in den drei nachfolgenden Studien [1098-1100] zeigten sich höhere Kontrollraten aufgrund der resultierenden Dosiseskalation durch die Kombination aus Radiochirurgie und Ganzhirnbestrahlung, allerdings ging dies nicht mit einem Überlebensvorteil des Gesamtkollektivs einher und die neurokognitiven Endpunkte zeigten eine substanzielle Verschlechterung durch die Hinzunahme der Ganzhirnbestrahlung. In zwei neueren Studien wurden neurokognitive Endpunkte in den Vordergrund der Evaluation gestellt [1099, 1101]. Aufgrund der Verschlechterung der Neurokognition bei gleichzeitig fehlendem Überlebensvorteil gehen aktuelle Empfehlungen der amerikanischen Fachgesellschaften dahin gehend, die Ganzhirnbestrahlung zunächst zugunsten der Radiochirurgie zurückzuhalten bzw. zu postponieren, trotz der in allen Studien nachgewiesenen verbesserten Tumorkontrolle (unter Einsatz regelmäßiger Verlaufs-MRTs). Da mittlerweile moderne radiochirurgische Techniken zur Verfügung stehen, dies auch bei multiplen Hirnmetastasen (bis zu 10) durchzuführen, wird aufgrund der Nebenwirkungen der Ganzhirnbestrahlung diese zunehmend auch bei multipler Metastasierung infrage gestellt [1109]. Insofern kann individuell auch bei mehr als 4 Läsionen einer initialen Radiochirurgie der Vorzug gegeben werden (unter Berücksichtigung von Befallsmuster und Lokalisation), um die negativen Auswirkungen einer Ganzhirnbestrahlung auf die Neurokognition zu vermeiden bzw. die Ganzhirnbestrahlung als Salvage-Option vorzuhalten.

Welche Patientinnen zukünftig doch von einer zusätzlichen Ganzhirnbestrahlung aufgrund Prognose oder Befallsmuster profitieren, auch unter Zuhilfenahme der technisch möglichen Hippocampusschonung, um negative Auswirkungen auf die Neurokognition zu vermeiden, ist Gegenstand aktuell laufender Studien.

Ganzhirnbestrahlung: Die alleinige fraktionierte Ganzhirnbestrahlung (üblicherweise mit 10 x 3 Gy fraktioniert) bleibt für Patientinnen mit multipler Hirnmetastasierung, limitierter Prognosegruppe und reduziertem Allgemeinzustand die Therapie der Wahl, neben der Alternative des Verzichts auf Therapie (best supportive care). Die Ganzhirnbestrahlung verbessert in dieser klinischen Konstellation die mediane

Überlebenszeit von 2 Monaten bei rein supportiver Therapie auf 3-6 Monate. Sie führt zu einer Verbesserung der tumorbedingten neurologischen Symptomatik und der Lebensqualität. Falls günstige prognostische Faktoren vorliegen, sollte die Behandlung normofraktioniert mit 5 Fraktionen pro Woche, 2 Gy pro Fraktion bis zu einer Gesamtdosis von 36-44 Gy erfolgen, um neurotoxische Spätfolgen der Strahlentherapie zu vermeiden und eine Verlängerung der neurologischen Remissionszeit zu erzielen. Da der Hippocampus als sensible Region bzgl. des Auftretens von neurokognitiven Spätfolgen angesehen wird, wird aktuell untersucht, ob moderne Bestrahlungstechniken (intensitätsmodulierte Radiotherapie, IMRT) eine beidseitige Schonung des Hippokampus („hippocampal sparing") gestatten, ohne die zerebrale Tumorkontrolle zu kompromittieren.

5.54.	**Konsensbasierte Empfehlung**
EK	Bei zerebralen Metastasen sollte neben einer lokalen Therapie (Operation / Radiotherapie) auch eine systemische Therapie (Chemotherapie / endokrine Therapie / Anti-HER2-Therapie) eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Medikamentöse Tumortherapie: Die medikamentöse Tumortherapie spielt in der Behandlung von Hirnmetastasen eine zunehmend wichtige Rolle. Sie kann in der Primärtherapie zusätzlich zur Strahlentherapie oder Radiochirurgie oder als alleinige Therapiemodalität eingesetzt werden [1110]. Die Blut-Hirnschranke, die unter physiologischen Umständen die Penetration von Zytostatika in das Gehirn verhindert, ist bei zerebralen Metastasen oft permeabel, sodass Zytostatika zerebral therapeutische Spiegel erreichen können [1102]. Die Ansprechrate bei der alleinigen medikamentösen Tumortherapie von Hirnmetastasen kann die Ansprechrate bei anderen Organmetastasen erreichen und liegt beim Mammakarzinom bei bis zu 50%. Die überwiegende Mehrzahl der Hirnmetastasen beim Mammakarzinom sind parenchymatöse Metastasen. 11-20% der Hirnmetastasen sind leptomeningeale Metastasen. Die Diagnostik sollte neben der Klinik auch ein Schädel-MRT umfassen. Ein zytologischer Nachweis maligner Zellen in der Liquorpunktion ist der Goldstandard für die Diagnose einer leptomeningealen Metastasierung. Im Falle einer negativen Liquorpunktion bei weiterhin bestehendem Verdacht auf eine leptomeningeale Metastasierung sollte die Liquorpunktion wiederholt werden [1111]. Generell gilt bei der Behandlung von Patientinnen mit soliden Hirnmetastasen [1111] wie leptomeningealer Metastasierung [1112] die Prämisse, dass die systemische Therapie sich am Primärtumor und seinen molekularen Charakteristika orientieren sollte. In einem systematischen Review der Therapie von leptomeningealen Metastasen beim Mammakarzinom konnten Scott et al. bei 36 Studien mit insgesamt 851 Patientinnen mit Meningeosis carcinomatosa zeigen, dass 87% mit intrathekaler Chemotherapie behandelt worden waren und das mediane Gesamtüberleben 15 Wochen betrug [1113]. In diesem aktuellen Review wurden neben 18 retrospektiven Studien und 13 Fallsammlungen auch 5 prospektive randomisierte Studien berücksichtigt. In der einzigen prospektiven randomisierten Studie, die ausschließlich Mammakarzinompatientinnen berücksichtigte, wurden 35 Patientinnen mit Mammakarzinom und Meningeosis carcinomatosa zu systemischer Therapie + ggf. Radiotherapie mit und ohne zusätzliche intrathekale Chemotherapie (ITC) randomisiert [1114]. Die systemische Therapie richtete sich nach Hormonrezeptorstatus, Vortherapien und Allgemeinzustand. Die Radiotherapie wurde als Ganzhirnbestrahlung durchgeführt, wenn klinisch indiziert. Systemische Therapie und Radiotherapie waren zwischen beiden Therapiearmen gut balanciert. Die ITC wurde

mit Methotrexat durchgeführt und über ein Ommaya-Reservoir appliziert. Neurologische Stabilisierung oder Verbesserung wurde in 59% (ITC) vs. 67% (keine ITC) beschrieben. Mediane Zeit zur Progression 23 (ITC) vs. 24 (keine ITC) Wochen. Das Gesamtüberleben betrug für die Patientinnen, die zusätzlich noch mit ITC behandelt worden waren, 18,3 Wochen vs. 30,3 Wochen (keine ITC) (p=0,32). Therapiebedingte neurologische Komplikationen fanden sich in 47% (ITC) vs. 6% (keine ITC) (p=0,0072). Die Autoren schlussfolgerten, dass eine intrathekale Chemotherapie zusätzlich zu adäquater systemischer Therapie und ggf. Radiotherapie bei Mammakarzinompatientinnen mit Meningeosis carcinomatosa nicht das Überleben verlängert, sondern zu einem erhöhten Risiko an therapiebedingten neurologischen Komplikationen führt.

Beim Mammakarzinom entwickelt mehr als ein Drittel der Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren unter der Behandlung mit zielgerichteten Therapien Hirnmetastasen. Ein Grund könnte sein, dass diese Tumoren präferenziell in das Gehirn metastasieren und dort durch die Bluthirnschranke vor der Wirkung von Antikörpern geschützt sind. Bei bestehenden Hirnmetastasen ist auch eine Antiköper-basierte Therapie bei HER2-posiven Patientinnen wirksam und es konnte gezeigt werden, dass Trastuzumab in Hirnmetastasen penetriert. Der EGFR/HER2-Inhibitor Lapatinib ist ebenfalls in der Therapie von Hirnmetastasen effektiv, kann jedoch das Auftreten von Hirnmetastasen nicht verhindern. Die Substanz hat in Monotherapie nur eine objektive Ansprechrate von 6% [1115]. In Kombination mit Capecitabin betragen die Ansprechraten bis zu 38 % [1115-1117]. Noch höhere Ansprechraten von über 60% wurden bei nicht vorbestrahlten Patientinnen berichtet, die mit Lapatinib und Capecitabin behandelt wurden [1118]. Das Auftreten von Hirnmetastasen als erstes Progressionsereignis war bei metastasiertem HER2-positiven Mammakarzinom vergleichbar zwischen Lapatinib / Capecitabine vs. Trastuzumab / Capecitabine (3% vs. 5%) - während das progessionsfreie Überleben (HR 1,30) unter Trastuzumab/ Capecitabine verlängert war [1119]. In einer retrospektiven Analyse der EMILIA-Studie war die zerebrale Progressionsrate zwischen Trastuzumab Emtansine (T-DM1) vs. Capecitabine / Lapatinib vergleichbar (ohne zerebrale Metastasen bei Studienbeginn 2% vs. 0,7%; mit vorbekannten zerebralen Metastasen 22,2% vs. 16,0%). Das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit zerebralen Metastasen bei Studienbeginn war durch T-DM1 im Vergleich zu Capecitabine / Lapatinib signifikant verlängert (HR 0,38; 26,8 vs. 12,9 Monate) [1120].

Insgesamt muss unterstrichen werden, dass auch nach Auftreten von Hirnmetastasen eine Weiterführung der HER2-Blockade sinnvoll sein kann, um systemische Metastasen weiter unter Kontrolle zu halten [1121, 1122].

5.4.4.4. Behandlung von Lebermetastasen

5.55.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **0**	Bei Vorliegen von Lebermetastasen kann in Einzelfällen eine Resektion oder eventuell auch eine andere lokale Therapie (RFA, TACE, SBRT, SIRT) indiziert sein, Voraussetzungen dafür sind: • keine disseminierten Metastasen • kontrollierte extrahepatische Metastasierung
Level of Evidence **3b**	Quellen: [1123-1134]
	Starker Konsens

Wenn eine begrenzte Zahl, insbesondere isolierte Lebermetastasen in der Leber auftreten, kann eine Metastasenresektion erfolgen. Alternativ kann auch eine Radiofrequenzablation, eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) [1135] oder eine stereotaktische Bestrahlung (SBRT) erwogen werden, auch wenn hierzu noch weniger Daten vorliegen. Faktoren, die die Entscheidung zur Resektion positiv beeinflussen, sind: Zeitintervall nach Primärbehandlung > 12 Monate, gutes Ansprechen auf die systemische Therapie und Östrogen-Rezeptor-positive Erkrankung. Nach der operativen Therapie sollte eine systemische Therapie angeschlossen werden. Voraussetzung für die lokale Lebermetastasen-Therapie ist in der Regel der Ausschluss extrahepatischer Metastasen sowie eines lokal-/lokoregionalen Rezidivs und von Zweitkarzinomen. Als lokoregionäres Therapieverfahren kann die Yttrium-90-Radioembolisation (SIRT) [1136] bei einer hepatischen Metastasierung erwogen werden, die die Möglichkeiten der lokalen Verfahren in Bezug auf Anzahl und Größe übersteigen. Insgesamt stehen bei der SIRT notwendige Daten aus, um einen patientenrelevanten Nutzen zu belegen.

Im Einzelfall kann im Rahmen des onkologischen Gesamtkonzepts auch bei mehreren oder bilateralen Lebermetastasen oder auch bei limitiertem, jedoch stabilem extrahepatischem Tumor eine Leberresektion oder interventionelle Lebertherapie indiziert sein [1137-1140]. Auch wenn mit den erwähnten Verfahren nicht immer ein kurativer Ansatz verfolgt werden kann, kann doch u.U. eine progressionsfreie Zeit erreicht werden.

Zur symptomatischen Therapie von Oberbauchschmerzen, Übelkeit u. a. Beschwerden der Patientin bis zum Einsetzen der erwarteten Wirkung einer metastasenspezifischen Therapie, bei Ausbleiben dieser Wirkung oder wenn die Patientin eine Tumortherapie ablehnt, wird auf die S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung (AWMF-Registernummer 128/001OL) verwiesen.

5.4.4.5. Behandlung von Lungenmetastasen

5.56.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **0**	Bei Vorliegen von Lungenmetastasen kann in Einzelfällen eine Resektion oder eventuell auch eine andere lokale Therapie (RFA, stereotaktische Radiotherapie) indiziert sein, Voraussetzungen dafür sind: • keine disseminierten Metastasen, • kontrollierte extrapulmonale Metastasierung.
Level of Evidence **4**	Quellen: [1141-1145]
	Starker Konsens

Eine Metastasenresektion ist nur angezeigt bei Vorliegen einer sehr begrenzten, insbesondere solitären Lungenmetastasierung nach Ausschluss extrapulmonaler Metastasen. Faktoren, die die Entscheidung zur Resektion positiv beeinflussen, sind: längeres Zeitintervall nach Primärbehandlung > 24-36 Monate, gutes Ansprechen auf die systemische Therapie, solitäre Metastasierung und Östrogen-Rezeptor-positive Erkrankung. Nach der operativen Therapie sollte eine systemische Therapie angeschlossen werden. Voraussetzung für eine Lungenmetastasen-Resektion ist der Ausschluss eines lokal-/lokoregionalen Rezidivs, von Zweitkarzinomen, und, in der Regel, einer extrapulmonalen Metastasierung. Für die kurative Resektion von Lungenmetastasen wird eine 5-Jahres-Überlebensrate von 40 bis zu 80% angegeben.

5.4.4.5.1. Maligner Pleuraerguss

5.57.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Bei Auftreten einer Pleurakarzinose mit symptomatischer Ergussbildung soll der Patientin eine Pleurodese angeboten werden.
Level of Evidence **1a**	Quelle: [1146]
	Starker Konsens

Wenn maligne Pleuraergüsse symptomatisch sind und sonstige Manifestationen nicht im Vordergrund stehen, ist eine Pleurodese indiziert (Talkum, Tetrazyklin oder Bleomycin oder/und Einlage einer Thorax-Verweil-Drainage). Diese wird bevorzugt thorakoskopisch durchgeführt.

Zur symptomatischen Therapie von Dyspnoe, Schmerzen u. a. Beschwerden der Patientin bis zum Einsetzen der erwarteten Wirkung einer metastasenspezifischen Therapie, bei Ausbleiben dieser Wirkung oder wenn die Patientin eine Tumortherapie ablehnt, wird auf die S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung (AWMF-Registernummer 128/001OL) verwiesen.

5.4.4.6. Haut- und Weichteilmetastasen

5.58.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Auftreten von Haut- und Weichteilmetastasen kann eine chirurgische Exzision oder eine andere lokale Therapie (z. B. Radiatio) erwogen werden.
	Starker Konsens

Umschriebene Hautmetastasen und Metastasen des Weichteilgewebes können im Gesunden exzidiert oder lokal perkutan bestrahlt werden. Bei wenig ausgebreiteten Befunden können topische Verfahren diskutiert werden [1147-1149]. Ggf. kann auch eine Elektrochemotherapie eingesetzt werden [1150-1152].

Exulzerierendes Tumorwachstum / Cancer en Cuirasse:

Das Mammakarzinom ist der maligne Tumor, der am häufigsten Hautmetastasen entwickelt, die bereits in kurablen Erkrankungsstadien zu erheblicher Symptomlast mit Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patientinnen führen [1153]. Cancer en Cuirasse ist eine ausgeprägte, aggressive, knotig-plattenartige, z.T. exulzerierte Manifestation mit konsekutivem Lymphödem. Häufig gehen Schmerzen, Juckreiz, Blutungen und fötider Geruch damit einher. Durch die dicke fibrotische Ausprägung mit verminderter Vaskularisation der panzerartigen Hautmetastasen sind die kausalen Therapieoptionen gering. In der Regel liegt bei exulzerierenden Hautmetastasen oder Cancer en Cuirasse ein nicht-kuratives Stadium der Erkrankung vor. Die Patientinnen sind durch die körperliche Entstellung, die Bewegungseinschränkung, die Schmerzen, das Nässen der Wunde und den z.T. sehr unangenehmen Geruch stark beeinträchtigt. Die palliative Versorgung zielt darauf ab, alle diese Symptome zu lindern. Hierzu sind komplexe Interventionen (Wundversorgung plus psychosoziale Begleitung) erforderlich [1149, 1153-1156].

5.5. Palliativmedizin

5.59.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	In der Palliativsituation sollen alle erforderlichen Maßnahmen an den individuellen Therapie- und Lebenszielen der Patientin orientiert werden.
	Starker Konsens

5.60.	Konsensbasiertes Statement
EK	Der richtige Zeitpunkt der Ergänzung der Regelversorgung durch Palliativversorgung hängt in erster Linie vom Bedürfnis der Patientin und dem individuellen krankheitsabhängigen Bedarf ab.
	Starker Konsens

5.61.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die Palliativversorgung ist durch einen multiprofessionellen und interdisziplinären Ansatz gekennzeichnet.
	Starker Konsens

5.62.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die folgenden Grundsätze sollen bei der Palliativversorgung von Patientinnen mit einer nicht heilbaren Mammakarzinom-Erkrankung Anwendung finden: • die Berücksichtigung der und das Eingehen auf die Bedürfnisse der Patientin in allen vier Dimensionen (physisch, psychisch, sozial, spirituell) • die Berücksichtigung der Präferenzen von Patientinnen • die Bestimmung realistischer Therapieziele • die Kenntnis über Organisationsformen von Palliativversorgung • das Schaffen von Rahmenbedingungen, die die Intimität der Patientin respektieren.
	Starker Konsens

5.63.	Konsensbasiertes Statement
EK	Palliativversorgung umfasst medizinische Symptomkontrolle, Palliativpflege und psychosoziale Begleitung bis zum Tod. Sie erfolgt bedarfsgerecht als allgemeine oder spezialisierte Palliativversorgung.
	Starker Konsens

Palliativmedizin/Palliativversorgung (Synonym: Palliative Care) verfolgt das Ziel, die Lebensqualität von Patientinnen mit einer lebensbedrohenden Erkrankung und ihren Nahestehenden zu verbessern. Dies erfolgt mittels Prävention und Linderung von Leiden, durch frühzeitiges Erkennen und Behandeln von Problemen im physischen, psychischen, sozialen und spirituellen Bereich [1157-1171]. Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden, durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen belastenden Symptomen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art [1157-1172].

Die Empfehlung basiert auf dem Konsens der beteiligten Fachexperten. Ansonsten verweist die Leitliniengruppe auf die übergeordneten fachübergreifenden S3-Querschnittsleitlinien „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ (AWMF-Registernummer 128/001OL), die Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen Patienten“ (AWMF-Registernummer 032/054OL) und die Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“ (AWMF-Registernummer 032/051OL) sowie die entsprechenden Kapitel in der vorliegenden Leitlinie.

Palliative Versorgung

Palliativversorgung umfasst die medizinische Symptomkontrolle, Palliativpflege und psychosoziale Begleitung bis zum Tod [1158-1171, 1173]. In der Palliativsituation werden alle erforderlichen Maßnahmen an den individuellen Therapie- und Lebenszielen der Patientin orientiert [1158, 1165]. Abgestufte Palliativversorgung ist die notwendige Voraussetzung dafür, die Behandlungsintensität entsprechend der Symptombelastung zu variieren und gleichzeitig eine Kontinuität der palliativen Unterstützung zu gewährleisten [1174, 1175]. Symptomkontrolle, Palliativpflege und psychosoziale Begleitung stehen dabei für drei Dimensionen palliativer Behandlung, die in jedem qualifizierten palliativen Betreuungsangebot enthalten sein müssen, unabhängig davon, auf welcher Ebene der Spezialisierung das Angebot angesiedelt ist [1159]. Palliativversorgung erfolgt zusätzlich zu (a) krankheitsmodifizierenden Therapien mit primärem Therapieziel der Lebensverlängerung (*palliative Therapie*), (b) der Prophylaxe oder Behandlung von mit der Erkrankung oder mit diesen Therapien verbundenen Nebenwirkungen (*supportive Therapie*) [1157, 1165, 1167, 1171, 1176-1179] und (c) der bedarfsgerechten psychosozialen und psychoonkologischen Versorgung. Bei Patientinnen, bei denen eine hohe körperliche, psychosoziale oder spirituelle Belastung trotz allgemeiner palliativmedizinischer Maßnahmen fortbesteht, ist eine spezialisierte Mitbehandlung sinnvoll. Diese zeichnet sich dadurch aus, dass ein Team (a) mit spezialisierter Ausbildung (z. B. Palliative-Care-Pflegeausbildung oder ärztlicher Zusatzbezeichnung Palliativmedizin), das (b) schwerpunktmäßig und überwiegend mit Palliativversorgung betraut ist, (c) zusätzlich zur Routineversorgung mit in die Behandlung der Patientinnen eingebunden wird (S3-Leitlinie AWMF-Registernummer 128/001OL). Eine routinemäßige Integration von spezialisierter Palliativversorgung in örtliche Therapiestandards wird dabei gemäß aktueller internationaler

Leitlinienempfehlungen angestrebt [1158, 1165, 1180] in dem Sinne, wie Palliativversorgung in die Behandlung integriert wird und nicht mehr, ob dies erfolgen sollte. In Deutschland haben Gärtner et al. erkrankungsspezifische Indikatoren für eine palliativmedizinische Beratung und ggf. Mitbetreuung entwickelt. Hierzu gehören beim Mammakarzinom (1.) metastasierte und inoperable oder (2.) lokal fortgeschrittene und inoperable oder (3.) Erkrankungssituationen im Rezidiv, bei denen eine intravenöse Chemotherapie durchgeführt wird [1181].

Für weitergehende Angaben zur Frage der Versorgungsstrukturen wird auf die S3-Leitlinie zur onkologischen Palliativversorgung im Leitlinienprogramm Onkologie verwiesen (AWMF Registernummer 128/001OL).

5.5.1. Bedürfnisse der Patientinnen

Das oberste Therapieziel in der Palliativversorgung – die individuelle Lebensqualität – kann nur von der Patientin selbst bewertet und definiert werden [1182, 1183]. Das Therapieziel hat sich an den Vorstellungen, Prioritäten und Wünschen der Patientin zu messen [1184]. Belastungen der Patientin können körperlicher, psychosozialer, spiritueller und existenzieller Art sein [1158-1171]. Patientinnen mit Brustkrebs haben einen hohen Bedarf an medizinischen Informationen und psychologischer Unterstützung [1185-1187]. Zu beachten ist, dass die interindividuellen Bedürfnisse die gleichen sein mögen, Prioritäten aber unterschiedlich gewichtet sein können. Dabei sollten auch kulturelle Einflüsse bedacht werden [1188]. Zur Identifikation unberücksichtigter Bedürfnisse erfolgt bei Hinzuziehen der Palliativversorgung routinemäßig eine kurze Beurteilung, die die multidimensionalen Bedürfnisse der Patientinnen gemäß ihrer Selbsteinschätzung umfasst [1189]. Ein validierter Single-item-Fragebogen ist das „NCCN Distress Thermometer“, während die „Palliative Outcome Scale (POS)“ etwas detaillierter nach speziellen Belastungen und Bedürfnissen fragt [1190-1192]. Auch eine strukturierte Erfassung der körperlichen Symptome (z. B. Edmonton Symptom Assessments Scale (ESAS)) ist unter Umständen hilfreich [1193]. Für alle drei Assessmentinstrumente liegen für Deutschland validierte Versionen vor [1194-1196]. Die Erfassung der Patientenbelastung verbessert die Bedürfnisorientierung in der Versorgung der Patientinnen [1197].

Voraussetzung für die Behandlung von Patientinnen und Bestandteil palliativer Grundwerte ist die hohe Wertschätzung der Patientenautonomie und -partizipation [1162, 1166]. Diese beinhaltet neben der oben genannten routinemäßigen Erfassung der Selbsteinschätzung von Lebensqualität und Symptomlast der Patientin auch die aktive Einbeziehung und umfassende/adäquate Information/Aufklärung der Patientin in die Entscheidungen für bestimmte Therapieoptionen [1158, 1165]. Die Patientin hat grundsätzlich die Möglichkeit, gemäß ihren Wünschen Nahestehende in die Gespräche mit einzubeziehen. Um der Patientin zu ermöglichen, dass ihre Vertrauenspersonen auch im Falle von im Laufe der Krankheit möglicherweise auftretenden Bewusstseinsstörungen den mutmaßlichen Willen der Patientin möglichst gut vertreten können, gibt es das Angebot zur Beratung für das Abfassen einer „Vorsorgevollmacht für medizinische Belange“ [1184]. Bezüglich weiterer Aspekte der Palliativversorgung unabhängig von der zugrunde liegenden Diagnose wird auf die S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF Registernummer 128/001OL) verwiesen. Sie erörtert ausführlich und organübergreifend Fragen der Symptomkontrolle, Palliativpflege, psychosozialer Begleitung und Versorgungsstrukturen.

5.5.2. Bedürfnisse der Nahestehenden

Ein zentraler Punkt der Palliativversorgung ist die Einbeziehung der Nahestehenden. Damit sind neben Familienmitgliedern v. a. jene Personen gemeint, die in der aktuellen Situation für die Patientin wichtig sind, unabhängig vom Verwandtschaftsgrad. Die Patientin hat grundsätzlich die Möglichkeit, von ihr gewünschte Personen in die Gespräche mit einzubeziehen. Aber auch die Wünsche und Ängste der Nahestehenden selbst sowie ihre Bedürfnisse zum Beispiel nach Information spielen eine wichtige Rolle. Bezüglich weiterer Aspekte zur Betreuung von Nahestehenden wird auf die S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF-Registernummer 128-001OL) verwiesen.

6. Behandlung, Betreuung und Begleitung

6.1. Generelles Konzept

Die Kapitel im Abschnitt 6 – Behandlung, Betreuung, Begleitung unserer Patienten – sind aufgrund der in den letzten Jahren deutlichen Weiterentwicklung der Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten neu definiert und strukturiert worden. Der Beginn der Nachsorge bezog sich z. B. bis dato auf den Abschluss der Primärbehandlung (ggf. spätestens 6 Monate nach Operation). Die Definition dieses Zeitraums hat sich durch die Einführung der neoadjuvanten Therapien, der adjuvanten Langzeittherapien mit Antikörpern und (Anti-)Hormonen und die modifizierten Formen der Strahlentherapie verändert. Somit müssen Inhalte und Zeitvorgaben des Begriffs „Nachsorge“ angepasst werden. Darüber hinaus gibt es Überschneidungen zwischen den verschiedenen Themenbereichen, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Rahmen der Versorgungskette der Patientinnen mit Mammakarzinom vorliegen.

Das Kapitel „Behandlung, Betreuung und Begleitung“ umfasst die psychosozialen Aspekte und Psychoonkologie und die Supportivtherapien. Beide Kapitel betreffen thematisch Behandlungssituationen, die bereits im Rahmen der Primärbehandlung beginnen, die aber auch nahtlos in die Langzeitunterstützung übergehen. Das Kapitel Rehabilitation umfasst den Zeitraum, der sich an den Abschluss der primären lokalen Therapie anfügt. Dieser Zeitpunkt ist zumeist der Abschluss der Primärbehandlung mittels Operation (auch nach vorhergehender neoadjuvanter Chemotherapie) oder Radiotherapie (auch nach zuvor durchgeführter adjuvanter Chemotherapie).

Im Anschluss an den Abschluss der primären lokalen Therapie, insbesondere die abgeschlossene Radiotherapie, schließt sich dann die neu zu definierende Nachsorge mit Fokussierung auf die möglichst frühe Erkennung lokoregionaler beziehungsweise intramammärer Rezidive, des kontralateralen Mammakarzinoms, die gezielte Suche nach Metastasen bei Beschwerden oder begründetem Verdacht sowie die Diagnostik und Therapie von Nebenwirkungen und Spätfolgen der Primär- und der Langzeittherapien an.

Letzte Abschnitte in diesem neu strukturierten Kapitel sind die Palliativmedizin, auf die aufgrund der zunehmenden Bedeutung eingegangen wird, und die nicht unwichtige Komplementärmedizin.

Die Aufgabenstellungen der behandelnden Ärztinnen und Ärzte haben sich durch die zunehmende Komplexität der Diagnose- und Therapiemöglichkeiten beziehungsweise der Zeiträume verändert. Daten aus prospektiven randomisierten Studien in Bezug auf Einzelaspekte wie Nebenwirkungen, Langzeittoxizitäten oder den Einsatz supportiver Maßnahmen sind zwar vorhanden, die Definition der Untersuchungen sowohl was das Intervall als auch die Art der Untersuchungen betrifft, sind aber studienspezifisch definiert. Zusammenfassende Gesamtdaten aus prospektiven randomisierten Studien für die entsprechenden evidenzbasierten Handlungsempfehlungen im Rahmen dieses veränderten Aufgabenspektrums liegen nicht vor. Eine Verallgemeinerung für den klinischen Alltag kann deshalb nur nach einer Bewertung der Studiendaten und Zusammenführung einzelner Aspekte erfolgen. Hierbei muss auch berücksichtigt werden, dass seit 2004 keine neuen prospektiven randomisierten Studien zur Testung neuer Methoden beziehungsweise Zeitintervalle in Bezug auf die Diagnostik des lokoregionalen Rezidives beziehungsweise von Fernmetastasen publiziert worden sind. Durch kurzfristige, fast jährliche Variationen der Therapieempfehlungen ist deshalb die

Veränderung der Empfehlungen zu den Intervallen und der Art der Diagnostik nicht möglich. Prospektive randomisierte Studien, die dieses testen sollen, sind initiiert, sodass die Datenlage hierzu in naher Zukunft sich ggf. verbessern wird.

6.2. Psychoonkologische Aspekte

6.2.1. Grundprinzipien der psychoonkologischen Versorgung

Die Psychoonkologie ist heute eine eigene Fachdisziplin, deren Aufgabe es ist, die verschiedenen psychosozialen Aspekte in Entstehung, Behandlung und Verlauf einer Krebserkrankung im Kinder-, Jugend- oder Erwachsenenalter wissenschaftlich zu erforschen und die entsprechenden Erkenntnisse in die Versorgung und Behandlung der Patientinnen umzusetzen [30, 1198-1200]. Die Psychoonkologie ist ein integraler Bestandteil der Betreuung von Patientinnen mit Mammakarzinom. Über entsprechende Fachgesellschaften werden in Deutschland Fort- und Weiterbildungscurricula angeboten, um die fachliche Qualifikation sicherzustellen. Adressaten dieser Fortbildungen sind Ärzte, Psychologen und Sozialpädagogen, die im Folgenden psychoonkologische Fachkraft genannt werden. Eine psychoonkologische Zusatzqualifikation ist Voraussetzung für die Anerkennung als psychoonkologische Fachkraft [1201]. Die psychoonkologische Versorgung von Mammakarzinom-Patientinnen sollte interdisziplinär zwischen allen an der Behandlung beteiligten Berufsgruppen realisiert werden. Dies impliziert, dass eine psychoonkologische Fachkraft im jeweiligen Versorgungssetting (stationäre und ambulante Behandlung, stationäre Rehabilitation, ambulante Nachsorge) im Behandlungsteam integriert ist und in regelmäßigem Austausch mit den medizinisch Behandelnden steht. Dieser Austausch sollte in Form von Fallbesprechungen oder Stationskonferenzen geregelt und strukturiert werden [1202-1204]. Detaillierte Aspekte der psychoonkologischen Versorgung finden sich in der S3-Leitlinie für die psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten [30].

Psychoonkologische Hilfestellungen

6.1.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **1b**	Psychoonkologische Maßnahmen sind Bestandteil des Gesamtkonzeptes der onkologischen Therapie.
	Leitlinienadaptation: [870] ; Quellen : Cochrane: [1205]; [29, 30]
	Starker Konsens

6.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Alle Patientinnen und ihre Angehörigen sollen frühzeitig und krankheitsbegleitend über Möglichkeiten psychoonkologischer Hilfestellungen informiert werden.
	Starker Konsens

6.2.2. Psychoonkologische Versorgungskonzepte und Interventionen

Psychoonkologische Versorgung von Patientinnen mit Mammakarzinom beinhaltet eine patientengerechte Information und Beratung [37, 1206-1211], eine qualifizierte psychologische Diagnostik und Bedarfsfeststellung [30, 1212-1214] sowie eine gezielte psychoonkologische Behandlung zur Unterstützung der Bewältigung der Erkrankungs- und Behandlungsfolgen [1215]. Die Angehörigen sind in die psychoonkologische Betreuung mit einzubeziehen [1216, 1217].

6.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Alle Patientinnen sollen ein Screening auf psychosoziale Belastungen erhalten. Ein psychoonkologisches Screening sollte frühestmöglich in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus einer Patientin (z.B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt im Krankheitsverlauf durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Die Mannigfaltigkeit und Komplexität möglicher psychischer Beeinträchtigungen bei einer Brustkrebserkrankung in unterschiedlichen Krankheits- und Behandlungsphasen erfordern, dass der psychosoziale Behandlungsbedarf individuell festgestellt wird und eine psychoonkologische Fachkraft bei Bedarf einbezogen wird sowie ein Hinweis auf die Unterstützungsangebote der Selbsthilfe erfolgt. Nur so kann auf die unterschiedlichen Problemlagen und Belastungen von Brustkrebspatientinnen adäquat eingegangen werden.

Zielbereiche psychoonkologischer Interventionen beim Mammakarzinom sind:

- Angst, Depression, Belastungserleben [870, 1218, 1219]
- Krankheitsverarbeitung, Krankheitseinstellungen [1217, 1220-1222]
- gesundheitsbezogene Lebensqualität und funktioneller Status [1205, 1223]
- Körperbild und Selbstkonzept [870, 1224-1226]
- soziale Beziehungen, Kommunikation [1227-1229]
- Sexualität [870, 1207, 1224-1226]
- Fatigue [870, 1191, 1230-1234]
- Schmerzen [1235, 1236]
- neuropsychologische Beeinträchtigungen (Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Konzentrationsfähigkeit) [870, 1237]; siehe auch Kap. 6.5 Rehabilitation.

Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche konnten die folgenden psychoonkologischen Interventionen für Brustkrebspatientinnen als evidenzbasiert ermittelt werden [1238]:

- psychotherapeutische Einzelinterventionen [1207, 1211, 1238-1240]
- psychoedukative Einzel- oder Gruppenintervention sowie supportiv expressive Gruppentherapie [1201, 1241-1244]
- Entspannungsverfahren [1245-1249]
- Paarberatung oder Paartherapie [1225, 1250-1253]

Die Publikation [1238] fasst die Ergebnisse für alle Diagnosegruppen zusammen. Da die Studien mit Brustkrebspatientinnen ca. 50 % aller eingeschlossenen Publikationen ausmachten, wurde eine Subanalyse für die Zielgruppe der Patientinnen mit Brustkrebs durchgeführt, die eine identische Bewertung der Evidenzbasierung erbrachte.

Ohne systematische Recherche liegen für die folgenden Interventionen vereinzelt randomisierte Studien, zum Teil auch Metaanalysen vor:

- Neurokognitives Training [296, 1237, 1254, 1255] ; siehe auch Kapitel 6.5 Rehabilitation
- künstlerische Therapieverfahren (Kunst-, Musik- und Tanztherapie) [1256-1260]

Eine systematische Literaturrecherche hat gezeigt, dass Entspannungsverfahren, psychoedukative Interventionen, psychotherapeutische Einzelinterventionen und psychotherapeutische Gruppeninterventionen im Hinblick auf die Zielgrößen Angst, Depression, psychisches Wohlbefinden sowie Lebensqualität signifikante Verbesserungen zeigen. Für die Paarinterventionen konnten in einigen Studien nur signifikante Effekte im Hinblick auf die Depressivität erzielt werden, während sich für die anderen Zielparameter keine Effekte nachweisen ließen.

6.4.	**Evidenzbasierte Empfehlung**
Empfehlungsgrad **A**	Die nachfolgend genannten psychoonkologischen Interventionen sollen nach Feststellung des individuellen Bedarfs mittels validierter Messinstrumente Patientinnen angeboten werden: • Entspannungsverfahren • psychoedukative Interventionen • psychotherapeutische Einzelinterventionen • psychotherapeutische Gruppeninterventionen • psychotheapeutische Paarinterventionen
Level of Evidence **1a**	Quelle: [1238]
	Starker Konsens

Zur individuellen Bedarfsfeststellung können neben dem klinischen Bild validierte Messinstrumente wie die psychoonkologische Basisdokumentation (PO BaDo), die deutsche Version der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), der Hornheider Fragebogen oder das Distress-Thermometer hilfreich sein [1261].

6.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zur Gewährleistung einer Kontinuität der psychoonkologischen Betreuung nach der stationären Behandlung soll die Patientin über weiterführende ambulante und nachsorgende Angebote der professionellen Helfer und Selbsthilfe informiert werden.
	Starker Konsens

Es hat sich als hilfreich erwiesen, neben den klassischen Parametern auch die Lebensqualität für die Beurteilung und Planung der Diagnostik und Therapiemaßnahmen mit einzubeziehen. Für die Erfassung der Lebensqualität können neben dem ärztlichen Gespräch auch strukturierte und standardisierte Fragebögen (wie bspw. der EORTC QlQ C30 oder FACT G) [1262, 1263] eingesetzt werden [1223, 1264]. Anhand dieser Fragebögen können die Befindlichkeit der Patientinnen in somatischen (Intensität und Häufigkeit körperlicher Symptome, funktionelle Einschränkungen), psychischen (Angst, Depression, kognitive Einschränkungen) und sozialen (Familienleben, Arbeit, Sexualität) Bereichen evaluiert werden [1265]. Sie sind in aufwendigen Studien hinsichtlich ihrer Messgüte (Reliabilität, Validität und Sensitivität) überprüft worden [1263]. Randomisierte Studien zum Einsatz von Lebensqualitätsinstrumenten in der Routineversorgung liegen vor [1266, 1267].

6.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Lebensqualität der Patientin sollte mittels validierter Verfahren (z.B. EORTC QlQ C30) in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderungen des Erkrankungsstatus beurteilt werden.
	Konsens

Für eine ausreichende Versorgung ist die validierte Erfassung der Lebensqualität zur Identifikation bisher nicht erkannter Folgeprobleme wie bspw. Fatigue oder unzureichend eingestellter Schmerzen erforderlich. Im Fall der Identifikation von Problemen der Lebensqualität sind entsprechende Maßnahmen zu deren Behandlung oder Linderung in die Wege zu leiten.

Notwendig für die adäquate Therapie sind der Aufbau eines regionalen Netzwerks aller Gesundheitsberufe im stationären und ambulanten Bereich sowie die spezifische Behandlung nach konsentierten Empfehlungen für jeden Interventionsbereich.

Die Auswertung validierter Fragebögen und Sichtbarmachung der vorhandenen Defizite (z. B. durch ein Profil, das Einbrüche in den oben genannten Optionen aufzeigt) ist Voraussetzung für die individuelle Therapie und ein hilfreiches Instrument zur verbesserten Kommunikation zwischen Arzt und Patientin [1268]. Als geeignete Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität kommen bspw. der EORTC QlQ C30 [1262] infrage. Das Distress-Thermometer [1261] kann mit den Zusatzfragen als Instrument zur Erfassung der allgemeinen Belastung auch in Betracht gezogen werden.

6.3. Supportivtherapie

Dieses Kapitel mit den jeweilig gekennzeichneten Statements und Hintergrundtexten basiert zum Teil auf der S3-Leitlinie "Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen" [869].

Folgende Abschnitte mit Hintergrundtexten sind teilweise wörtlich aus der S3-Leitlinie Leitlinie "Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen" übernommen:

- Definition
- Medikamentös induzierte Übelkeit und Erbrechen
- Strahlentherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen
- Neutropenie, febrile Neutropenie (FN), Infektionen
- Anämie
- Neurotoxizität

Die Hintergrundtexte wurden z.T. deutlich gekürzt und auf relevante Inhalte für die Betreuung von Patientinnen mit einem Mammakarzinom fokussiert. Für weitere detaillierte Informationen zu Hintergründen und Datenlage wird auf die S3-Leitlinie "Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen" [869] verwiesen.

Die übrigen Abschnitte wurden von den Kapitelautoren auf Basis der vorherigen Version aktualisiert.

6.3.1. Definition

Unter Supportivtherapie werden unterstützende Maßnahmen verstanden, die die Sicherheit und Verträglichkeit zytostatischer Therapien und anderer medikamentöser Maßnahmen, operativer Eingriffe oder einer Radiotherapie zur Behandlung der malignen Grunderkrankung optimieren. Supportive Maßnahmen gehören unverzichtbar zum onkologischen Behandlungskonzept, zur Prävention und Behandlung von Komplikationen und Nebenwirkungen der Krebstherapie. Ein wesentliches Ziel der Supportivtherapie ist, die Lebensqualität der Patientinnen zu erhalten oder zu verbessern als auch moderne Therapiestrategien möglichst ohne Abbruch, Dosisreduktion oder Intervallverlängerung durchführen zu können.

Die supportive Therapie umfasst alle unterstützenden Maßnahmen zur Vermeidung oder Behandlung von Nebenwirkungen der Krebserkrankung oder -therapie. Diese können sich auf das Management von physischen, psychischen Symptomen oder auf Nebenwirkungen über den gesamten Behandlungsprozess und Krankheitsverlauf beziehen, beginnend von der Diagnose über die Tumortherapie bis hin zur Nachsorge (aus S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ nach Definition der internationalen Supportivorganisation MASCC; www.mascc.org/about-mascc, accessed 02-10-2016). Supportive Therapie und Palliativmedizin bzw. Palliativversorgung sind keine Synonyme. Ob „Nebenwirkungen der Krebserkrankung“ Teil der supportiven oder der palliativmedizinischen Therapie sind, ist strittig (aus AWMF S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung; [1269]).

6.3.2. Bedeutung und Quantifizierung von Nebenwirkungen

Bei Begleiterscheinungen zytostatischer Therapien ist zwischen objektiv messbarer Nebenwirkung oder Schädigung einerseits und subjektiv empfundener Beeinträchtigung andererseits zu unterscheiden. Diese Effekte werden von Ärztinnen und Ärzten und Patientinnen oft unterschiedlich bewertet – so werden etwa Nausea und Alopezie von der Patientin als sehr belastend erlebt, während das Augenmerk der Ärztin bzw. des Arztes eher auf objektiv messbare und unter Umständen vital gefährdende Organtoxizitäten (z. B. Myelosuppression) gerichtet ist.

Zur besseren Verständigung und Dokumentation empfiehlt sich die Angabe des Schweregrads unerwünschter Wirkungen nach einer allgemein akzeptierten Einteilung, z. B. nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events des amerikanischen National Cancer Institute – aktuell Version 4.03 (NCI-CTCAE) [1270] - oder den Toxizitätsskalen der WHO.

6.3.3. Grundsätze der Supportivtherapie

Die Supportivtherapie in der Onkologie bzw. Senologie umfasst ein interdisziplinäres Spektrum von Maßnahmen, die dazu dienen, Voraussetzungen für die Durchführbarkeit einer Therapie zu verbessern, Nebenwirkungen zu reduzieren, der Zielsetzung entsprechende Behandlungsergebnisse zu erreichen und insgesamt die Lebensqualität der Patientin zu erhalten oder zu verbessern.

Grundsätzlich sollen vorhersehbare Toxizitäten antizipiert und nach Möglichkeit primär vermieden werden. Die individuelle Situation und Komorbiditäten der Patientinnen müssen bei der Auswahl und Dosierung z. B. der medikamentösen Krebstherapie immer berücksichtigt werden. Bei nicht zu umgehenden Nebenwirkungen ist eine Prophylaxe in aller Regel vorteilhafter als eine Behandlung der bereits manifesten Toxizität. Im klinischen Alltag sollten daher vor Beginn der zytostatischen Behandlung Begleiterkrankungen und Risikofaktoren für Nebenwirkungen systematisch erfasst und das Therapieprotokoll entsprechend angepasst werden.

Die Patientin soll frühzeitig und ausführlich über zu erwartende Nebenwirkungen, allgemeine Maßnahmen zu ihrer Vermeidung und Behandlungsmöglichkeiten aufgeklärt werden. Vorbeugend sollte eine Bedarfsmedikation verordnet werden. Die medikamentöse Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen sowie die Vermeidung der Neutropenie bei bestimmten Chemotherapien sind onkologischer Standard, der entsprechend den unten aufgeführten aktuellen Leitlinien eingehalten werden muss.

Im Therapieverlauf müssen unerwünschte Wirkungen gezielt und zeitnah abgefragt und dokumentiert werden, um entsprechend mit Modifikationen des Behandlungsprotokolls (z. B. Dosisreduktion) sowie indizierten Maßnahmen zur Behandlung aufgetretener Toxizitäten reagieren zu können. Dazu gehören u.a.

- Erkennung und Behandlung von Infektionen,
- Erkennung und Behandlung von symptomatischer Anämie,
- Erkennung und Behandlung von Hauttoxizitäten,
- Erkennung und Behandlung von Lymphödemen.

6.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Die Patientin soll auf körperliche Aktivität während der onkologischen Therapie hingewiesen werden, da diese sich positiv auf die körperliche Fitness der Patientinnen auswirkt und somit das Ausführen von täglichen Aktivitäten (ADL) erleichtert.
Level of Evidence **1a**	Quellen: [891, 1271]
	Starker Konsens

6.3.4. Medikamentös induzierte Übelkeit und Erbrechen

Durch Chemotherapie und/oder zielgerichtete Therapie induzierte Nausea und Vomitus gehören zu den belastendsten Nebenwirkungen der medikamentösen Behandlung, wobei mit der adäquaten antiemetischen Prophylaxe in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle Erbrechen effektiv verhindert werden kann. Problematischer ist die oft subjektiv noch immer beeinträchtigende Übelkeit.

Übelkeit und Erbrechen zu vermeiden, die durch Chemotherapie oder andere onkologische Präparate hervorgerufen werden können, ist eine essenzielle supportive Maßnahme in der Onkologie und somit der betreuenden Ärztinnen und Ärzte.

Zum Symptomkomplex gehören Übelkeit, Würgereiz und Erbrechen. Die Intensität von Übelkeit und Erbrechen wird international nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) in 4 Schweregraden klassifiziert [1270].

Tabelle 10: Common Terminology Critera for Adverse Events (CTCAE, Version 4.03)

Kriterium	Grad 0	Grad 1 Mild	Grad 2 Mäßig	Grad 3 Schwer-wiegend	Grad 4 Lebens-bedrohlich
Übelkeit	Keine Übelkeit	Etwas, Nahrungs-aufnahme nicht einge-schränkt	Mäßig, Nahrungs-aufnahme einge-schränkt	Stark, keine Nahrungs-aufnahme	-
Erbrechen	Kein Erbrechen	1-2x/Tag	3-5x/Tag	≥ 6x/Tag	Lebens-bedrohlich

Übelkeit und Erbrechen werden nach dem Zeitpunkt der Symptomatik entsprechend der S3-Leitlinie "Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen" in 3 Formen eingeteilt:

- akut: Auftreten innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Tumortherapie,
- verzögert: Auftreten später als 24 Stunden nach Beginn der Tumortherapie und Dauer bis zu 5 Tage,

- antizipatorisch: Folge einer klassischen Konditionierung ausgelöst durch externe Faktoren wie Geruch, Geschmack und visuelle Eindrücke, durch psychische Faktoren wie Angst und Anspannung oder geprägt durch Übelkeit und Erbrechen bei einer vorherigen Tumortherapie.

6.3.4.1. Diagnostik

Das generelle Auftreten, die Frequenz und die Intensität wird im Gespräch vor und nach jedem Therapiezyklus, vor Beginn eines neuen Therapiezyklus und bei Dauertherapie in regelmäßigen Abständen erhoben. Auch die Verwendung von Patiententagebüchern zur Dokumentation des Auftretens zwischen zwei Zyklen ist möglich.

Zudem sind bei onkologischen Patientinnen zahlreiche weitere Ursachen für Übelkeit und Erbrechen möglich, welche insbesondere bei fehlendem zeitlichen Zusammenhang zwischen Auftreten und Applikation der Tumortherapie oder neuem Auftreten bei laufender Therapie differentialdiagnostisch in Betracht gezogen und abgeklärt werden sollten. Diese werden detailliert in der der S3-Leitlinie "Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen" [869] dargestellt.

6.3.4.2. Prophylaktische medikamentöse Therapie

Grundsätzlich richtet sich die antiemetische Prophylaxe nach dem emetogenen Potenzial der Medikamente (siehe Tabelle 10). In Tabelle 10 werden die Substanzen dargestellt, welche bei der Patientin mit einem Mammakarzinom eine Bedeutung haben. Eine Übersicht aller antineoplastischen Substanzen findet sind in der aktuellen S3-Leitlinie "Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen" [869].

In Bezug auf das emetogene Risiko einer medikamentösen Therapie spielen die folgenden Faktoren entsprechend der S3-Leitlinie "Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen" eine wesentliche Rolle:

- Art der Therapie: höher bei Zytostatika als bei antihormoneller Therapie und zielgerichteten Therapien (z.B. Antikörpern oder Kinaseinhibitoren),
- Dosierung: höher bei steigenden Dosierungen,
- Therapieschema: höher bei dosisdichten Therapieregimen,
- Kombination: höher bei Kombination mit anderen emetogenen Arzneimitteln und bei Kombination mit Strahlentherapie.

Das Zytostatikum mit dem höchsten emetogenen Potenzial bestimmt die Einordnung in die Gruppe „hoch, moderat, gering oder minimal". Hierbei wird das emetische Risiko bei fehlender antiemetischer Prophylaxe betrachtet. Bei oralen Therapien wird das emetogene Potential jeweils für einen kompletten Therapiezyklus angegeben. Durch weitere Zytostatika, z. B. in der Kombinations-Chemotherapie, ist kein additiver Effekt auf das emetogene Potenzial zu erwarten. Eine Ausnahme bildet die Anthrazyklin/ Cyclophosphamid basierte Chemotherapie bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom [1272-1274].

Tabelle 11: Emetogenes Potenzial der beim Mammakarzinom verwendeten einzelnen Zytostatika, aktualisiert 5/2012 [1272, 1275]

* Cave: Carboplatin stellt eine Sondergruppe dar; siehe Empfehlungen weiter unten.

Hoch: Risiko, ohne antiemetische Prophylaxe zu erbrechen > 90 %	
Anthrazyklin in Kombination mit Cyclophosphamid	Cyclophosphamid (> 1500 mg/m2)
Cisplatin	
Moderat: Risiko, ohne antiemetische Prophylaxe zu erbrechen 30–90 %	
Carboplatin*	Doxorubicin
Cyclophosphamid (< 1500 mg/m2)	Epirubicin
Cyclophosphamid, per os	Mitoxantron (> 12 mg/m2)
Gering: Risiko, ohne antiemetische Prophylaxe zu erbrechen 10–30 %	
Capecitabin	Methotrexat
Docetaxel	Mitoxantron (< 12 mg/m2)
Eribulin	Nab-Paclitaxel
Everolimus	Paclitaxel
5-Fluorouracil	Pertuzumab
Gemcitabin	
Ixabepilon	Topotecan
Lapatinib	Trastuzumab-Emtansin
Liposomales Doxorubicin	
Minimal: Risiko, ohne antiemetische Prophylaxe zu erbrechen < 10 %	
Anastrozol	Letrozol
Bevacizumab	Methotrexat, per os
Bleomycin	Tamoxifen
Exemestan	Trastuzumab
Fulvestrant	Vinorelbin
GnRH Analoga	

Zu den patientenindividuellen Risikofaktoren gehören entsprechend der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen" [869]:

- Geschlecht: höher bei Frauen,
- Alter: höher bei jüngeren Patientinnen,
- Reisekrankheit/ Schwangerschaftserbrechen: höher bei Patientinnen mit dieser Vorbelastung,
- Vorgeschichte von Übelkeit und Erbrechen: höher bei Patientinnen mit Vorbelastung in einer vorherigen Chemotherapie,
- Alkoholkonsum: niedriger bei Patientinnen mit chronischem starken Alkoholkonsum,
- Ängstlichkeit: höher bei ängstlichen Patientinnen,
- und die negative Erwartungshaltung

Gegebenenfalls ist die antiemetische Prophylaxe bei Vorhandensein von patientenindividuellen Risikofaktoren anzupassen.

Weitere Faktoren können die Tageszeit der Behandlung, die Umgebung/ Umfeld und andere emetogene Medikamente, z.B. Opiate, sein.

Um die Nebenwirkungen der Therapie gering zu halten, die Belastung der Patientinnen zu vermindern und um die Durchführbarkeit und Akzeptanz der Therapie zu optimieren, muss die Antiemese während einer Tumorbehandlung stets als Prophylaxe erfolgen. Vor jedem neuen Therapiezyklus muss die Wirksamkeit der bisherigen Prophylaxe evaluiert und ggf. angepasst werden. Für die Planung und Durchführung der supportiven antiemetischen Therapie sind die folgenden Aspekte zu berücksichtigen:

- antiemetische Prophylaxe vor Therapiebeginn laut Zytostatikaprotokoll,
- detaillierte Kenntnisse des emetogenen Risikos der jeweiligen Therapie,
- Kenntnisse des individuellen Patientenrisikos,
- Reservemedikamente für den Bedarfsfall,
- Aufklärung der Patientin vor Therapie über Prophylaxe und Notfallmedikation,
- Ausstrahlung von Ruhe und Geborgenheit,
- regelmäßiges Lüften des Zimmers,
- ausreichende Hydrierung,
- für Ablenkung/ Entspannung sorgen.

Die Antiemetikagabe hat immer als Prophylaxe vor Beginn der Chemotherapieapplikation zu erfolgen. Die orale Gabe der Antiemetika ist der i.v. Gabe ebenbürtig. Die Prophylaxe muss am 1. Tag der Chemotherapieapplikation (akute Phase) und an den Tagen 2 bis 3 oder 4 (verzögerte Phase) erfolgen. Bei Mehrtages-Chemotherapie soll die Prophylaxe für die Akutphase pro Tag wiederholt werden und die Prophylaxe für die verzögerte Phase noch zwei nachfolgende Tage.

Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) und die Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) haben Leitlinien zur Prävention und Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen entwickelt, welche zusammen mit der aktuellen Datenlage die Basis der Empfehlungen der S3-Leitlinie "Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen" darstellen, die im Folgenden präsentiert werden [1273] [1274].

Hintergründe und detaillierte Informationen zur Datenlage und Literatur der einzelnen Medikamente als auch Dosierungen finden sich in der aktuellen S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen" [869].

6.3.4.3. Hoch emetogene medikamentöse Tumortherapie

Das folgende Statement wurde aus der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen" übernommen:

6.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	**Akute Phase:** Bei einer eintägigen medikamentösen Tumortherapie mit einem Emesis-Risiko > 90% soll vor der medikamentösen Tumortherapie eine Prophylaxe mit einem 5-HT3-RA, einem NK1- RA und Dexamethason erfolgen. **Verzögerte Phase:** Bei einer eintägigen medikamentösen Tumortherapie mit einem Emesis-Risiko > 90% soll für weitere 2-4 Tage nach Ende der hoch emetogenen Therapie eine Prophylaxe mit Dexamethason erfolgen. War der NK_1- RA Aprepitant Bestandteil der Primärprophylaxe, ist dieser für 2 weiteren Tage mit 80 mg täglich zu applizieren. Die Gabe von Fosaprepitant oder Netupitant/Palonosetron erfolgt nur am Tag 1 der medikamentösen Tumortherapie. Abk.: 5-HT3-RA - 5-Hydroxytryptamin3-Rezeptorantagonist, NK1- RA - Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist
Level of Evidence **1a**	Quelle: Leitlinienadaptation: [869]
	Starker Konsens

6.3.4.4. Anthrazyklin/Cyclophosphamid (AC)-basierte Chemotherapie bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom im Speziellen

In allen internationalen Leitlinien als auch in der der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen" ist die AC-basierte Chemotherapie mittlerweile als hoch emetogen klassifiziert [1272-1274]. In Analogie zu den Zulassungsstudien hoch emetogener Chemotherapie wurde in der sog. Warr-Studie bei AC-basierter Chemotherapie Aprepitant über 3 Tage appliziert, wobei die Kombination mit Ondansetron und Dexamethason allerdings nur am Tag 1 gegeben wurde. Patientinnen im Kontrollarm erhielten Ondansetron und Dexamethason an Tag 1 und Ondansetron für 2 weitere Tage. Primärer Endpunkt war ebenfalls die „Complete Response". In dieser Studie konnte bei AC-basierter Chemotherapie durch die zusätzliche Gabe von Aprepitant in der Overall Phase eine um 9% höhere CR erzielt werden ($p = 0{,}015$) [1276]. Im Gegensatz zur hoch emetogenen Chemotherapie konnte allerdings kein signifikanter Effekt von Aprepitant in der verzögerten Phase (Tag 2-5) des Erbrechens erzielt werden. Erwähnenswert ist, dass die Responserate in der verzögerten Phase mit 55 % (Kontrollarm 49%) deutlich geringer war als in Phase-III-Studien bei cisplatinhaltigen Chemotherapien (Complete Response 75-76%), sodass eine Reklassifizierung von AC-basierter Chemotherapie als hoch emetogene Chemotherapie folgerichtig ist.

In einer weiteren großen Phase-III-Studie (n = 1449) bei AC haltiger Chemotherapie wurde die Effektivität von NEPA (Netupitant/Palonosetron) und Dexamethason Tag 1 versus Palonosetron und Dexamethason Tag 1 geprüft [1277]. Über den Tag 1 hinaus erfolgte keine weitere antiemetische Prophylaxe. Die Complete Response betrug an den Tagen 1-5 66,6% im Kontrollarm und 74,3% im experimentellen Arm (p = 0,001).

6.3.4.5. Moderat emetogene medikamentöse Tumortherapie

Das folgende Statement wurde aus der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen" übernommen:

6.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A-0**	**Akute Phase:** Bei einer medikamentösen Tumortherapie mit einem Emesis-Risiko > 30-90 % (Ausnahme Carboplatin, s. nächste Empfehlung) soll vor der Chemotherapie eine Prophylaxe mit einem 5-HT_3- RA und Dexamethason erfolgen. (Empfehlungsgrad A) **Verzögerte Phase:** Bei einer medikamentösen Tumortherapie mit bekanntem emetogenen Potenzial in der verzögerten Phase (Oxaliplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid und Bendamustin (für Bendamustin: EK-Empfehlung)) sollte die Gabe von Dexamethason an den Tagen 2 bis 3 erfolgen. (Empfehlungsgrad B) Bei anderen medikamentösen Tumortherapien mit einem moderaten Emesis-Risiko kann auf eine antiemetische Prophylaxe an den Tagen 2-3 verzichtet werden. (Empfehlungsgrad 0) Abk.: 5-HT3-RA - 5-Hydroxytryptamin3-Rezeptorantagonist
Level of Evidence **1a/EK**	Leitliniendaptation: [869]
	Starker Konsens

Da der Einsatz von Carboplatin bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom, insbesondere bei triple-negativen Karzinomen in der Neoadjuvanz und BRCA-Mutation-assoziierten metastasierten Karzinomen, zunimmt, wird im Folgenden die entsprechende Empfehlung aus der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen" dargestellt.

6.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A-0**	**Akute Phase:** Bei einer Carboplatin-haltigen Chemotherapie (ab AUC ≥ 4) soll vor deren Applikation eine Prophylaxe mit einem 5-HT_3-Rezeptorantagonist und Dexamethason erfolgen. (Empfehlungsgrad A) Zusätzlich kann die Gabe eines NK_1-RA erfolgen. (Empfehlungsgrad 0) **Verzögerte Phase:** Bei einer Carboplatin-haltigen Chemotherapie (ab AUC ≥ 4) sollte eine antiemetische Prophylaxe mit Dexamethason an den Tagen 2-3 erfolgen. (Empfehlungsgrad B) Falls der NK_1- RA Aprepitant Bestandteil der Primärprophylaxe war, soll dieser für 2 weitere Tage mit 80 mg täglich appliziert werden. Die Gabe von Fosaprepitant oder Netupitant/Palonosetron erfolgt nur am Tag 1 der Carboplatintherapie. (Empfehlungsgrad A) Abk.: 5-HT3-RA - 5-Hydroxytryptamin3-Rezeptorantagonist, NK1- RA - Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist
Level of Evidence **1a**	Leitlinienadaptation: [869]
	Starker Konsens

6.3.4.6. Gering emetogene medikamentöse Tumortherapie

Das folgende Statement wurde aus der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen" [869] übernommen:

6.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	**Akute Phase:** Bei einer medikamentösen Tumortherapie mit einem Emesis-Risiko 10-30% kann die antiemetische Prophylaxe entfallen oder mit Dexamethason, 5-HT_3- RA oder Metoclopramid erfolgen. **Verzögerte Phase:** Bei einer Tumortherapie mit einem Emesis-Risiko 10-30% soll keine primäre antiemetische Prophylaxe an den Tagen 2-3 erfolgen.
	Starker Konsens

6.3.4.7. Minimal emetogene medikamentöse Tumortherapie

Bei minimalem Risiko wird entsprechend der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen" in Analogie zu den MASCC/ESMO und ASCO LL in der Erstlinientherapie keine Prophylaxe empfohlen [1273, 1274]. Randomisierte Studien existieren in diesem Setting nicht. Beim Auftreten von Übelkeit und Erbrechen ist eine Prophylaxe ab dem nächsten Therapiekurs indiziert.

6.3.4.8. Antizipatorische Übelkeit und Erbrechen

Antizipatorisches („erlerntes“) Erbrechen wird durch die klassische Konditionierung nach Übelkeit und Erbrechen bei vorhergehenden Therapien, als Folge patientenindividueller und therapiebezogener Faktoren und Angst und negative Erwartungen ausgelöst und ist mittels klassischer Antiemetika schwer beherrschbar [1278]. Bei antizipatorischer Übelkeit und Erbrechen kann eine Verhaltenstherapie einschließlich Desensibilisierung und Hypnose und Benzodiazepine eingesetzt werden.

6.3.4.9. Übelkeit und Erbrechen trotz optimaler Prophylaxe

Das emetische Risiko der Therapie soll reevaluiert werden, ebenso wie Krankheitsstatus, Begleiterkrankungen und Medikamente. Differenzialdiagnosen der Nausea und Emesis sollen ausgeschlossen werden. Es sollte sichergestellt werden, dass das optimale Regime verwendet wird. Entsprechend der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen” [869] sollte im Folgezyklus ein alternatives antiemetisches Schema angewandt werden. Es sollte keine Dosiserhöhung der 5HT3-RA/NK1-RA über die empfohlene Tagesdosis hinaus erfolgen. Zudem sollte die Gabe eines Antiemetikums der gleichen Substanzklasse nicht erfolgen.

Bei Übelkeit und / oder Erbrechen trotz optimaler Antiemese sind mit starkem Konsensus der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen” folgende Medikamente als Rescue Antiemese einsetzbar:

- Neuroleptika und andere Dopamin-Rezeptor-Antagonisten:
  - Olanzapin, initial 1 x 5 mg p.o.,
  - Haloperidol, initial 1-3 x 1 mg p.o.,
  - Metoclopramid, 3 x 10 mg p.o. (Tageshöchstdosis 0,5 mg/kg KG bis maximal 30 mg) über 5 Tage,
  - Levomepromazin, initial 3 x 1-5 mg p.o. Alizaprid, initial 3 x 50 mg.
- Benzodiazepine:
  - Lorazepam, initial 1 x 1-2 mg p.o.,
  - Alprazolam, initial 1 x 0,25-1,0 mg p.o.,
- H1-Blocker:
  - Dimenhydrinat, initial 3 x 50-100 mg p.o. oder 1-2 x 150 mg rektal.

Der antiemetische Effekt der Neuroleptika (z. B. Haloperidol) ist wesentlich geringer ausgeprägt als bei Metoclopramid. Wie auch bei den Benzodiazepinen steht dabei eher die gewünschte psychische Distanzierung im Vordergrund. Phenothiazine, die sogenannten niederpotenten Neuroleptika (z. B. Levopromazin) weisen einen stärkeren sedierenden Effekt als Butyrophenone (hochpotente Neuroleptika: Haloperidol) auf. Dafür sind die extrapyramidalen Nebenwirkungen (parkinsonoid) bei den Phenothiazinen wesentlich geringer ausgeprägt als bei den Butyrophenonen.

Olanzapin sollte als Rescue-Antiemese dem Metoclopramid vorgezogen werden. Hierbei handelt es sich um einen Off-Label-Use. Zudem ist die sedierende Komponente zu beachten [1279].

Im Ausnahmefall können Cannabinoide erwogen werden.

6.3.4.10. Nichtmedikamentöse Therapieoptionen

Nichtmedikamentöse Interventionen zur Behandlung von chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen werden in der Leitlinie der Oncology Nursing Society in Kombination mit pharmazeutischen Maßnahmen empfohlen [1280]. Verschiedene Verfahren wie Akupunktur und Akupressur, Entspannungstechniken und Massagen können begleitend eingesetzt werden und im Einzelfall medikamentöse Therapieoptionen unterstützen.

Beim antizipatorischen Erbrechen als einen kognitiven Prozess werden primär psychologische Interventionen diskutiert, wie die progressive Muskelrelaxation, die systemische Desensibilisierung, die Hypnose und die kognitive Distraktion [1281].

Akupunktur oder Akupressur werden auch zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen unter medikamentöser Tumortherapie eingesetzt. In den publizierten Studien wurde die Akupunktur in Kombination mit medikamentöser Prophylaxe untersucht. Darunter wurden einige positive Ergebnisse beschrieben, bisher aber keine statistisch signifikanten Verbesserungen bei Erwachsenen im Rahmen randomisierter Studien.

6.3.5. Strahlentherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen zählen lokalisationsbezogen zu den am stärksten belastenden Nebenwirkungen einer Radiotherapie. Intensität und Dauer der Symptomatik sind abhängig u.a. von der Art der eingesetzten Radiotherapie, der Dosis, des bestrahlten Gebietes (Volumen) und der Kombination mit Chemotherapie [1282].

Das emetogene Potenzial der Strahlentherapie der Brust wird als minimal eingeschätzt [1272, 1275]. Eine generelle antiemetische Routineprophylaxe wird daher nicht empfohlen.

Als Rescue-Medikation können Dopamin-Rezeptorantagonisten oder 5-HT_3-Serotonin-Rezeptorantagonisten verwendet werden. Der potenzierende Effekt von Dexamethason ist nachgewiesen [1283].

Bei der Bestrahlung ossärer Metastasierung, zerebraler Metastasierung oder Weichteilmetastasierung sollte das emetische Risiko entsprechend der Lokalisation abgeschätzt werden und eine Prophylaxe, sofern sinnvoll, nach den u. g. Kriterien eingeleitet werden.

Im Gegensatz zu den aggressiveren Chemotherapien ist das Erbrechen unter Strahlentherapie in Inzidenz und Intensität verhältnismäßig geringer ausgeprägt. Allerdings können die emetischen Episoden durch die meist mehrwöchige Behandlung subjektiv ebenso belastend werden. Beobachtungsstudien legen eine Inzidenz der Emesis bei Strahlentherapie von ca. 7-28% nahe. Die Rate von Nausea liegt mit ca. 40% ungleich höher. Bei Patientinnen mit oberer Abdomenbestrahlung wird die Inzidenz der Nausea sogar mit 66% angegeben [1282, 1284].

Dominierender Risikofaktor für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen ist die Strahlentherapie selbst. Zusätzlich wird durch patientenspezifische Risikofaktoren das Emesis-Risiko erhöht (siehe auch Tumortherapie bezogene Nausea und Emesis).

Die Intensität dieser Nebenwirkungen wird von mehreren Faktoren beeinflusst, die in Tabelle 11 zusammengefasst werden.

Tabelle 12: Strahlentherapiespezifische Faktoren des emetogenen Risikos

Lokalisation der Strahlentherapie
Strahlentherapievolumen
Einzel-.und Gesamtstrahlentherapie Dosis/Fraktionierung
Strahlentherapietechnik

Tabelle 13: Zusammenfassung der antiemetischen Prophylaxe

Emesis-Risiko	Bestrahlte Körperregion	Antiemetische Prophylaxe
Hoch	Ganzkörperbestrahlung	5-HT3-RA und Dexamethason
Moderat	Oberes Abdomen, BWS/LWS , Neuroachse in Abhängigkeit von der Technik	5-HT3-RA und Dexamethason kann für Dexamethason
Gering	Becken, Hirnschädel, HNO	5-HT3-RA oder Rescue-Therapie
Minimal	Extremitäten, Brust	Keine Routineprophylaxe

Bei kombinierter Radiochemotherapie richtet sich die antiemetische Prophylaxe nach der jeweiligen höchsten erzielten Risikoklasse der Radiotherapie oder der Chemotherapie. Bei z. B. kombinierter Radiochemotherapie mit Cisplatin ist die emetogene Potenz von Cisplatin ausschlaggebend für die antiemetische Prophylaxe. In diesem Fall wird eine Prophylaxe mit einem 5-HT3-RA, Dexamethason und NK1-RA empfohlen (siehe Tabelle 13) [1285].

6.3.6. Neutropenie, febrile Neutropenie (FN), Infektionen

Die febrile Neutropenie (FN) und die neutropenieassoziierten Infektionen sind ein bedeutsamer Faktor für Morbidität und Mortalität nach zytotoxischer Therapie. Zudem können diese zu einer Dosisreduktion der Chemotherapie und/oder Zyklusverzögerungen führen [1286]. Die Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF) sind für die Verringerung der Inzidenz febriler Neutropenien und Dauer der Neutropenie bei malignen Erkrankungen mit zytotoxischer Chemotherapie zugelassen.

6.12.	Konsensbasiertes Statement
EK	Das alleinige Vorhandensein einer afebrilen Neutropenie nach Tumortherapie rechtfertigt nicht die G-CSF-Gabe.
	Starker Konsens

6.13.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **1b**	Die prophylaktische G-CSF-Gabe richtet sich nach dem Risiko, eine febrile Neutropenie entsprechend der individuellen Risikofaktoren und der verwendeten zytotoxischen Therapie zu entwickeln.
	Leitlinienadaptation : [869]
	Starker Konsens

6.14.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patientenindividuelle Risikofaktoren sollen vor dem Start jedes Chemotherapiezykluses zur Abschätzung des Gesamtrisikos der febrilen Neutropenie evaluiert werden.
	Starker Konsens

6.15.	Konsensbasiertes Statement
EK	Kein individueller Risikofaktor ist eindeutig zu benennen. Folgende Faktoren, insbesondere, wenn sie in Kombination vorkommen, stellen wahrscheinlich eine Risikoerhöhung für eine febrile Neutropenie dar: • Alter > 65 Jahre • Niedriger Performancestatus (niedriger Karnofsky Index, hoher ECOG) • Komorbiditäten (COPD, Herzinsuffizienz NYHA III-IV, HIV-Erkrankung, Autoimmunerkrankung, deutlich eingeschränkte Nierenfunktion) • Weit fortgeschrittene, symptomatische Tumorerkrankung • In der Vergangenheit stattgehabte Chemotherapie • Laborparameter (Anämie, Lymphozytopenie < 700/µl, Hypalbuminämie, Hyperbilirubinämie) Bei der vorgenommenen Bewertung sind auch weitere Studienendpunkte wie die infektionsbedingte Mortalität eingeflossen.
	Starker Konsens

6.16.	Konsensbasiertes Statement
EK	Basierend auf dem Risiko, eine febrile Neutropenie unter dem jeweiligen Tumortherapie Protokoll zu entwickeln, erfolgt die Klassifikation in 5 Kategorien: 1. Risiko ≥ 40% für eine FN 2. Risiko ≥ 20% und < 40% für eine FN 3. Risiko < 20% und ≥ 10% für eine FN und das Vorhandensein individueller Risikofaktoren 4. < 20 % und ≥ 10 % für eine FN 5. < 10 % für eine FN
	Starker Konsens

6.17.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Bei Patientinnen mit soliden Tumoren, die eine Tumortherapie mit einem febrilen Neutropenie Risiko ≥ 40% erhalten, soll die prophylaktische G-CSF-Gabe erfolgen.
Level of Evidence **1a**	Leitlinienadaptation: [869]
	Starker Konsens

6.18.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Bei Patientinnen mit soliden Tumoren, die eine Tumortherapie mit einem febrilen Neutropenie Risiko ≥ 20% und < 40% erhalten, sollte die prophylaktische G-CSF-Gabe erfolgen.
Level of Evidence **1a**	Leitlinienadaptation: [869]
	Starker Konsens

6.19.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Bei Patientinnen mit soliden Tumoren mit einem febrilen Neutropenie Risiko < 20% und ≥ 10% und mit individuellen Risikofaktoren sollte die prophylaktische G-CSF-Gabe erfolgen.
Level of Evidence **1a**	Leitlinienadaptation: [869]
	Starker Konsens

6.20.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Bei Patientinnen mit soliden Tumoren mit einem febrilen Neutropenie Risiko < 20% und ≥ 10% ohne weitere individuelle Risikofaktoren sollte keine prophylaktische G-CSF-Gabe erfolgen.
Level of Evidence **1a**	Leitlinienadaptation: [869]
	Starker Konsens

6.21.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patientinnen mit soliden Tumoren mit einem febrilen Neutropenie Risiko < 10% soll keine prophylaktische G-CSF-Gabe erfolgen.
	Starker Konsens

6.22.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Die prophylaktische G-CSF-Gabe soll frühestens 24 Stunden und nicht später als 3 Tage nach Abschluss der Chemotherapie erfolgen, sofern im Protokoll keine andere Vorgabe angegeben ist.
Level of Evidence **1a**	Leitlinienadaptation: [869]
	Starker Konsens

6.23.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Bei Patientinnen, die Pegfilgrastim erhalten, soll die Gabe 24 Stunden nach Abschluss der Chemotherapie erfolgen, sofern im Protokoll nicht anders angegeben.
Level of Evidence **1b**	Leitlinienadaptation: [869]
	Starker Konsens

6.24.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	In Therapiesituationen, in denen dosisdichte (erhöhte Frequenz) oder dosisintensivierte (erhöhte Dosis) Tumortherapien einen Überlebensbenefit zeigen, soll die prophylaktische Gabe von G-CSF entsprechend des etablierten Therapieprotokolls erfolgen.
	Starker Konsens

6.25.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Beim Auftreten einer febrilen Neutropenie nach Tumortherapie sollte keine routinemäßige Gabe von G-CSF erfolgen.
Level of Evidence **1a**	Leitlinienadaptation: [869]
	Starker Konsens

6.3.6.1. Infektionen bei Neutropenie

Fieber im Rahmen einer chemotherapieassoziierten Neutropenie ist in über 95% der Fälle auf eine Infektion zurückzuführen. Dennoch lässt sich bei 50 – 70% der Patientinnen kein Erreger nachweisen. Der sofortige Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika ist daher erforderlich, um der Weiterentwicklung zu einer potenziell lebensbedrohlichen Infektion vorzubeugen bzw. sofort und effektiv zu behandeln [1287-1290]. Infektionen sind die häufigsten therapiebedingten Todesursachen bei Krebspatientinnen. Das Risiko febriler Neutropenien bzw. lebensbedrohlicher Infektionen korreliert mit der Schwere und Dauer der Neutropenie [1291]. Die Mortalität durch Infektionen bei chemotherapiebedingter Neutropenie beträgt 2,8% und die frühe Mortalität liegt bei insgesamt 5,7% [1292]. Dokumentierte Infektionen bei Neutropenie haben eine signifikant schlechtere Prognose als die febrile Neutropenie [1287, 1292, 1293]. Mit multivariater Analyse ergaben sich die folgenden Risikofaktoren für einen tödlichen Verlauf der FN: gramnegative Sepsis (relatives Risiko: 4,92), invasive Aspergillose 3,48, invasive Candidiasis 2,55, Lungenerkrankung 3,94, zerebrovaskuläre Erkrankung 3,26, Nierenerkrankung 3,16, Lebererkrankung 2,89, Pneumonie 2,23, grampositive Sepsis 2,29, Hyptension 2,12,

Lungenarterienembolie 1,94, Herzerkrankung 1,58, Leukämie 1,48, Lungenkrebs 1,18, Alter > 65 Jahre 1,12 [1292].

Die Diagnostik und Therapie von Infektionen bei Neutropenie werden in speziellen Empfehlungen und Leitlinien differenziert dargestellt, auf die hier explizit verwiesen wird.

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO), Onkopedia Leitlinien,

https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/infektionen-bei-haematologischen-und-onkologischen-patienten-uebersicht/@@view/html/index.html

2. European Society of Medical Oncology (ESMO):
http://www.esmo.org/Guidelines/Supportive-Care/Management-of-Febrile-Neutropaenia

3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf

6.3.7. Tumortherapie-induzierte Anämie

Patientinnen mit einer Tumorerkrankung leiden häufig unter einer Anämie, die klinische Symptome hervorrufen kann. Als Ursache kommen sowohl die Tumorerkrankung selbst als auch die Chemotherapie oder auch die Radiotherapie/ Radiochemotherapie infrage.

Die Chemotherapie kann eine Anämie auslösen oder verstärken. Bei der Behandlung der Anämie müssen daher die möglichen auch multiplen Ursachen bedacht werden. Je nach klinischer Konstellation kommen Bluttransfusionen, Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESA) oder bei funktionellem Eisenmangel die Substitution von intravenösem Eisen auch in Kombination mit ESA in Betracht. Hier ist eine akkurate und individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung notwendig.

In dieser S3-Leitlinie sind die Anämieformen folgendermaßen definiert:

Tumoranämie (Anämie bei chronischer Erkrankung): Diese Anämieform entsteht durch die Aktivierung des Immunsystems (durch Tumor, Infektion, Autoimmunerkrankung) mit komplexen Effekten auf die Hämatopoese, Eisenstoff-wechsel und deren Regelung.

Tumortherapie-induzierte Anämie: Anämie hervorgerufen durch eine Chemotherapie (inkl. „neue Substanzen“) und/oder Radiotherapie und/oder Radiochemotherapie.

Chemotherapie-induzierte Anämie: Anämie hervorgerufen durch eine Chemotherapie

6.3.7.1. Definition der Anämie

Unter Anämie (Blutarmut) versteht man eine Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen, die durch eine Erniedrigung der Hämoglobinkonzentration (Hb) und/oder des Hämatokrits im peripheren Blut gekennzeichnet ist.

Der untere Referenzwert des Hämoglobins ist bei mitteleuropäischen Erwachsenen, abhängig vom Alter, bei nichtschwangeren Frauen mit 12 g/dl (7,45 mmol/l) und bei Männern mit 13 g/dl (8,07 mmol/l) definiert (WHO).

6.3.7.2. Tumoranämie, Anämie bei chronischer Erkrankung

Eine symptomatische Anämie ist bei Krebspatientinnen häufig und beträgt je nach Tumortyp und -stadium bereits bei Diagnose solider Tumoren ohne Therapie ca. 31-50%, noch höher ist die Prävalenz bei hämatologischen Neoplasien [1294, 1295].

Die Anämie bei Krebs ohne therapeutische Einflüsse entsteht durch das aktivierte Immunsystem. Diese Anämieform wird als Anämie bei chronischer Erkrankung (ACD, anemia of chronic disease) [1296] bezeichnet. Im Vordergrund stehen durch inflammatorische Zytokine (Tumor-Nekrose-Faktor-α, Interleukin-1-α und -ß, Interleukin-6, Interferon-γ) vermittelte Störungen. Sie betreffen die Homöostase des Eisenstoffwechsels, gehemmte Proliferation der erythroiden Vorläuferzellen, die in Relation zur Anämie nicht ausreichende Synthese von und vermindertes Ansprechen auf Erythropoetin (EPO) sowie eine Verkürzung der Erythrozytenüberlebensdauer [1296-1298].

Hepcidin, ein in der Leber gebildetes Typ-II-akute-Phase-Peptid, hemmt die intestinale Eisenresorption, die Eisenfreisetzung aus den Enterozyten, die Eisenmobilisation aus dem Retikulohistiozytäres System (RHS) und die Eisenaufnahme in die erythropoetischen Vorläuferzellen [1299]. Hepcidin bindet an den einzigen zellulären Eisenexporter Ferroportin und bewirkt dessen Abbau. Es besteht eine verminderte Hämoglobinsynthese bei Eisenüberladung des Organismus. Der Hämatopoese steht trotz erhöhten Speichereisens zu wenig Eisen zur Verfügung, entsprechend einem funktionellen Eisenmangel.

Bei gesteigerter erythropoetischer Aktivität bilden die Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark, die Proerythroblasten das Molekül Erythroferrone, das die Bildung von Hepcidin in der Leber hemmt und dadurch die Absorption und Verteilung von Eisen aus den Speicherzellen befördert [1300]. Bei verminderter oder supprimierter Hämatopoese ist daher die Erythroferrone-Produktion vermindert und die Hepcidin Produktion erhöht.

6.3.7.3. Inzidenz der Tumortherapie-induzierten Anämie

Unter Tumortherapie treten bei ca. 75% aller Patientinnen Anämien auf, am häufigsten bei gynäkologischen Tumoren (81-88%) bzw. bei Patientinnen mit Lungenkarzinom (77–83%) [1295].

Bei Strahlentherapie alleine wird eine Anämie bei ca. 38% der Patientinnen berichtet, mit Raten von 51% bei Patientinnen mit Lungenkarzinom, 35% bei Patientinnen mit Mammakarzinom, 49% bei Tumoren des Gastrointestinaltraktes, 54% bei gynäkologischen Tumoren und 42% bei malignen Lymphomen [1295, 1301]. Beim Prostatakarzinom liegt die Anämierate bei ca. 32% [1294].

Bei kombinierter Radio- und Chemotherapie liegt die Anämierate insgesamt bei ca. 62% [1295].

6.3.7.4. Diagnostik

6.3.7.4.1. Laborparameter

Die folgenden Werte können bei Anämie-chronischer Erkrankung erhöht sein: Ferritin, freie Transferrin-Eisenbindungskapazität (Transferrinsättigung vermindert), BSG, Fibrinogen, CRP und Haptoglobin, Zink Protoporphyrin (ZPP), löslicher Transferrin-Rezeptor im Serum, Erythropoetin im Serum (jedoch nicht ausreichend, d.h. inadäquat erhöht).

Tabelle 14: Diagnostik bei Anämie [671]

Diagnostik bei Anämie	
Ausschluss zusätzlicher Ursachen der Anämie, klinische Untersuchung	
absoluter und funktioneller Eisenmangel Blutungen Vitamin B12 (Cobalamin)- und Folsäuremangel Hämolyse	Nierenfunktionsstörung hämatologische Systemerkrankung sonstige internistische Erkrankung (Infektion, chronische entzündliche Erkrankung)
Labordiagnostik	
Basisdiagnostik	ergänzende Labordiagnostik
Blutbild mit Hb, Hk, MCV, MCH quantitative Retikulozytenzahl Differenzialblutbild	Erythropoetinspiegel hypochrome Erythrozyten
Eisenstatus: Ferritin, Transferrin Transferrinsättigung	Retikulozytenhämoglobin (CHr) Zink Protoporphyrin (ZPP), löslicher Transferrinrezeptor (sTfR)
Holo-Trans-Cobalamin (Vitamin B12), Folsäure	
Entzündungsparameter: BSG, Fibrinogen, CRP, LDH	Hämolyseparameter: LDH, Haptoglobin, Coombs-Test
Routinelabor mit Leber- und Nierenfunktionsparametern: Bilirubin, Transaminasen, Albumin, Kreatinin	Blutungsdiagnostik: Thromboplastinzeit (Quick, INR), Stuhl auf Blut, Urinstatus

6.3.7.4.2. Therapieoptionen bei der Tumortherapie-induzierten Anämie

Eine Anämie-Therapie ist bei klinischen Beschwerden indiziert (s.o.). Die Toleranz der Anämie variiert individuell sehr stark. Der erniedrigte Hb-Wert alleine reicht zur Indikationsstellung nicht aus.

Abhängig vom Schweregrad der Anämie gibt es mehrere Optionen zur Behandlung der Tumortherapie-induzierten Anämie. Die aufgeführten Therapieansätze sind Erythropoese-stimulierende Agenzien, Eisensubstitution und Transfusionen mit unterschiedlichen Empfehlungsgraden.

6.3.7.4.3. Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESA) bei Chemotherapie-induzierter Anämie

Bei dem Einsatz von ESA in der Onkologie besteht eine strenge Indikationsstellung. Die Empfehlungen in diesem Kapitel beziehen sich daher nur auf die Chemotherapie-induzierte Anämie.

Aktuell sind ESA bei einem Hb-Wert ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) zur Behandlung der symptomatischen, Chemotherapie-induzierten Anämie bei Tumorpatientinnen zugelassen, um den Hämoglobinwert auf maximal 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erhöhen.

Die de-novo-Recherche der Cochrane Haematological Malignancies Group basierte auf der grundlegenden Arbeit von Tonia et al. [1302] und den danach erschienenen RCTs im Sinne einer Update-Recherche [1303-1306].

6.26.	**Evidenzbasierte Empfehlung**
Empfehlungsgrad **0**	Zur Therapie der Chemotherapie-induzierten Anämie kann eine Erythropoese-stimulierende Agenziengabe erwogen werden.
GRADE ⊕⊕⊖⊖*	Leitlinienadaptation: [869] *GRADE-Level of Evidence siehe o.g. Quelle
	Konsens

6.27.	**Evidenzbasierte Empfehlung**
Empfehlungsgrad **A**	Beim Erwägen des Einsatzes von Erythropoese-stimulierende Agenzien sollen die Patientinnen über Nutzen (potenzielle Steigerung der Lebensqualität und Verminderung der Transfusionsfrequenz) und Risiken (thromboembolische Komplikationen und Bluthochdruck) informiert werden.
GRADE ⊕⊖⊖⊖*	Leitlinienadaptation: [869] *GRADE-Level of Evidence siehe o.g. Quelle
	Starker Konsens

6.3.7.4.4. Eisensubstitution

Auch das Kapitel zur Eisensubstitution bezieht sich nur auf Patientinnen mit Chemotherapie induzierter Anämie.

6.3.7.4.5. Differenzialdiagnose und Diagnostik

Ein Eisenmangel tritt bei Tumorpatientinnen häufig auf [1307]. Abhängig vom Schweregrad werden 3 Stadien unterschieden: Speichereisenmangel, eisendefizitäre Erythropoese und Eisenmangelanämie (Tabelle 14). So führt eine negative Eisenbilanz zunächst zum Speichereisenmangel ohne die Erythropoese zu beeinträchtigen. Im Stadium der eisendefizitären Erythropoese (funktioneller Eisenmangel, FID) ist die Versorgung der erythropoetischen Vorstufen im Knochenmark unzureichend, das Hämoglobin jedoch noch normwertig [1308]. Erst beim zusätzlichen Unterschreiten des Hämoglobinwertes liegt die Eisenmangelanämie (absoluter Eisenmangel, AID) vor.
Bei der Diagnostik ist zu berücksichtigen, dass das Ferritin bei entzündlichen und malignen Erkrankungen falsch normale oder erhöhte Werte aufweisen und damit einen bestehenden Eisenmangel maskieren kann. Auf der anderen Seite kann die Transferrinsättigung trotz normaler Eisenspeicher bei chronischen Erkrankungen erniedrigt sein. Hier kann die Bestimmung des löslichen Transferrinrezeptors (sTfR),

Zinkproto-porphyrin (ZPP), hypochromer Erythrozyten oder des Retikulozytenhämoglobin hilfreich sein.

Tabelle 15: Stadien und Diagnostik des Eisenmangels [671]

Stadien und Diagnostik des Eisenmangels	
1. Speichereisenmangel	
Ferritin	bei Männern < 20 µg/l
	bei Frauen < 15 µg/l
2. Eisendefizitäre Erythropoese, entspricht funktionellem Eisenmangel oder Functional Iron Deficiency (FID)	
Transferrinsättigung (TSAT) < 20 % + Ferritin > 30-800 ng/ml + Ggf. sTfR (Transferrinrezeptor) oder ZPP (Zinkprotoporphyrin) oder hypochrome Erythrozyten oder Retikulozytenhämoglobin	
3. Eisenmangelanämie, entspricht absolutem Eisenmangel oder Absolute Iron Deficiency (AID)	
Hb < 12 g/dl (Frauen) bzw. 13 g/dl (Männer) + Transferrinsättigung (TSAT) < 20 % + Bei Patienten mit Tumorerkrankung: Serum-Ferritinwert < 100 ng/ml (Bei sonst Gesunden: Serum-Ferritinwert < 30 ng/ml)	

6.28.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **0**	Bei einer Therapie mit Erythropoese-stimulierende Agenzien kann bei funktionellem Eisenmangel, um einen Hb-Anstieg zu erzielen, die begleitende Therapie mit i.v. Eisen erfolgen. Analysen zum Gesamtüberleben sind in den jeweiligen Studien nicht erfolgt.
Level of Evidence **1b**	Leitlinienadaptation: [869]
	Starker Konsens

Intravenöuse Eisensubstitution ohne begleitende ESA-Therapie

6.29.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **1b-**	Die vorliegende Evidenz aus den RCTs ist aufgrund methodischer Mängel nicht ausreichend, um eine Empfehlung für oder gegen eine alleinige i. v. Eisentherapie auszusprechen.
	Leitlinienadapation: [869]
	Starker Konsens

6.3.7.4.6. Transfusion- von Erythrozytenkonzentraten

Evidenzbasierte Empfehlungen zur Indikationsstellung finden sich in größerem Detail in den Leitlinien der AABB (früher "American Association of Blood Banks"), zuletzt 2012 publiziert [1309], insbesondere für den Intensivbereich auch aus Großbritannien [1310], sowie ausführlich in den „Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“, (zuletzt 4. Auflage, aktualisiert 2014, [1311]).

Laut Querschnitts-Leitlinie der BÄK ist bei chronisch anämischen Patientinnen ohne kardiovaskuläre Erkrankungen auch bei Hämoglobinkonzentrationen bis zu 8,0–7,0 g/dl (HK 24–21 % = 5,0–4,3 mmol/l) eine Transfusion nicht indiziert, solange keine auf die Anämie zurückzuführenden Symptome auftreten. Ausnahmen lassen noch tiefere Trigger zu, einerseits wenn die Symptomlast gering oder tolerabel ist, andererseits in speziellen therapeutischen Situationen.

Aspekte der Lebensqualität müssen gegen Risiken der in der Regel bei chronischen Anämien multipel erforderlichen Transfusionen (v. a. auch der Eisenüberladung) abgewogen werden.

Ergänzend zur BÄK-Querschnittsleitlinie sollte Erwähnung finden, dass bei Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren bisher nur Trigger von 8 g/dl versus 10 g/dl randomisiert verglichen wurden [1312], ohne dass Nachteile für die restriktive Strategie gefunden wurden. Patientinnen mit Infarkten in den letzten 30 Tagen waren nicht eingeschlossen. Wegen der im höheren Alter gelegentlich vorliegenden Koinzidenz von neoplastischen und kardiovaskulären Erkrankungen sollte berücksichtigt werden, dass aus randomisierten Studien zum Bereich < 7g/dl als mögliche Trigger für diese Patientinnengruppe bisher nur begrenzte, nicht systematisch aufgearbeitete Erfahrungen vorliegen.

6.30.	Konsensbasiertes Statement
EK	In einer Vielzahl von klinischen Kontexten ist eine restriktive Indikation zur Transfusion nicht mit klinischen Nachteilen für die Patientinnen mit akuter Anämie verbunden. Auch bei fehlenden Daten bei der Tumortherapie-induzierten Anämie ist in Analogie von einer ähnlichen Situation auszugehen.
	Starker Konsens

6.31.	Konsensbasiertes Statement
EK	In die Entscheidungsfindung zur Transfusion gehen neben dem klinischen Zustand und der Ausprägung der Anämiesymptomatik auch der Hb-Wert (oder der Hämatokrit), die Akuität des Blutverlusts sowie die Kompensationsmöglichkeiten und Risikofaktoren der Patientinnen ein.
	Starker Konsens

Tabelle 16: Empfehlungen zur Transfusion von Erythrozyten bei akuten Anämien aus den Querschnittsleitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten 2014 [671]

Zur Indikationsstellung einer Erythrozytentransfusion wird die individuelle Berücksichtigung der Kriterien Hb-Konzentration, Kompensationsfähigkeit und Risikofaktoren des Patienten empfohlen:			
Hb-Bereich	**Kompensationsfähigkeit/Risikofakoren**	**Transfusion**	**Bewertung *****
< 6 g/dl (<3,7 mmol/l)	/	ja *	1 C+
> 6-8 g/dl (> 3.7 – 5,0 mmol/l)	Kompensation adäquat, keine Risikofaktoren	nein	1 C+
	Kompensation eingeschränkt, Risikofaktoren vorhanden (z. B. KHK, Herzinsuffizienz, cerebrovaskuläre Insuffizienz)	ja	1 C+
	Hinweise auf anämische Hypoxie (physiologische Transfusionstrigger: z. B. Tachykardie, Hypotension, EKG-Ischämie, Laktazidose)	ja	1 C+
8-10 g/dl (5,0 - 6,2 mmol/l)	Hinweise auf anämische Hypoxie (physiologische Transfusionstrigger: z. B. Tachykardie, Hypotension, EKG-Ischämie, Laktazidose)	ja	2 C
> 10 g/dl (> 6,2 mmol/l)	/	nein **	1 A

Merke!

Die Hämoglobinkonzentration allein ist kein adäquates Maß des O_2-Angebots.

Bei Hypovolämie gibt der Hämatokrit den Erythrozytenmangel nicht korrekt wieder.

Individuelle Faktoren können eine von den Empfehlungen abweichende Indikationsstellung erforderlich machen.

* Im Einzelfall können bei adäquater Kompensation und ohne Risikofaktoren niedrigere Hb-Werte ohne Transfusion toleriert werden.
** Im Einzelfall kann eine Transfusion auf Hb-Werte > 10 g/dl indiziert sein.
*** Bewertungslevel der BÄK
1A: Starke Empfehlung, die für die meisten Patienten gilt, beruhend auf randomisiert kontrollierten Studien ohne wesentliche methodische Einschränkung
1C +: Starke Empfehlung, die für die meisten Patienten gilt, keine randomisierten, kontrollierten Studien, jedoch eindeutige Datenlage
2C: Sehr schwache Empfehlung, abhängig vom individuellen Krankheitsfall kann ein anderes Vorgehen angezeigt sein; auf Basis von Beobachtungsstudien, Fallbeschreibungen

6.32.	Konsensbasiertes Statement
EK	Bei Patientinnen mit längerfristig bestehender Tumortherapie-induzierten Anämie ist eine Transfusion bei einer Unterschreitung eines Hk von 24 – 21% bzw. einer geringeren Hämoglobinkonzentration als 8 – 7 g/dl (< 5,0 – 4,3 mmol/l) unter Beachtung und Abwägung der Gesamtsituation zu erwägen.
	Starker Konsens

6.33.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei hospitalisierten Patientinnen mit chronischen Anämien, deren klinischer Zustand und Laborparameter engmaschig überwacht werden, sollte bei geringfügiger Unterschreitung des Triggers nur ein Erythrozytenkonzentrat verabreicht werden.
	Starker Konsens

Die Empfehlung, immer nur ein Erythrozytenkonzentrat zu geben und nur im Ausnahmefall zwei Präparate, weil mehr Transfusionen keinen Vorteil für den Patientinnen ergeben würden, kommt aus einem Setting mit intensiver Überwachung von Patientinnen und täglichen Kontrollen des Blutbildes [1313, 1314], Die Strategie ist in Bezug auf die Sicherheit nicht evaluiert für ein Setting mit längeren Kontroll-Intervallen.

Die Reduktion der Transfusionshäufigkeit ist Bestandteil der nordamerikanischen Initiative „Choosing wisely“ zur Optimierung der medizinischen Maßnahmen [1315]. Dort wurde die Empfehlung gewählt, „die minimale Anzahl von Einheiten zu transfundieren, die erforderlich sind, die Symptome der Anämie zu lindern oder den Patientinnen in einen sicheren Hb-Bereich zu bringen (7-8 g/dL bei stabilen, nicht-kardiologischen stationären Patienten)“. Im Hintergrundtext wird ebenfalls empfohlen, die Transfusion von zwei Einheiten zu vermeiden, wo eine Einheit ausreichend wäre. Andererseits kann es z. B. bei ambulanten Patientinnen zur Verbesserung der Lebensqualität (verminderte Fatigue, bessere Mobilität im alltäglichen Leben und Sport, Verminderung der Häufigkeit der Arztbesuche) sinnvoll sein, abhängig vom geplanten Intervall bis zur Wiedervorstellung, auch bei Hb-Werten um 8 g/dl zwei Erythrozytenkonzentrate zu transfundieren. Hierbei sind auch die Aspekte der transfusionsmedizinischen Versorgung (Blutbereitstellungszeit und – Logistik) zu berücksichtigen.

6.3.8. Neurotoxizität

Die Neurotoxizität im Zusammenhang mit der Therapie der Patientin mit einem Mammakarzinom ist meist die Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie (CIPN). Hierbei handelt es sich um eine periphere Neuropathie, welche sowohl motorisch als auch sensorisch ausgeprägt sein kann. Die Symptome sind vielfältig. Häufig ist es auf leichte Parästhesien, Hypästhesien und Hyperästhesien beschränkt, betrifft meist Hände und Füße, z. T. kann ein oberflächlicher, brennender oder stechender neuropathischer Schmerz auftreten. Eine Beeinträchtigung des Vibrationsempfindens und des Lagesinns (Tiefensensibilität) können hinzukommen. Des Weiteren kann der neuropathische Schmerz die Lebensqualität der Patientin deutlich beeinträchtigen. Selten zeigt sich eine motorische Neuropathie der proximalen Muskelgruppe.

Nach Abschluss der Therapie bilden sich Symptome meist innerhalb einiger Monate zurück.

Zu den Risikofaktoren gehören u. a. eine bestehende Neuropathie (z. B. diabetisch, alkoholtoxisch, Niereninsuffizienz), ein erhöhtes Alter, Kombinationstherapien mit Platinderivaten (z. B. Cisplatin > 300 mg/m², Grad I-II 14-63%, Grad III-IV 7-21%), Eribulin (Grad I-IV bis zu 35%, Grad III-IV bis zu 8 %) und die Taxane, welche in der Therapie des Mammakarzinoms einen festen Stellenwert besitzen [1316]. In Bezug auf die Taxane werden Docetaxel, Paclitaxel und nab-Paclitaxel eingesetzt. Somit ist die supportive Therapie der Neurotoxizität für Mammakarzinompatientinnen besonders relevant.

6.3.8.1. Taxan-assozierte Neuropathie

Typischerweise ist die Neuropathie unter Paclitaxel häufiger als unter Docetaxel (sensorische Neuropathie Grad III/ IV: 2-33 % versus 1-9%; motorische Neuropathie Grad III/ IV: 0-14% versus 1-9%) [1317]. Unter der wöchentlichen Gabe von Paclitaxel tritt sie seltener auf als unter der dreiwöchentlichen Gabe (Grad III/ IV: 19% versus 12%, p=0,001) [1318]. Unter nab-Paclitaxel tritt die sensorische Neuropathie häufiger auf als unter dem Standardpaclitaxel. In einer Studie von Gradishar et al. wurde eine sensorische Neuropathie dritten Grades mit 10% signifikant häufiger als unter Paclitaxel mit 2% beobachtet (p<0,001) [1319]. Es zeigte sich jedoch auch eine rasche Erholung der Neuropathie auf Grad I oder II mit einem Median von 22 Tagen. Nach 28 Tagen war die Anzahl der Patientin mit einer sensorischen Neuropathie dritten Grades in beiden Armen identisch. Motorische Neuropathien und sensorische Neuropathien vierten Grades wurden nicht beobachtet. In Bezug auf das Auftreten der sensorischen Neuropathie ist auch die höhere Dosierung des nab-Paclitaxels im Vergleich zum konventionellen Palcitaxel zu berücksichtigen. In einer Phase-II-Studie wurde die Dosierung von 175 m/m² nab-Paclitaxel bei 43 Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom untersucht [1320]. Es trat keine Neuropathie Grad III oder IV auf. In Bezug auf die wöchentliche Therapie mit nab-Paclitaxel untersuchten Gradishar und Kollegen 302 nicht vorbehandelte Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom mit Docetaxel 100 mg/m², q21d, nab-Paclitaxel 300 mg/m², q21d, oder nab-Paclitaxel 150 mg/m² oder 100 mg/m², q7d [1321]. Die Inzidenz der sensorischen Neuropathie zeigte sich zwischen Docetaxel und allen drei nab-Paclitaxel-Armen gleich (p > 0,1). Innerhalb der nab-Paclitaxel-Arme war die Rate an sensorischer Neuropathie bei der Dosierung von 300 mg/m², q21d, und 150 mg/m², q7d, höher. Es erholte sich die sensorische Neuropathie unter nab-Paclitaxel rascher als unter Docetaxel. Die Zeit bis zur Rückbildung auf ≤ 2. Grades lag bei 22, 22 und 19 Tagen für die Dosierungen 300 mg/m², 100 mg/m² und 150 mg/m². Im Docetaxel-Arm benötigte dieses 37 Tage. In der Publikation der Studie mit der finalen Analyse des Gesamtüberlebens wurde kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Neuropathien zwischen den vier Armen beobachtet (p=0,83) [1322]. Die Erholungszeit auf Grad II und kleiner lag bei 20-22 Tagen für das nab-Paclitaxel und 41 Tage für das Docetaxel. In weiteren Studien wurden Patientinnen mit Progression unter einer taxanhaltigen Therapie in der metastasierten Situation oder einer Metastasierung innerhalb von 12 Monaten nach adjuvanter Taxantherapie mit 100 mg/m² (n=106) oder 125 mg/m² nab-Paclitaxel, d1, 8, 15, q28d, behandelt [1060]. Im Median erhielten die Patientinnen 5,3 bzw. 4,7 Zyklen. In der Kohorte mit 100 mg/m² entwickelten 9 Patientinnen (8%) eine sensorische Neuropathie Grad III, wobei drei Patientinnen bereits eine präexistente Neuropathie Grad I hatten. Unter der 125 mg/m²-Dosis zeigten 19% (n=14) der Patientinnen eine Grad III sensorische Neuropathie, wobei auch hier drei Patientinnen bereits vor Therapiebeginn eine Grad I Neuropathie hatten. Von den insgesamt 23 Patientinnen mit einer Grad-III-Neuropathie konnten 15 Patientinnen nach 1-2 Wochen Therapiepause mit einer

reduzierten Dosierung die Therapie fortsetzen. In der Studie zeigte sich keine Grad-IV-Neuropathie, während unter der 100 mg/m²-Dosierung 17 % (n=18) und unter der 125 mg/m²-Dosierung 32% (n=24) eine Neuropathie Grad II entwickelten.

6.3.8.2. Diagnostik

Entsprechend der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ [869] wird die CIPN anhand der Anamnese und des klinischen Befundes diagnostiziert. Im Falle spezieller Fragestellungen können elektrophysiologische Untersuchungen erforderlich werden. Wesentlich ist die Erhebung vor Beginn der Therapie und vor jedem Zyklus. Zur Verhinderung einer höhergradigen Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie ist ihre frühzeitige Erkennung entscheidend. Um eine CIPN-Frühdiagnose zu gewährleisten, sind eine Anleitung der Patientinnen hinsichtlich Dokumentation neurotoxischer Beschwerden und reliable Methoden der CIPN-Erfassung erforderlich, welche in der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ [869] detailliert präsentiert werden. Die weltweit führende Skala zur quantitativen Beurteilung der peripheren Neurotoxizität basiert auf den National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

Das folgende Statement wurde aus der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen” übernommen:

6.34.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Untersuchung des neurologischen Status soll vor Einleitung einer potenziell neurotoxischen Tumortherapie zur Erhebung des Ausgangsbefundes und Identifizierung von Risikopatientinnen erfolgen. Vor jedem Zyklus soll eine genaue Anamnese unter besonderer Berücksichtigung möglicher Neurotoxizitäten, ggf. auch eine Wiederholung des Neuro-Status, erfolgen.
	Starker Konsens

6.3.8.3. Aufklärung der Patientin

Wesentlich ist die detaillierte Aufklärung der Patientin vor der Therapie über die Hintergründe der Neurotoxizität, die Risiken und Verhaltensmaßnahmen. In Folge möglicher sensorisch-motorischer Ausfälle besteht die Gefahr von Verbrennungen und Erfrierungen (z .B. Thermometer bei Baden und Spülen verwenden), Stürze und Verletzungen mit folgenden Wundinfektionen und eine z. T. eingeschränkte Fahrtauglichkeit. Patientinnen sollten eine regelmäßige Untersuchung auf Druckstellen und Verletzungen, eine gute Hautpflege an Händen und Füßen und regelmäßige Greifübungen mit Händen und Füßen durchführen.

6.3.8.4. Prophylaxe der CIPN

Zur Prophylaxe von Funktionsverlusten durch CIPN mittels nichtmedikamentöser Verfahren liegen zurzeit keine ausreichenden Daten aus RCTs vor. Trotzdem wird im Expertenkonsens der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ ein regelmäßiges Bewegungstraining, insbesondere der Finger- und Zehenfunktionen, empfohlen, da im Rahmen CIPN-bedingter sensorischer Einschränkungen mit konsekutiv auftretenden, zusätzlichen motorischen Störungen zu rechnen ist.

In Bezug auf die medikamentöse Therapie besteht keine wirksame Prophylaxe der Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie. Standardisierte prophylaktische Maßnahmen oder kausale Therapieansätze stehen entsprechend der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ [869] für die CIPN bisher nicht zur Verfügung. Somit haben Prävention und Früherkennung der CIPN höchste Priorität [1323]. Gemäß der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ wird eine Prophylaxe der Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie mit folgenden Substanzen **nicht** empfohlen:

- Alpha-Liponsäure (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1b),
- Amifostin (Empfehlungsgrad B, Level of Evidence 1a),
- Calcium und Magnesium (Empfehlungsgrad B, Level of Evidence 1a),
- Carbamazepin (Empfehlungsgrad B, Level of Evidence 1b),
- Diethyldithiocarbamat (DDTC),
- Glutathion (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1a),
- und Vitamin E (Empfehlungsgrad B, Level of Evidence 1a).

6.3.8.5. Therapie der CIPN

Grundsätzlich kann bei Patienntinnen mit bekannter diabetischer oder alkoholbedingter Neuropathie oder bei Entwicklung einer schweren Neuropathie eine Dosisreduktion erwogen werden, dieses jedoch mit Abwägung eines potenziellen Wirkverlustes der onkologischen Therapie.

Die Datenlage zur Behandlung der CIPN mit nichtmedikamentösen Maßnahmen ist bislang begrenzt. Die Wirksamkeit nichtmedikamentöser Verfahren wurde in einem Review von Streckmann et al. evaluiert [1324]. Darin wurden 18 Studien zum Thema „exercise interventions for neuropathic patients“ analysiert. In dem Review wurde ein positiver Effekt für die Bewegungstherapie zur Behandlung der PNP unterschiedlicher Genese beschrieben. Dabei fanden Trainingsmethoden wie Ausdauertraining, Balancetraining, Vibrationstraining, Tai Chi, Geh- und Stehtraining, auch unter Einsatz von Gewichten, Anwendung. Grundsätzlich ergibt sich aus diesem Review ein Vorteil für Balancetraining unabhängig von der zugrunde liegenden Genese. Für die CIPN kristallisiert sich in der Publikation eine Kombination von Ausdauer-, Kraft- und sensomotorischem Training als wirksam heraus, welches in der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ zum folgenden Statement führte:

6.35.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei manifester Chemotherapie-induzierter Polyneuropathie sollte zur Verbesserung der Funktionalität eine Bewegungstherapie erfolgen: Diese kann enthalten: • Balanceübungen • sensomotorisches Training • Koordinationstraining • Vibrationstraining • Feinmotoriktraining
	Starker Konsens

In Bezug auf die Einleitung einer symptomatischen medikamentösen Therapie sollte die Entscheidung und Auswahl der Medikamente unter Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Zu Letzterem gehören insbesondere häufig zu Beginn der Therapie bei Eindosierung auftretende sedierende Effekte, die eines besonderen Hinweises auch zur Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit bedürfen.

Grundsätzlich zeigt die CINP ein schlechtes Ansprechen auf Schmerztherapeutika. Zur Auswahl stehen u. a. Selektive Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SSNRI), z. B. Venlafaxin, Duloxetin, trizyklische Antidepressiva, z. B. Amitriptilin, Clomipramin, Imipramin oder Doxepin, bei einschießenden Schmerzen Carbamazepin, Gabapentin, Pregabalin.

Entsprechend der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ [869] können folgende medikamentöse Therapien im Falle einer Chemotherapie induzierten Polyneuropathie erwogen werden:

- SSNRI Venlafaxin (Expertenkonsens),
- Amitriptylin (Empfehlungsgrad 0, Level of Evidence 1b),
- Gabapentin (Empfehlungsgrad 0, Level of Evidence 1b),
- Pregabalin (Expertenkonsens).

Im Falle von Schmerzen bei der Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie sollte eine Therapie mit Duloxetin erwogen werden (Empfehlungsgrad B, Level of Evidence 1b) [1325]. Hierbei handelt es sich um einen Off-Label-Use. Der Effekt ist bei der platininduzierten Neuropathie größer als bei der Taxan induzierten. Die Empfehlung deckt sich mit den ASCO Leitlinien [1323]. Im Falle von neuropathischen Schmerzen stehen zudem Opioide als wirksame Medikamente zur Verfügung (Expertenkonsens). Die Datenlage zur Opioidtherapie bei CIPN und neuropathischem Schmerz ist aber nach wie vor begrenzt [1326, 1327]. Zudem können Nebenwirkungen und Toleranzentwicklung die Anwendung limitieren. Nicht-Opioid-Analgetika (NSAID, Paracetamol und Metamizol) weisen bei neuropathischen Schmerzen nur eine geringe Effektivität auf und sind aufgrund der potentiellen Nebenwirkungen (z. B. gastrointestinale Ulzera, Niereninsuffizienz, kardiovaskuläre Nebenwirkungen, sehr selten Agranulozytose bei Metamizol) entsprechend der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ sehr kritisch zu sehen.

6.3.8.6. Weitere Toxizitäten

Weitere Toxizitäten, welche mit unterschiedlichen Systemtherapien der Patientinnen assoziiert sind und je nach Therapie unterschiedliche Frequenzen aufweisen, sind u. a. die Diarrhoe, die Mukositis und Stomatitis und Hauttoxizitäten. Da diese die Lebensqualität einer Patientin mit einer Therapie beim Mammakarzinom deutlich einschränken können, sind prophylaktische als auch therapeutische Maßnahmen bei Auftreten essentiell. Für diese Nebenwirkungen stehen umfangreiche supportive Therapien zur Verfügung, welche zusammen mit dem Umgang mit Paravasaten differenziert in der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen“ reflektiert werden [869].

6.4. Nachsorge und Langzeitbetreuung

6.4.1. Ziele

Die Nachsorge im engeren Sinne umfasst die strukturierten Untersuchungen zum lokoregionalen bzw. intramammären Rezidiv und zum kontralateralen Mammakarzinom, Untersuchungen auf Fernmetastasen und die Begleitung bei Langzeittherapien mit Diagnostik und Therapie von Folge- und Nebenwirkungen. Sie beginnt aufgrund der Variation der Therapieschemata im Anschluss an den Abschluss der primären lokoregionären Therapie [1328].

Im Rahmen der Nachsorge werden Patientinnen mit völlig unterschiedlicher Ausgangslage betreut. Hierzu gehören zum Beispiel Patientinnen nach neoadjuvanter beziehungsweise adjuvanter Chemotherapie, zielgerichteter Therapie, endokriner Systemtherapie oder komplementären und alternativen Therapieverfahren (CAM). Darüber hinaus zählen hierzu auch Patientinnen, die im Rahmen von Studien behandelt worden sind. Patientinnen, die eine Bestrahlung erhielten, sind regelmäßig und gezielt auf radiogene Spätfolgen zu untersuchen.

Notwendig wäre eine individualisierte risikoadaptierte Nachsorge. Während die Therapieentscheidungen nach Risikoklassifikationen (TNM-Stadium, Steroidhormonrezeptoren, Wachstumsfaktorrezeptoren, Alter etc.) geführt werden, so bestehen keine größeren validen Studien, die eine individualisierte risikoadaptierte Nachsorge untersucht haben. Überlebensvergleiche der verschiedenen Tumorstadien zeigen, dass die Überlebensraten stadienabhängig sind, sodass eine stadienadaptierte Risikostratifizierung erfolgen könnte. Kriterien zur Modifikation der bis dato etablierten strukturierten Nachsorge gibt es nicht. Somit werden Patientinnen mit hohem lokoregionären Rezidivrisiko und Risiko zur Fernmetastasierung in identischer Weise im Rahmen der strukturierten Nachsorge begleitet und behandelt wie jene mit einem niedrigen Rezidivrisiko.

Gleichzeitig zeigt sich auch, dass eine zeitliche Begrenzung der Nachsorge auf einen Zeitraum von 5 Jahren bei den unterschiedlichen Risikokonstellationen der Patientinnen nicht ausreichend ist. Somit ist auch ohne direkte Studienfundierung der Zeitrahmen der Nachsorge von derzeit 5 Jahren auf einen Zeitraum von 10 Jahren erweitert worden [1329]. Hierbei ist zu beachten, dass ein Therapiemonitoring über mindestens 10 Jahre fortgeführt werden soll.

Neue prospektive randomisierte Studien unter Berücksichtigung verschiedener Risikokonstellationen, adaptierter Nachsorgeschemata oder Integration neuerer Diagnosemethoden liegen nicht vor. Das durch prospektive randomisierte Studien unterstützte aktuell praktizierte Nachsorgekonzept ist als Orientierung zu sehen, wobei dieses aber aufgrund der Symptomatik an die individuelle Situation der betroffenen Frau angepasst werden sollte.

6.36.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die Nachsorge bei Patienten und Patientinnen mit Mammakarzinom beginnt mit der abgeschlossenen lokoregionären Primärbehandlung. Sie besteht aus Anamnese, körperlicher Untersuchung, ärztlicher Beratung, Betreuung und Begleitung sowie bildgebender Diagnostik zur Erkennung eines lokal- und lokoregionären Rezidivs und eines kontralateralen Mammakarzinoms. Bei auffälligem Befund ist die Nachsorge symptomorientiert zu konzipieren.
	Quellen: [871, 1328, 1330-1336] Leitlinienadaptation: [870]
	Starker Konsens

Im Gegensatz zur Situation beim metastasierten Mammakarzinom haben Betroffene mit einem intramammären oder lokoregionalen Rezidiv eine kurative Therapiechance.

Für die Früherkennung von Fernmetastasen und deren Behandlung liegen keine größeren prospektiven randomisierten Studien vor, die einen signifikanten Überlebensvorteil gezeigt haben. Unterschieden werden muss hier zusätzlich zwischen Betroffenen, die unter einer laufenden Langzeittherapie, und denen, die nach einem therapiefreien Intervall eine Metastasierung bekommen haben [1333, 1335].

Die Basis der Nachsorge ist die Zuwendung und das Gespräch. Zentrale Anliegen sind der Abbau von Ängsten und die Verbesserung der Lebensqualität der Patientin. In Ergänzung erfolgt eine körperliche Untersuchung, die insbesondere auch den Lokalbefund und die kontralaterale Mamma miteinschließt. Die Aufforderung zur Teilnahme an den empfohlenen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen insbesondere auch im Genitalbereich sollte erfolgen [1328].

6.37.	Konsensbasiertes Statement
EK.	Bei Bedarf sind in die individuelle Nachsorge von Brustkrebspatientinnen und Patienten onkologisch versierte Fachärzte und auch andere Berufsgruppen, zum Beispiel Psychoonkologen, Physiotherapeuten, Lymphologen, onkologische Fachkrankenpfleger, Breast Care Nurses u. a. mit einzubeziehen. Der Patientin sind je nach individuellem Bedarf Informationen über die Möglichkeiten der weiteren Beratung und Betreuung u. a. Angebote der Selbsthilfe zu vermitteln.
	Quellen: [1337, 1338] Leitlinienadaptation: [870]
	Starker Konsens

6.4.2. Untersuchungen zum lokoregionalen/intramammären Rezidiv beziehungsweise kontralateralen Mammakarzinom

Ein lokales/lokoregionales Rezidiv nach Mastektomie und/oder Axilladissektion lässt sich meist durch die klinische Untersuchung diagnostizieren. Die Tastuntersuchung der Thoraxwand sowie der Lymphabflussgebiete ist deshalb zentraler Bestandteil der

Nachsorgeuntersuchungen [1339]. Lokale/lokoregionale beziehungsweise intramammäre Rezidive bei brusterhaltend operierten Betroffenen sind in der Mehrzahl kurativ behandelbar. Sie sollten deshalb so früh wie möglich diagnostiziert werden. Inhalte der Nachsorge sind deshalb die mindestens 1 x jährliche Durchführung einer Mammographie sowie, nach Möglichkeit, eine ergänzende Mammasonographie der betroffenen Brust.

6.38.	**Evidenzbasierte Empfehlung**
Empfehlungsgrad **B**	Die bildgebende Diagnostik zur Detektion von lokal- und lokoregionären Rezidiven und kontralateralen Karzinomen sollte die jährliche Mammographie und qualitätsgesicherte Sonographie umfassen.
Level of Evidence **2c**	De-novo-Recherche: [1340, 1341]
	Starker Konsens

Der Zeitpunkt des Beginns der Mammographie im Rahmen der Nachsorge ist unter anderem auch von der Art der Bestrahlung (z. B. intraoperative Bestrahlung, postoperative Brachytherapie etc.) und vom Lokalbefund der Brust abhängig zu machen.

Da sich die Narbenregion postoperativ häufig verändert und die Differenzialdiagnose zwischen narbigen Veränderungen und Rezidiv schwierig ist, können in den ersten 3 Jahren nach der Operation die Mammographie und Sonographie der betroffenen Seite auch in kürzeren Abständen notwendig werden [927]. Bei schwer zu beurteilenden Befunden (Narbe, DD Rezidiv) ist eine MRT zur weiterführenden Diagnostik notwendig [1342, 1343]. Die Patientin mit Mammakarzinom sollte deshalb nicht in das Mammographiescreening mit 2-jährigem Untersuchungsintervall integriert werden.

Ein vorausgegangenes Mammakarzinom ist ein starker Risikofaktor für ein kontralaterales Mammakarzinom. Die kontralaterale Brust und Axilla ist bei jeder Nachsorgeuntersuchung abzutasten und Sonographiekontrollen sind durchzuführen. Mammographiekontrollen und Sonographie sind durchzuführen [1344].

Die Durchführung von MRT-Untersuchungen kann bei Hochrisikopatientinnen zusätzliche Informationen liefern [1344, 1345].

6.39.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Durch die ergänzende qualitätsgesicherte Ultraschalluntersuchung in der Nachsorge erhöht sich die Wiedereinbestellungs- und die Biopsierate. Patientinnen berichteten am häufigsten (82%) über psychisch positive Aspekte durch erhöhte Aufmerksamkeit und damit verbundenen Sicherheit, selten (<6%) psychische Belastungen durch Verunsicherung und Angst. Sie sollte daher nur als Ergänzung zur Mammographie durchgeführt werden.
Level of Evidence **2c**	De-novo-Recherche: [1340, 1341]
	Konsens

Zur Frage des Stellenwertes des Ultraschalls in der Nachsorge erfolgte eine Evidenzrecherche im Rahmen der S3-Leitlinienerstellung (s. Evidenzreport SF 4.6-1 Ultraschall Nachsorge). Für den Zeitraum 2005 bis 2016 wurden insgesamt 54 Publikationen identifiziert. Nach methodischen Ein- und Ausschlusskriterien konnten nur 2 Studien in die Bewertung einbezogen werden. Die klinische Untersuchung und Mammographie allein weisen nach der Studie von Riebe et al. 2007 (LoE 3a) eine Sensitivität von 81.8% und eine PPV 37.5% aus. Durch die Hinzunahme der Ultraschalluntersuchung (Brust/Thoraxwand + Axilla bds.) erhöhte sich die Sensitivität auf 100% und der PPV auf 41%. In der prospektiven Kohortenstudie von Wojcinski et al. 2011 (LoE 2c) mit n = 735 Patientinnen zeigte sich durch die Hinzunahme des Ultraschalls (gemäß DEGUM Level I) eine signifikant erhöhte Lokalrezidiv-Detektionsrate von 3.7% (95%CI: 2.3-5.0) auf 4.5% (95%CI: 3.0-6.0) p=0.041, einhergehend mit einer Erhöhung der Einbestellungsrate von 3.3% auf 5.9% (p<0.0001) und der Biopsierate von 9.0% auf 11.8% (p<0.0001). Alle Patientinnen mit Lokalrezidiv wiesen keine Fernmetastasierung auf. Die Patientinnen bewerteten die psychischen Aspekte der zusätzlichen Untersuchungen in 82% (95%CI: 79.3-84.8) positiv als „sicherer und aufmerksam kontrolliert“, psychisch belastet als „verunsichert und ängstlich“ nur 5.9% (95% CI: 4.2-7.6).

6.4.3. Männer mit Brustkrebs

6.40.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Männer mit Brustkrebs sollen wie Frauen eine jährliche bildgebende Diagnostik erhalten, insbesondere da ein höheres Risiko für ein kontralaterales Karzinom besteht.
	Konsens

Männer mit Brustkrebs haben ein höheres Risiko als Frauen mit Brustkrebs für ein kontralaterales Mammakarzinom. Eine Studie mit Daten aus dem Surveillance, Epidemiology, and End Results database mit Follow-up von n=1.788 Patienten zeigte ein 30-fach erhöhtes Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom (SIR [standardized incidence ratio] 29.64, 95% CI: 15–52) verglichen mit der allgemeinen männlichen Bevölkerung, während bei Frauen mit Brustkrebs nur ein 2-4-fach erhöhtes Risiko besteht [1346].

6.4.4. Untersuchung auf Metastasen

Die 3 häufigsten Metastasierungsorte bei Patientinnen mit Mammakarzinom sind die Lunge, die Leber und die Knochen. Im Rahmen der Primärtherapie ist stadienabhängig eine Ausbreitungsdiagnostik erfolgt. Die derzeit vorliegenden prospektiven randomisierten Studien haben gezeigt, dass eine intensivierte Nachsorge in festgelegten Intervallen mit Röntgendiagnostik der Lunge, Knochenszintigraphie, Oberbauchsonographie, Tumormarker oder CT-Diagnostik bei symptomlosen Patientinnen keinen Überlebensvorteil bringt [1333, 1335], sondern das rezidivfreie Überleben verkürzt. Die betreffenden Studien wurden allerdings vor so langer Zeit durchgeführt, dass derzeit vor dem Hintergrund neuer Therapieverfahren nicht eingeschätzt werden kann, ob heute ein entsprechender Überlebensvorteil erzielt werden kann. Prospektive randomisierte Studien mit Risikoadaptation eines diagnostischen Nachsorgeprogramms oder zur Integration von Verfahren wie PET, SPECT/CT, kurzfristigen Tumormarkerkontrollen, Untersuchung auf zirkulierende Tumorzellen, Risikobestimmung nach Genchips oder Tissue Micro Arrays u. a. m. liegen derzeit nicht vor. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass Metastasen bei Patientinnen mit Mammakarzinom symptombedingt zwischen den Intervallen der Nachsorgebesuche entdeckt werden können. Deshalb ist es umso wichtiger, die Betroffene auf die Selbstbeobachtung von persistierenden Symptomen beziehungsweise die Selbstuntersuchung der operierten Region hinzuweisen.

6.41.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Eine intensivierte apparative und labortechnische Diagnostik mit Röntgen-Thorax, Knochenszintigrafie, CT, PET oder MRT sowie Blutbildbestimmung, Serum-Biochemie oder Tumormarkerbestimmung gehören zur Metastasendiagnostik, nicht zur Standard-Nachsorge, und sind nur bei klinischen Auffälligkeiten indiziert.
Level of Evidence **1a**	Quellen: [1330, 1338, 1347-1350]
	Starker Konsens

6.4.5. Diagnostik und Therapie von Neben- und Folgewirkungen der Primär- und Langzeittherapien

Mit den Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge soll unter anderem auch der Erfolg der Primärtherapie überprüft und dokumentiert werden. Als oberstes Prinzip gilt, dazu beizutragen, Patientinnen die Angst vor einer Wiederkehr der Erkrankung zu nehmen. Bei günstiger Tumorkonstellation (pT1 N0 M0) beträgt die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit über 90%.

Therapiefolgen und Toxizitäten von lokalen Therapien wie Operation und Bestrahlung und von systemischen Therapien wie Chemotherapie, zielgerichteter Therapie, endokriner Therapie, osteoonkologischer Therapie oder komplementären und alternativen Methoden (CAM) können erkannt und ggf. behandelt werden. Weil zunehmend mehr Mammakarzinompatientinnen kurativ behandelt werden, die notwendigen Therapien aber über einen längeren Zeitraum erfolgen, nehmen die Begleitung bei Langzeittherapien sowie die Behandlung von Begleiterscheinungen oder Spätfolgen einen zunehmend größeren Stellenwert ein. Wichtig ist es, zwischen Früh- und Spätfolgen, zwischen lokalen und systemischen Nebenwirkungen und zwischen

Langzeitnebenwirkungen von bereits abgeschlossenen Therapien beziehungsweise akuten Nebenwirkungen von aktuellen Therapien zu unterscheiden.

Die Betroffene sollte über therapiespezifische Kurz- und Langzeitnebenwirkungen bzw. Spätfolgen aufgeklärt werden. Gezielte diagnostische und therapeutische Maßnahmen sollten ihr ggf. empfohlen werden beziehungsweise diese sollten bei ihr durchgeführt werden.

Lokale Therapienebenwirkungen sind v. a. Ödeme, Sensibilitätsstörungen, Schmerzen an der Brustwand beziehungsweise in der Brust bei brusterhaltender Therapie, Bewegungseinschränkungen und ein Lymphödem [1351].

Folgen (Akut- und Spättoxizität) der systemischen medikamentösen Therapie können eine Myelotoxizität, Hepatotoxizität, Alopezie, Nephrotoxizität, Ototoxizität, Pulmotoxizität, Kardiotoxizität, Infektionen, thromboembolische Ereignisse sowie Osteoporose, Sterilität, das klimakterische Syndrom, das Auftreten von Zweitkarzinomen, kognitive Störung und anderes mehr sein [1349].

Eine vollständige Darstellung aller Problembereiche ist nicht möglich, sodass nur die häufigsten dargestellt werden:

6.4.5.1. Lymphödem

Das sekundäre Lymphödem des Armes bei Brustkrebs ist mit einer Inzidenz von 20–30% ein häufiges Problem nach axillärer Dissektion [1328, 1329]. Aufgrund des Routineeinsatzes der Sentinel-Lymphknotenexzision ist das Lymphödem jedoch deutlich seltener geworden. Die Morbidität umfasst funktionelle Einschränkungen, Umfangszunahme und damit assoziierte Beeinträchtigungen der Lebensqualität.

6.42.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Alle Patientinnen mit axillärer Lymphadenektomie sollen über die Optionen der Erkennung, Prophylaxe und Behandlung eines postoperativen Lymphödems aufgeklärt werden.
Level of Evidence **1b**	Quellen: [29, 1352-1361]
	Starker Konsens

Die Haupteinflussfaktoren sind:

- das Ausmaß des operativen Eingriffs in der Achselhöhle
- die Anzahl der entfernten Lymphknoten korreliert signifikant mit dem Auftreten eines Lymphödems ($p < 0{,}001$) [871, 1331] RR 1,11 (95 % CI 1,05–1,18) pro entferntem Lymphknoten [1337]
- die Bestrahlung des axillären Lymphabflussgebietes (RR 1,35; 95 % CI 1,00–1,83).

3 randomisierte Studien belegen den individuellen Benefit der Morbiditätsreduktion bei reduzierter chirurgischer Radikalität durch die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLN): absolute Risikoreduktion für den Sensibilitätsverlust 8% (5% SLN versus 11% ALND), für Arm-Lymphödem-Symptomatik 20% (11% SLN versus 31% ALND) [1362-1365].

Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie ohne weitergehende axilläre Lymphadenektomie ist für Brustkrebspatientinnen eine primäre Prophylaxe eines Arm-Lymphödems. Diese Patientinnen sind über den normalen Gebrauch des Armes postoperativ zu informieren und sollten beim Eintreten von Funktionsstörungen oder Anzeichen eines Lymphödems den/die betreuende/n Facharzt/Fachärztin, ggf. Hausarzt/Hausärztin aufsuchen.

Eine primäre Prophylaxe des Lymphödems durch Lymphdrainagen bei asymptomatischen Patientinnen wird nicht empfohlen.

Krankengymnastische Übungen können die Beweglichkeit des Armes verbessern [1366-1368].

6.4.5.2. Kardiotoxizität

Kardiotoxizität ist beim Einsatz von Anthrazyklinen und Trastuzumab zu berücksichtigen [1369]. Die simultane Kombination beider Substanzklassen erhöht das Risiko signifikant und wird nicht empfohlen. Prädispositionsfaktoren sind Alter, Adipositas, vorbestehende Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Zustand nach Myokarditis oder Infarkt sowie linksseitiger Bestrahlung. Bei Entwicklung von akuten und chronischen Myopathien mit Herzinsuffizienz wird zwischen der akuten und subakuten dosisunabhängigen Frühform, der chronischen Form (innerhalb eines Jahres) und der Spätform unterschieden. Das Ausmaß erstreckt sich von einer Verringerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) bis hin zur klinisch relevanten Herzinsuffizienz (CHF). Allgemeine Leistungsverminderung oder Reduktion der körperlichen Belastungsfähigkeit der Betroffenen sollten unbedingt abgeklärt werden. Die frühzeitige Abklärung einer kardialen Schädigung ist notwendig, um entsprechende supportive Maßnahmen wie die gezielte Therapie der Herzinsuffizienz etc. einzuleiten, die Lebensqualität der Patientin zu verbessern und die Lebensprognose nicht zu verschlechtern [844, 1370, 1371].

6.4.5.3. Leukämie

Leukämie ist das häufigste Chemotherapie-induzierte Zweitmalignom. Das höchste Risiko für sekundäre Leukämien besteht in den ersten zehn Jahren. Die häufigste Art der Leukämie ist die akute myeloische Leukämie beim Einsatz vom Anthrazyklinen [1372, 1373].

6.4.5.4. Klimakterisches Syndrom

Das klimakterische Syndrom umfasst das vegetative (Hitzewallung, Schweißausbrüche, Schwindel, Kopfschmerzen, Tachykardien etc.), das psychische (Schlaflosigkeit, Depression, Verlassenheitsängste, neurotisches Verhalten, Reizbarkeit, Nervosität, Antriebsarmut, Konzentrationsschwäche etc.) und das organische klimakterische Syndrom (Organinvolution, Stoffwechselveränderungen etc.) [1374]. Diese physiologischen Veränderungen können durch die Therapien beziehungsweise durch therapiespezifische Nebenwirkungen verstärkt werden. Zu diesen gehören unter anderem vaginale Blutungen, thromboembolische Ereignisse, Muskel- und Gelenkschmerzen, trockene Schleimhäute etc. Das klimakterische Syndrom kann bei prä-/perimenopausalen Patientinnen induziert beziehungsweise bei postmenopausalen Patientinnen durch die Chemotherapie beziehungsweise endokrine Systemtherapie ausgelöst und verstärkt werden [1375].

Das Empfinden der Symptome ist subjektiv unterschiedlich und hängt unter anderem ab vom Einsetzen und der Zeitdauer der Amenorrhö beziehungsweise der Zeitdauer der Therapie, insbesondere der endokrinen Therapie. Die Behandlung der Symptome des

klimakterischen Syndroms ist symptomorientiert. Eine Hormontherapie nach Brustkrebs ist kontraindiziert. Daher kann sie nur in extremen Ausnahmefällen, mit größter Zurückhaltung diskutiert und nur bei gravierender Beeinträchtigung der Lebensqualität erwogen werden. Bei Hormonrezeptor-positiven Brustkrebspatientinnen ist die Hormontherapie bei der derzeitigen Datenlage kontraindiziert [1376].

6.4.5.5. Antikörpertherapie

Hier kann auf das Kapitel 4.7.5 Antikörpertherapie verwiesen werden.

6.4.5.6. Thromboembolische Ereignisse

Thromboembolische Ereignisse können im Rahmen der Primärtherapie als paraneoplastisches Syndrom auftreten. Häufig sind sie Hinweise auf ein ausgedehnteres Tumorgeschehen beziehungsweise eine Metastasierung [1377]. Bei endokrinen Systemtherapien sind thromboembolische Ereignisse, insbesondere im Rahmen der Langzeittherapien, möglich [1378]. Die Diagnostik und Therapie der Thrombose beziehungsweise der Lungenarterienembolie und deren Prophylaxe sind in interdisziplinären S2- beziehungsweise S3-Leitlinien anderer Fachgesellschaften festgelegt (AWMF 065/002).

6.4.5.7. Osteoporose

Einer der Hauptfaktoren zur Regulation des Knochenstoffwechsels sind Östrogene. Physiologisch ist die Reduktion der Knochensubstanz mit Beginn der Menopause. Therapiebedingt kann dies durch Auslösen der vorzeitigen Menopause bei prämenopausalen Patientinnen durch die Chemotherapie beziehungsweise endokrine Systemtherapie oder bei postmenopausalen Patientinnen durch den Einsatz von Aromatashemmern verstärkt werden. Bei Patientinnen mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entstehung einer Osteoporose oder bei bekannter Osteoporose sollte eine entsprechende Medikation empfohlen werden, bei noch nicht Erkrankten sollte auf Verhaltensmaßnahmen wie zum Beispiel körperliche Betätigung, Modifikation der Ernährung beziehungsweise Substitution mit Vitamin D und Calzium hingewiesen werden [1349, 1379, 1380]. Die ausführliche Aufklärung über osteoonkologische Medikationsmöglichkeiten sollte erfolgen.

Wichtig ist in jedem Fall die frühzeitige Diagnostik der Knochenstabilität mit einer einer Knochendichtemessung vor und unter einer eventuell notwendigen antihormonellen Therapie und einer geplanten Chemotherapie.

6.43.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Brustkrebspatientinnen unter Aromatasehemmertherapie, prämenopausalen Patientinnen unter Tamoxifen und/oder GnRH-Therapie und Patientinnen mit Chemotherapie-induzierter prämaturer Menopause sollte eine Knochendichtemessung empfohlen werden. Abhängig vom Ergebnis und weiteren Risikofaktoren sollte die Knochendichtemessung in regelmäßigen Abständen wiederholt werden. Unter prophylaktischer osteoprotektiver Therapie ist eine regelmäßige Kontrolle nicht erforderlich.
Level of Evidence **2a**	Leitlininienadaptation: [870]
	Konsens

6.4.5.8. Fatigue

Patientinnen mit chronischem Erschöpfungs- und Müdigkeitssyndrom (Fatigue) nach Behandlung eines Mammakarzinoms sollen über körperliche Trainingsstrategien und psychosoziale Hilfen informiert werden [1381, 1382].

6.4.5.9. Reproduktion

Prämenopausale Brustkrebspatientinnen mit Kinderwunsch sollten, nach erfolgreichem Abschluss der Primärtherapie eines Mammakarzinoms, über die Möglichkeiten der weiteren Familienplanung aufgeklärt werden [1383] Die ursprünglich antizipierte Erhöhung des Rezidivrisikos durch die endokrinen Veränderungen während der Schwangerschaft hat sich bislang in keiner Studie bestätigt [1384]. Der in einigen Studien allerdings postulierte Überlebensvorteil von Patientinnen, die in den Jahren nach erfolgreicher Behandlung eines Brustkrebses schwanger wurden, beruht vermutlich auf einem „healthy mother effect“ [1383, 1385]. Grundsätzlich gilt, dass die Entscheidung für oder gegen die Realisierung des Kinderwunschs nach Abschluss der Primärtherapie eines Mammakarzinoms persönlichen Überlegungen der Lebensführungen und weniger vagen medizinischen Hypothesen folgen sollte.

Besteht eine Indikation zur Schwangerschaftsverhütung, entweder aus medizinischen Gründen, wie zum Beispiel im Rahmen einer endokrinen Therapie, oder aufgrund der persönlichen Lebensführung, sollte diese in der Regel nicht hormonell durchgeführt werden. Die Risiken einer hormonellen Kontrazeption sind sorgfältig abzuwägen.

6.4.6. Häufigkeit der Nachuntersuchungen

Die Nachuntersuchungen sollten in den ersten 3 Jahren vierteljährlich, im 4. und 5. Jahr halbjährlich und ab dem 6. Jahr jährlich erfolgen.

Aufgrund der Tumorbiologie des Mammakarzinoms ist eine Nachsorgephase von mindestens zehn Jahren zu berücksichtigen [1328, 1386]. Das Therapiemonitoring soll über mindestens 10 Jahre fortgeführt werden.

Eine Patientin mit Mammakarzinom kann nicht mehr in das normale Mammographiescreening übernommen werden. Es besteht jedoch die Möglichkeit, nach

größerem Abstand von der Operation in Abhängigkeit vom Risiko die Nachsorgeintervalle zu verlängern und ggf. auch die Bildgebung in größeren Abständen durchzuführen.

6.44.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Nachsorgeuntersuchungen sollten in den ersten 3 Jahren nach der lokalen Primärtherapie vierteljährlich, im 4. und 5. Jahr halbjährlich und ab dem 6. Jahr jährlich erfolgen. Jährliche Früherkennungsuntersuchungen sind miteinzuschließen.
	Starker Konsens

Andere Krebsfrüherkennungsuntersuchungen sollen den Patientinnen auch angeboten werden.

Mit der Patientin sollte der Nachsorgeplan besprochen werden. Bei Vorliegen von Risikofaktoren sollte eine entsprechende Zuweisung erfolgen.

Tabelle 17: Nachsorgeuntersuchungen bei Mammakarzinom

Jahre nach Primärtherapie	Nachsorge		Früherkennung
	1.–3. Jahr	4. und 5. Jahr	6 und weitere Jahre
Anamnese Körperliche Untersuchung Aufklärung/Information	vierteljährlich	halbjährlich	jährlich
Laboruntersuchungen, Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren (Ausnahme: Mammographie und Mammasonographie)	nur bei klinischem Verdacht auf Rezidiv und/oder Metastasen		

Tabelle 18: Nachsorgeuntersuchungen bei Mammakarzinom – Brustdiagnostik nach BET bzw. Mastektomie

Jahre nach Primärtherapie	1.–3. Jahr	ab 4. Jahr
Ipsilaterale Brust (BET): Mammographie, Mammasonographie Mastektomie: Sonographie	mindestens einmal jährlich	jährlich
Kontralaterale Brust: Mammographie, ggf. Sonographie	jährlich	jährlich

Bei niedrigem Rückfallrisiko kann **nach** 10 Jahren Nachsorge die Röntgenfrequenz der Mammographie auf 2 Jahre ausgedehnt werden. Bei normalem sowie bei höherem Risiko wird die Nachsorge entsprechend der oben dargestellten Tabelle in jährlichen Abständen fortgeführt.

Im Rahmen der Nachsorge sprechen Patientinnen häufig die intensivierte Nachsorge an bzw. fordern diese. Sie erwarten detaillierte Informationen über das eigene Risiko und möchten diesem mit der Intensivierung von Nachsorgeuntersuchungen nachkommen [1387]. Es zeigt sich, dass der Glaube an die Effektivität der Nachsorgeuntersuchungen hoch und häufig unrealistisch ist [1387].

Mehr als zwei Drittel der Patientinnen glauben, dass die frühe Diagnose einer Metastasierung und der damit verbundene frühere Einsatz einer Therapie eher zur Heilung führen. Die meisten Patientinnen wünschen sich somit zusätzliche diagnostische Maßnahmen. Ca. 50% der Patientinnen präferieren darüber hinaus ein zeitlich nicht begrenztes, lebenslanges Follow-up [1387]. Demgegenüber steht, dass die jährliche Nutzung der Mammographie nach der Primäroperation tatsächlich nur von 67% der Patientinnen wahrgenommen wird [1388-1391]. Während im ersten Jahr der Nachsorge noch 80 % der Patientinnen eine Mammographie durchführen lassen, sind es im fünften Jahr der Nachsorge nur noch 63%. Nur 33% der Patientinnen nutzen eine Mammographie in jedem der ersten fünf Jahre nach der Operation [1388]. Da die Rezidiverkennung zentrale Aufgabe der Nachsorge ist, besteht somit die Notwendigkeit, Patientinnen gezielt darüber zu informieren, die etablierten Untersuchungsmaßnahmen (s.o.) in den empfohlenen Intervallen zu nutzen.

6.45.	**Konsensbasierte Empfehlung**
EK	Patientinnen sollen zu körperlicher Aktivität (> 2–3 h/Woche) und zur Normalisierung des Körpergewichts (bei erhöhtem BMI) im Rahmen der Nachsorge motiviert werden. Hilfestellungen sollten vermittelt werden.
	Starker Konsens

Die Nachsorge sollte sich nicht nur auf die Detektion eines Erkrankungsrückfalls, sondern auch auf die generelle Gesundheitserhaltung mit Schulung und Beratung konzentrieren. Hierzu gehört die Information über Lebensführung, z. B. Bewegung und Ernährung, insbesondere bei Adipositas mit einem BMI ≥ 30 kg/m². Das steigende Körpergewicht steht in Relation zur Mortalität infolge einer Mammakarzinomerkrankung [876]. In retrospektiven Studien konnte nachgewiesen werden, dass Patientinnen mit einem BMI ≥ 30 kg/m² im Vergleich zu einem BMI < 25 kg/m² ein signifikant um 4 % höheres Risiko für die Entwicklung einer Fernmetastasierung innerhalb der ersten zehn Jahre und ein 38% erhöhtes Risiko für Tod infolge des Mammakarzinoms nach zehn Jahren und mehr nach Primärdiagnose aufweisen [877]. Der Erhalt der physischen Aktivität als auch des Köpergewichts im Normalbereich führt zur signifikanten Verbesserung der Lebensqualität, weniger Fatigue und einer höheren körperlichen Funktion [874]. Es gibt Hinweise, dass durch regelmäßige sportliche Aktivität ein Überlebensvorteil erzielt werden kann [878]. Ein verbessertes Outcome infolge aktiver Maßnahmen im Rahmen der Nachsorge konnte allerdings bisher nicht in prospektiven Studien nachgewiesen werden.

6.46.	Konsensbasiertes Statement
EK	Essenzieller Bestandteil der Nachsorge ist die stetige Motivation der Patientin zur regelmäßigen Einnahme der zur adjuvanten Therapie verordneten Medikamente, insbesondere der endokrinen Therapie (z. B. Tamoxifen oder Aromatasehemmer). Die Patientin ist eingehend nach Verträglichkeit bzw. Nebenwirkungen der Therapie zu befragen. Beschwerden sind mit geeigneten Maßnahmen zu behandeln. Ein vorzeitiger Therapieabbruch kann durch einen Wechsel der endokrinen Behandlung verhindert werden.
	Starker Konsens

Die endokrinen Therapien in der adjuvanten Situation der Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom (z. B. Tamoxifen oder Aromatasehemmer) sind hochwirksam. Nachteil ist, dass diese Präparate mindestens fünf Jahre kontinuierlich eingenommen werden müssen. Da diese Therapien einerseits Nebenwirkungen aufweisen, andererseits die Notwendigkeit der langfristigen kontinuierlichen Einnahme von den Patientinnen nicht adäquat akzeptiert wird, ist die langfristige Compliance für diese Therapie nicht ausreichend. Nach dem ersten Jahr der Einnahme setzen 40–50% der Patientinnen das verordnete Präparat ab. Dadurch vermindern sich die krankheitsfreien und Überlebensraten, sodass auf die Therapietreue in der Nachsorge immer wieder hingewiesen werden muss.

Prädiktoren für einen Abbruch einer endokrinen Therapie sind ein jüngeres (< 50 Jahre) und ein älteres Lebensalter (≥ 75 Jahre), die brusterhaltende Therapie (versus Ablatio), das Vorliegen von Komorbiditäten (≥ 2), das Verschreiben von kleineren Packungsgrößen und höhere Zuzahlungen für Medikamente (insbesondere im höheren Lebensalter) [1392]. Prädiktoren für eine zuverlässige Einnahme sind das Leben in einer Ehe und die durchgeführte Chemo- und Radiotherapie. Im Rahmen des Nachsorgegespräches sollte detailliert unter Berücksichtigung der Prädiktoren auf die Compliance endokriner Therapien eingegangen und mögliche Gründe für einen Abbruch, z. B. Nebenwirkungen, besprochen werden.

Für die Dokumentation der adjuvanten Therapie ist anzustreben, dass nicht nur die Planung der Therapie, sondern auch der tatsächliche Beginn, das Ende sowie die adäquate Durchführung dokumentiert werden.

6.5. Rehabilitation

Die multimodale Therapie von Patientinnen mit Mammakarzinom kann zu somatischen und psychosozialen Folgestörungen führen, die Funktionseinbußen im Sinne von Teilhabestörungen am Alltagsleben zur Folge haben. Medizinische Rehabilitationsmaßnahmen zur Verringerung bzw. Beseitigung von Funktionsstörungen stehen Betroffenen gemäß SGB IX dann zur Verfügung, wenn eine Rehabilitationsbedürftigkeit und Rehabilitationsfähigkeit vorliegen sowie eine positive Rehabilitationsprognose gegeben werden kann. Zur Beurteilung der Funktionsstörungen dient die ICF (Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit).

Die Leistungen zur Teilhabe umfassen gem. § 4 SGB IX Sozialleistungen (d. h. in diesem Zusammenhang insbesondere die Leistungen der medizinischen Rehabilitation), um unabhängig von der Ursache der Behinderung

- die Behinderung abzuwenden, zu beseitigen, Verschlimmerung zu verhüten oder ihre Folgen zu mildern,
- Einschränkungen der Erwerbsfähigkeit oder eine Pflegebedürftigkeit zu vermeiden,
- die Teilhabe am Arbeitsleben entsprechend den Neigungen und Fähigkeiten zu sichern,
- die persönliche Entwicklung ganzheitlich zu fördern, um die selbstständige Teilhabe am gesellschaftlichen Leben zu ermöglichen bzw. zu erleichtern.

Die Kostenträger für Rehabilitationsmaßnahmen sind insbesondere die gesetzlichen Krankenkassen, die Träger der gesetzlichen Rentenversicherung und die Sozialverwaltung. Nach § 19 SGB IX kann Rehabilitation unter Berücksichtigung der persönlichen Umstände in stationärer oder ambulanter Form erbracht werden. Zu den Leistungen der medizinischen Rehabilitation zählen gem. § 26 SGB IX die ärztliche und pflegerische Behandlung, die Arzneimitteltherapie, Physiotherapie und Anwendung von Hilfsmitteln, funktionelle Ergotherapie und psychosoziale Angebote.

Zur medizinischen Rehabilitation von Patientinnen mit Mammakarzinom wurden durch die Deutsche Rentenversicherung Bund (DRV Bund) Reha-Therapiestandards erstellt und in 2016 aktualisiert, in der evidenzbasierte Therapiemodule zusammengefasst sind (siehe http://www.deutsche-rentenversicherung-bund.de).

6.47.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Tumorerkrankung und deren Therapie durch Operation, Strahlentherapie und systemische Therapie können zu Störungen unterschiedlichen Schweregrades führen, die gezielte rehabilitative Maßnahmen im somatischen und psychosozialen Bereich erfordern. Die Patientinnen sollen über die Möglichkeiten ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen sowie weiterer Ansprüche, die sich aus dem Sozialrecht ergeben, frühzeitig informiert werden. Bei der Indikationsstellung und der Empfehlung zur Rehabilitationsart sollen die Wünsche der Patientinnen berücksichtigt werden.
	Starker Konsens

6.48.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Bewegungsprogramme mit Kraft und Ausdauertraining sollen mit dem Ziel angeboten werden, therapiebedingte Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit zu reduzieren, eine Erschöpfung/Fatigue zu reduzieren sowie die Lebensqualität der Brustkrebspatientinnen zu verbessern.
Level of Evidence **1a**	Leitlinienadaptation: [870] Conchrane : [1393] Quelle: [1394]
	Starker Konsens

Unter Fatigue bei Tumorerkrankungen wird ein persistierendes, multidimensionales Erscheinungsbild beschrieben, welches subjektiv empfundene vermehrte Müdigkeit und körperliche Erschöpfung umfasst und mit psychischen Belastungen verbunden sein kann. Die Symptome stellen oftmals die größte Belastung für die Patientinnen dar und schränken die Lebensqualität und die Belastbarkeit im Alltagsleben nachhaltig ein [1395, 1396]. Zur Diagnose einer tumorassoziierten Fatigue und zur Beurteilung des Grades der Ausprägung ist dem klinischen Bild entsprechend ein mehrdimensionales Vorgehen erforderlich: die Fatigue-bezogene Anamnese, die Erfassung mit Unterstützung durch validierte Fragebögen sowie die somatische Diagnostik. Seit 1998 existiert zur Diagnose der Tumor-assoziierten Fatigue ein Kriterienkatalog der amerikanischen Fatigue-Coalition, der die verschiedenen Dimensionen der Fatigue erfasst [1397]. Eine Tumor-assoziierte Fatigue gilt als angenommen, wenn mindestens 6 der 11 Kriterien zutreffen [1398]. Die Behandlungsindikation sollte nach dem Algorithmus zur Erfassung der Tumor-assoziierten Fatigue des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) gestellt werden [1399].

Eine Verbesserung der Symptome der Fatigue wird hauptsächlich durch eine individuell an das Leistungsvermögen der Patientin angepasste Bewegungstherapie erzielt. Ein Nutzen ergibt sich für Kraft- und Ausdauertraining. Dazu liegen fünf Metaanalysen und eine Cochrane Analyse vor. In die Metaanalysen wurden 16-72 Studien einbezogen. Im Hinblick auf die Reduktion der Fatigue konnte in den Metaanalysen eine moderate, signifikante Verbesserung festgestellt werden [1400-1404]. Die Cochrane-Analyse inkludierte 56 randomisierte Studien und erbrachte ebenfalls einen signifikanten Vorteil für die Bewegungstherapie im Hinblick auf die Verbesserung der Fatigue. Sowohl die

NCCN Guideline als auch die Guideline der American Society of Clinical Oncology (ASCO) empfehlen deshalb Bewegungstherapie zur Behandlung der Fatigue [893, 1399]. Darüber hinaus wurde in drei Metaanalysen zu psychosozialen und verhaltenstherapeutischen Therapieansätzen auch deren Nutzen festgestellt [1232, 1405, 1406]. Ein geringer Nutzen konnte auch für Entspannungsverfahren wie z. B. Yoga dargestellt werden [1407]. Bewegungsinterventionen können zur Verbesserung der krebsbezogenen Fatigue führen [1400, 1408]. Besonders geeignet scheinen hier Trainingsformen wie Ausdauer- als auch Krafttraining bzw. aus einer Kombination aus beidem. Die Frage nach der Trainingsfrequenz kann nicht eindeutig beantwortet werden, im Schnitt werden Intervalle von 2 – 3 mal die Woche über 8 – 12 Wochen untersucht [869, 1325, 1407, 1409-1418]. Ein wichtiger Faktor ist die Problematik, dass es immer wieder schwierig ist, die Patienten und Patientinnen in Bezug auf Bewegungsinterventionen bei der Stange zu halten. Allerdings konnten zusätzliche kognitive Interventionen hier keine eindeutigen Ergebnisse nachweisen [1411, 1415, 1417, 1419].

Aktuellere Untersuchungen aus den letzten Jahren zeigen, dass es Unterschiede über den Nutzen von körperlichem Training zur Verbesserungen der Fatigue für Patienten und Patientinnen während der primären Therapie und für sog. *cancer survivors* gibt. Eine Reihe von systematischen Übersichtsarbeiten zeigen, dass das körperliche Training nach der Chemo- bzw. Strahlentherapie effektiver ist in Bezug auf die Fatigue als während der Therapie [527, 1420-1425].

6.49.	**Evidenzbasierte Empfehlung**
Empfehlungsgrad **A**	Eine postoperative Physiotherapie zur Mobilisation des Schultergelenks soll frühzeitig beginnen.
Level of Evidence **1a**	Quellen: [887, 1366, 1426, 1427]
	Starker Konsens

Nach einem operativen Eingriff bei Brustkrebs zielt die physiotherapeutische Behandlung insbesondere darauf ab, die Beweglichkeit und Kraft in Arm und Schulter zurückzuerlangen und Bewegungseinschränkungen und Schonhaltungen nach der Brustoperation nicht entstehen zu lassen und Kontrakturen zu überwinden.

Multifaktorielle Physiotherapie und aktive Bewegungstherapie bringen positive Ergebnisse in Bezug auf die Schultermobilität und den Schmerz, wie zwei systematische Reviews zeigen.

6.50.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	(Nur) bei Lymphödemen sollte eine komplexe Entstauungstherapie (KPE) bestehend aus Hautpflege, manueller Lymphdrainage, Bewegungstherapie und Kompressionsbehandlung durchgeführt werden.
Level of Evidence **1b**	Quellen: [1367, 1428, 1429]
	Starker Konsens

Durch die Entfernung der Lymphknoten bzw. durch anschließende Bestrahlung, kann es zu Lymphödemen in den oberen Extremitäten kommen. Die Diagnose eines Lymphödems erfolgt durch eine genaue klinische Untersuchung über den „Hautfaltentest nach Stemmer“ (Abheben von Gewebe zwischen Daumen und Zeigefinger), der immer im Seitenvergleich durchgeführt wird. Mithilfe eines Maßbandes kann der Umfang der Arme im Verlauf kontrolliert werden – sinnvollerweise immer an denselben Stellen und ohne Zug auf das Maßband. Datum und Tageszeit sollten ebenfalls notiert werden, da Ödemschwankungen über den Tag bzw. je nach Jahreszeit (Sommer/Winter) auftreten. Bereits vor OP und regelmäßig danach sollen beide Arme gemessen werden. Günstige Messzeitpunkte sind z. B. die onkologischen Nachsorgetermine. Eine kombinierte Physiotherapie aus Hautpflege, manueller Lymphdrainage, Bewegungstherapie und Kompression ist hier die geeignetste Behandlungsmethode. Diese sollte allerdings nur angewendet werden, wenn wirklich ein Lymphödem besteht. Der Einsatz von Behandlungsmethoden wie beispielsweise der manuellen Lymphdrainage zur Prävention von Lymphödemen hat keinen Effekt. Das Bewegungsprogramm (z. B. zur Schultermobilisation) stellt kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Lymphödems dar, wirkt sich aber positiv auf die Mobilität und Lebensqualität aus. Die Kompression mit Bandagen scheint wirkungsvoller zu sein als die pneumatische Kompression, wobei das Kinesio-Tape eine Alternative zu den konventionellen Bandagen darstellen kann. Die hier zusammengefassten Ergebnisse finden sich in ähnlicher Form in den verschiedenen internationalen Behandlungsempfehlungen wieder.

6.51.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Chemotherapie-verursachter Polyneuropathie (CIPN) sollte der Schädigungsumfang (Symptomatik, Lokalisation) dokumentiert werden und den Betroffenen Therapieangebote (Schmerz-, Physio-, Ergotherapie) erläutert werden.
	Starker Konsens

Die Zytostatika-induzierte Polyneuropathie (CIPN) stellt sich in der modernen zytostatischen Therapie zunehmend als eine wesentliche Langzeittoxizität heraus. Die Inzidenz wird in der Literatur mit etwa 38% angegeben und ist abhängig von den eingesetzten Substanzen, der Kombination der Zytostatika und der Art der Applikation [1409]. Die CIPN manifestiert sich als sensorische Neuropathie mit Parästhesien in Händen und/oder Füßen. Die Symptome beginnen in der Regel mit distal betonten, strumpf- und handschuhförmigen Dysästhesien, Taubheitsgefühl und

Kribbelparästhesien, die mit erheblichen Schmerzsensationen und proximaler Ausbreitung einhergehen können [1410]. Da die Chemotherapie in der Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinomen zumeist ein Taxan enthält, ist mit dieser Langzeitnebenwirkung häufig zu rechnen.

Bei 80% der Patientinnen ist die Symptomatik spontan komplett reversibel, bei etwa 20% jedoch langfristig. Darüber hinaus kann sich die Symptomatik noch 2-6 Monate nach Ende der Chemotherapie verschlechtern und 40% dieser Patientinnen benötigen danach noch ca. 6-8 Monate, bis eine spürbare Verbesserung eintritt [1411]. Diagnostisch ist neben Anamneseerhebung und klinisch-neurologischer Untersuchung die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit zur Objektivierung der Symptomatik notwendig [1412, 1413]. Therapeutisch kann der neuropathische Schmerz mit dem kombinierten Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Duloxetin behandelt werden [1325]. Daher soll dem Patienten mit dieser Substanz ein Therapieversuch angeboten werden. Im Rahmen der Rehabilitation werden oft ergotherapeutische Verfahren eingesetzt, deren Wirksamkeit aber unklar sind, da keine Daten vorliegen. Für die Magnetfeldtherapie wurde in einer Phase-II-Studie positive Effekte gezeigt [1414]. Dies wurde in einer randomisierten placebokontrollierten doppelblinden Phase-III-Studie bestätigt [1415]. Andere Stimulationstherapien wie Akupunktur und Elektrostimulation zeigen ebenfalls einen gewissen Nutzen [1416, 1417]. Für die häufig in der Rehabilitation eingesetzten Stimulationsverfahren mit Raps oder Igelball liegen keine Daten zur Wirksamkeit vor. Auch eine Sport- und Bewegungstherapie kann möglicherweise die CIPN positiv beeinflussen. In einer randomisierten Studie, allerdings mit geringer Fallzahl und bei Lymphompatientinnen, konnte ein signifikante Verbesserung erzielt werden [895]. Weitere Informationen zur zytostatikainduzierten Polyneuropathie können auch der S3-Leitlinie Supportivmedizin entnommen werden [869].

Kognitive Leistungseinschränkungen

6.52.	**Evidenzbasierte Empfehlung**
Empfehlungsgrad **B**	Patientinnen sollten nach kognitiven Leistungseinschränkungen (Konzentration, Exekutivfunktionen, Kurzzeitgedächtnis) gefragt werden und bei Bedarf sollte eine weiterführende diagnostische Abklärung eingeleitet werden.
Level of Evidence **1b**	Leitlinienadaption: [870] Quellen: [296, 1254, 1255]
	Konsens

Bei der kognitiven Dysfunktion (KD) bei onkologischen Erkrankungen handelt es sich um eine kurzfristige, langfristige oder auch dauerhafte funktionelle Störung der:

- Aufmerksamkeit
- Konzentrationsfähigkeit
- Denkprozesse
- Gedächtnisleistung (insbesondere Kurzzeitgedächtnis)
- Lernfähigkeit

- Fähigkeit, komplexe Aufgaben auszuführen

Die Begrifflichkeit der KD geht zurück bis in die 80er-Jahre und wurde erstmals bei Patientinnen mit Tumoren des zentralnervösen Systems und bei pädiatrischen Tumoren beschrieben. Erst in den 90er-Jahren wurde dieser klinischen Symptomatik wissenschaftliche Aufmerksamkeit gewidmet und als eigenständige funktionelle Störung wahrgenommen [1418]. Abhängig von der untersuchten Tumorerkrankung schwankt die Prävalenz der KD zwischen 12% – 68% [1419, 1430]. Nach subjektiven Angaben der Patientinnen kann sich diese Zahl 6 Monate nach Chemotherapie bis auf 80% erhöhen [1420]. Eine KD nach onkologischer Therapie wird bis zu 20 Jahre nach der Krebstherapie von den Patientinnen beschrieben [527]. Allerdings handelt es sich bei diesen Studien meist um kleine inhomogene Kollektive ohne Kontrollgruppen [1421].

Pathophysiologisch handelt es sich bei der KD am ehesten um ein multifaktorielles Geschehen. Neben der eigentlichen Tumorerkrankung spielen genetische Bedingungen und die Antitumortherapie eine wesentliche Rolle. Das Zusammenspiel dieser drei Komponenten macht letztendlich den Schweregrad der kognitiven Dysfunktion aus. Insbesondere die medikamentöse Tumortherapie geht mit entzündlichen Prozessen und Sekundärveränderungen wie z. B. Gefäßschäden, hormonellen und metabolischen Veränderungen einher [1422]. Auf der anderen Seite zeigte die weltweit größte Multizenterstudie mit 477 Patientinnen mit frühem oder lokal fortgeschrittenem Brustkrebs, dass die Verabreichung einer Chemotherapie keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung einer KD hat. Vielmehr gehen die Symptome einer latenten Depression mit signifikant erhöhten Raten an kognitiven Dysfunktionen einher [1438].

Die therapie- oder tumorassoziierte KD sollte von einer eventuell vorbestehenden demenziellen Hirnleistungsstörung abgegrenzt werden. Dies kann mittels einer gezielten Erhebung der Eigen- und/oder der Fremdanamnese erreicht werden. Ist dies nicht ausreichend, kann der Demenztest DemTect eingesetzt werden [1423].

Eine systematische Diagnostik der KD ist nicht standardisiert und ein Goldstandard existiert bisher nicht. Neuropsychologische Testbatterien haben in der klinischen Routine keine breite Anwendung gefunden, da sie mit einem hohen Personal- und Zeitaufwand verbunden sind (2–3 Stunden pro Patientin, Ausführung durch psychologischen Psychotherapeut). Diese kommen daher nur infrage, wenn eine KD im Einzelfall weiterführend untersucht werden muss und sich daraus Konsequenzen z. B. für die sozialmedizinische Beurteilung ergeben. Sollte dies der Fall sein, sollte eine Testbatterie gewählt werden, die die Qualitäten Aufmerksamkeit, Reaktionszeit, Gedächtnis und Exekutivfunktionen beinhaltet [1431]. Zur vereinfachten Diagnostik der KD bei onkologischen Patientinnen können insbesondere der d2-Test, der CogPack®- oder auch der NeuroCog FX®-Test verwendet werden [1425]. Letztgenannter computergestützter Test beinhaltet alle Qualitäten einer neuropsychologischen Testbatterie und ist bei Patientinnen mit Brustkrebs validiert [siehe oben]. Ein ebenfalls zeitlich überschaubares psychometrisches Testverfahren ist der Syndrom-Kurztest nach Erzigkeit (SKT), der die Qualitäten Gedächtnisleistung und Aufmerksamkeit prüft [1424]. Die in der Geriatrie und in der Demenzdiagnostik gebräuchlichen Verfahren des DemTect- oder Mini-Mental-Tests bieten sich für die Diagnostik der KD bei onkologischen Patientinnen nicht an. Die Einteilung in drei Schweregrade kann nach der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE Version 4.0) des National Cancer Institute (NCI) erfolgen [1270].

Effektive medikamentöse Behandlungen für die KD gibt es nicht. Die Daten zum Einsatz von Modafinil sind inkonstant. Daher kann der Einsatz außerhalb von Studien derzeit nicht empfohlen werden [296]. Hinweise für den Nutzen eines computergestützten

Konzentrations- und Gedächtnistrainings liegen aus einer Phase-II - und drei randomisierten Phase-III-Studien vor [296, 1254, 1255, 1432]. Für den Nutzen verhaltenstherapeutischer Ansätze liegen positive Daten aus einer Fallkontrollstudie vor [1433]. Für die Sport- und Bewegungstherapie finden sich derzeit drei randomisierte Studien mit überwiegendem Anteil an Patientinnen mit Mammakarzinom. Während eine Studie Walking und Konditionstraining untersuchte [1434], prüften zwei weitere Studien den Einsatz von Yoga [1435, 1436]. Alle drei Studien fanden eine signifikante Verbesserung der kognitiven Funktion. Einschränkend ist allerdings, dass es sich um ein heterogenes Therapieprogramm über unterschiedliche Therapiezeiträume handelte [870].

Daher sollten Patientinnen mit moderater und schwerer KD nach der Einteilung der NCI-CTCAE eine Behandlung mittels computergestützten Trainingsprogrammen in Kombination mit psychotherapeutischen Interventionen, Bewegungstherapie und Yoga angeboten werden.

Der Antrag auf Durchführung einer onkologischen Rehabilitation wird in der Regel bei der gesetzlichen Kranken- oder Rentenversicherung gestellt. Die gesetzliche Krankenversicherung trägt die Kosten für ihre Versicherten (§ 40 SGB V). Die Rentenversicherungsträger erbringen onkologischen Rehabilitationsleistungen für ihre Versicherten (nach § 15 SGB VI) sowie für Versicherte, Bezieher einer Rente und deren Angehörige (§ 31 Abs. 1 Nr. 3 SGB VI). Direkt nach Abschluss der Primärtherapie erfolgt die Antragstellung über den Sozialdienst der zuletzt behandelnden Klinik, ansonsten über den behandelnden Arzt. Eine Wiederholung der medizinischen Rehabilitation ist dann möglich, wenn durch die Erkrankung selbst bzw. die Tumortherapie gravierende Funktionsstörungen fortbestehen.

Nach Durchführung der onkologischen Rehabilitation (siehe oben) erfolgt eine sozialmedizinische Beurteilung des Rehabilitanden. Dabei wird anhand fortbestehender Funktionsdefizite und vorhandener Ressourcen eingeschätzt, welche Einschränkungen bzw. Möglichkeiten der Teilhabe am gesellschaftlichen Leben/am Erwerbsleben sich für die betroffene Person ergeben und durch welche Maßnahmen Einschränkungen ggf. entgegengewirkt werden kann. Auf der Grundlage sozialmedizinischer Beurteilungen werden oft weitere Leistungsentscheidungen durch die Sozialleistungsträger getroffen und Leistungen erbracht. Das können z. B. Hilfen zur beruflichen Förderung, unterhaltssichernde Maßnahmen (Erwerbsminderungsrenten) oder auch Maßnahmen der Sekundär- und Tertiärprävention sein.

6.6. Komplementäre Medizin

6.53.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Alle Patientinnen sollten befragt werden, ob sie komplementäre und/oder alternative Therapien in Anspruch nehmen. Patientinnen, die solche Verfahren einsetzen, sollen auf mögliche Risiken und ggf. auf Interaktionen mit Standardtherapien hingewiesen werden.
	Starker Konsens

Es ist wichtig zu wissen, dass es bislang keine allseits anerkannte Definition der komplementären und alternativen Medizin in der Onkologie gibt. Meist wird sie der sogenannten Schulmedizin gegenübergestellt, ohne dass eine klare Grenzziehung möglich ist.

Die komplementäre Medizin unterliegt in ihrer Bewertung den Grundprinzipien der evidenzbasierten Therapie. Sie wird additiv zur klinischen Standardtherapie eingesetzt [1437]. Dagegen werden alternative Therapiemethoden als angeblicher Ersatz einer evidenzbasierten Therapie angeboten. Die hierbei entstehende Therapiekonkurrenz stellt die größte Gefahr der alternativen Therapie dar.

Die Einbindung komplementärer Maßnahmen zur Unterstützung der evidenzbasierten Therapie wird auch als „integrative Onkologie“ bezeichnet [1438].

Mammakarzinompatientinnen scheinen nach Literaturangaben in 50–90% komplementäre Therapieverfahren zu nutzen [1439-1442].

Die ärztliche Beratung zum Thema Komplementärmedizin kann die Patientin

- in dem Gefühl der Selbstverantwortung und -kontrolle stärken,
- vor unseriösen Angeboten schützen,
- vor Schaden durch Nebenwirkungen oder Interaktionen schützen,
- ermutigen, Eigeninitiative zu entwickeln (z. B. Bewegung, Ernährung).

Ein Risiko komplementärer Therapien besteht darin, dass Patientinnen und Therapeuten der Wirksamkeit dieser komplementären Maßnahmen so viel Vertrauen schenken, dass sie zugunsten dieser Maßnahmen die konventionelle Mammakarzinom-Therapie aufgeben. Dann handelt es sich um alternative Verfahren, diese sollen nicht durchgeführt werden aufgrund der offensichtlichen Risiken für die Gesundheit der Patientin.

Die besondere Problematik in der Evidenzbeurteilung komplementärer Verfahren liegt in deren häufig weniger gut definierten Wirkspektren, komplexen Wirkmechanismen und Interaktionsmöglichkeiten sowie dem Mangel an konventionell durchgeführten Heilmittelstudien, die klare Hinweise auf Wirksamkeit und Nutzen-Risiko-Relation ergeben.

Im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie werden in einem eigenen S3-Leitlinien-Prozess zukünftig Komplementär- und Alternativmedizinische Verfahren in der Onkologie bewertet (http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Projekte.6.0.html).

Um die bestehende Evidenz zum jetzigen Zeitpunkt besser beschreiben zu können, werden im Leitlinienreport Evidenztabellen einer amerikanischen Arbeitsgruppe [1443] aufgeführt, die Studien zur Wirksamkeit von komplementärmedizinischen Verfahren bei Patientinnen mit Mammakarzinom zusammengestellt haben.

Die folgende Tabelle 19 gibt einen Überblick über die häufigsten von Patienten mit Mammakarzinom eingesetzten komplementären Methoden und Substanzen und die mögliche Interaktionen. Diese Interaktionen können die Wirkung einer bestehenden Mammakarzinom-Therapie sowohl abschwächend als auch verstärkend (Toxizität) beeinflussen. Auf einige der aufgeführten Methoden und Substanzen wird in weiteren Unterkapiteln eingegangen.

Tabelle 19: Einsatz komplementärer Methoden - beobachtete Nebenwirkungen - mögliche Interaktionen

Substanz/ Methode	Propagierter Einsatz	Nebenwirkungen	Interaktionen
Betacarotin	Rezidivprävention, Verbesserung der Verträglichkeit der Chemotherapie	bei Rauchern erhöhte Tumorinzidenz	als Antioxidans mögliche Abschwächung von Chemo- und Strahlentherapie
Vitamin C	Rezidivprävention, Verbesserung der Verträglichkeit der Chemotherapie	in hoher Dosierung Nierenschädigungen möglich	als Antioxidans mögliche Abschwächung von Chemo- und Strahlentherapie
Hochdosiertes Vitamin C (Infusionen)	Antitumorale Wirkung	Vitamin C kann Tumorwachstum in vitro fördern.	als Antioxidans mögliche Abschwächung von Chemo- und Strahlentherapie
Vitamin D	Prävention der Osteoporose Verbesserung der Prognose	bei nomaler Dosierung nicht bekannt	nicht bekannt generell schlechtere Prognose bei niedrigen Serumwerten
Vitamin E	Rezidivprävention, Verbesserung der Verträglichkeit der Chemotherapie, Verminderung von Menopausen-beschwerden	nicht bekannt	In-vitro-Daten mit Hinweisen auf Abschwächung der Wirkung von Tamoxifen

Substanz/ Methode	Propagierter Einsatz	Nebenwirkungen	Interaktionen
Selen	Rezidivprävention, Verbesserung der Verträglichkeit der Chemotherapie	kurzfristig auch hoch dosierter Einsatz ohne Nebenwirkungen, langfristige Gaben nur unter Spiegelkontrolle	keine Hinweise auf eine Abschwächung der Wirkung antitumoraler Therapien in präklinischen wie klinischen Daten
Zink	Rezidivprävention, Verbesserung der Verträglichkeit der Chemotherapie	Zink ist in vitro wichtig für das Tumorzellwachstum, eine Promotion des Tumorwachstums ist nicht auszuschliessen.	Nicht bekannt
Curcumin	antitumorale Wirkung	Ab 8 g/d vermehrt gastrointestinale Beschwerden	in vitro vereinzelt Hinweise auf antagonistische Wirkungen zur Chemotherapie
EGCG (Grüner Tee)	antitumorale Wirkung, Rezidivprävention	in hoher Dosierung koffeinartige Nebenwirkungen	In-vitro-Daten sprechen überwiegend für Synergien
Omega-3-Fettsäuren	Wirkung gegen Kachexie	Keine	Keine
Enzyme	Rezidivprävention, Verbesserung der Verträglichkeit der Chemotherapie	selten Oberbauchbeschwerden	Keine
Misteltherapie	antitumorale Wirkung, Rezidivprävention, Verbesserung der Verträglichkeit der Chemotherapie	Allergien, in vitro in 2 Arbeiten Hinweise auf verstärktes Tumorwachstum	Es ist unklar, ob es im Rahmen der Immunstimulation zu einem erhöhten Risiko für Überempfindlichkeits-reaktionen auf antitumorale Medikamente kommen kann.

Substanz/ Methode	Propagierter Einsatz	Nebenwirkungen	Interaktionen
Thymusthera pie	antitumorale Wirkung, Rezidivprävention, Verbesserung der Verträglichkeit der Chemotherapie	nicht bekannt	nicht bekannt, Verstärkung von immunologischen Reaktionen möglich
Heilpilze	antitumorale Wirkung, Synergie mit der Chemotherapie, Verbesserung der Verträglichkeit der Chemotherapie	nicht bekannt	nicht bekannt, Verstärkung von immunologischen Reaktionen möglich
Immunstimul anzien (Organopepti de, komplexe Polysaccharid e)	antitumorale Wirkung, Synergie mit der Chemotherapie, Verbesserung der Verträglichkeit der Chemotherapie	nicht bekannt	Nicht bekannt, Verstärkung von immunologischen Reaktionen möglich
Kräuter der TCM	antitumorale Wirkung, Synergie mit der Chemotherapie, Verbesserung der Verträglichkeit der Chemotherapie	nicht bekannt, unzureichende Datenlage	nicht bekannt, unzureichende Datenlage
Akupunktur/ Akupressur	Verbesserung von Nebenwirkungen (Übelkeit, Schmerzen, Hitzewallungen)	in einer Studie Nachweis eines Östradiolanstiegs bei menopausalen Nicht-Tumor-Patientinnen – bestätigende Daten fehlen	nicht bekannt
Homöopathie	Verminderung der Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität	keine	höher potenzierte Präparate können keine Interaktionen haben, diese sind bei Urtinkturen und Niedrigpotenzen nicht auszuschließen

Substanz/ Methode	Propagierter Einsatz	Nebenwirkungen	Interaktionen
Sojaextrakt	Verminderung von Hitzewallungen	in vitro und in vivo widersprüchliche Daten – Mammakarzinomwachstum in einer Reihe von Studien nachgewiesen	Wirkungsabschwächung einer antihormonellen Therapie in vitro und in vivo
Traubensilberkerze	Verminderung von Hitzewallungen	nicht bekannt	nicht bekannt

6.6.1. Diagnostik

6.54.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die im Rahmen von komplementären und alternativen Therapiekonzepten angebotenen diagnostischen Maßnahmen, die auf wissenschaftlich nicht belegten Konzepten und/oder falschen Interpretationen von Zusammenhängen der Körperfunktionen basieren, sollen nicht empfohlen werden.
	Starker Konsens

Einige im Rahmen von komplementären oder alternativen Therapiekonzepten angebotene diagnostischenMaßnahmen wie z. B. Irisdiagnostik, Dunkelfeldmikroskopie, Bioresonanz, sogenannte Allergiediagnostik etc. basieren auf wissenschaftlich nicht belegten Konzepten und/oder falschen Interpretationen von Zusammenhängen der Körperfunktionen und sollen somit nicht empfohlen werden.

6.6.2. Komplementärmedizinische Verfahren bei Ängsten/ Angststörungen/Depression

Hinsichtlich einiger komplementärmedizinischer Ansätze zur Therapie von Angststörungen wird auf die S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten (siehe http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Psychoonkologie.59.0.html) verwiesen.

Dort wird zu folgenden Interventionen Stellung genommen:

- Yoga/ Massagen
- Künstlerische Therapien
- Musiktherapien
- Entspannungsverfahren und Imaginative Verfahren

Die dortigen Empfehlungen gelten auch für Patientinnen mit Brustkrebs.

Darüber hinaus wird für Patientinnen mit Angststörungen oder Depression auf die entsprechenden S3-Leitlinien verwiesen:

- Angststörungen: http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/051-028.html
- Depression: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression/

In der Übersicht von Greenlee et al. 2014 [1443] wurde eine randomisierte Studie mit 302 Probandinnen [1444] identifiziert, bei der eine Akupunkturtherapie im Vergleich zur Standardtherapie (keine Scheinakupunktur) eine Reduzierung von Angststörungen (HADS [Skala von 0-21]: -1.83 Pkt, 95% KI -2.69 -0.97) zeigte.

6.6.3. Komplementärmedizinische Verfahren bei Fatigue

Hinsichtlich der Therapie des Fatigue-Syndroms mittels Bewegungstherapie bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom wird auf das Kapitel zu beeinflussbaren Lebensstilfaktoren (Kapitel 4.7.7) und zur Rehabilitation (Kapitel 6.5) sowie auf die S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten verwiesen (siehe http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Psychoonkologie.59.0.html).

In der Übersicht von Greenlee et al. 2014 [1443] sind zu den folgenden Interventionen randomisierte Studien mit Brustkrebspatientinnen und teilweise positiven Effekten identifiziert worden:

- Hypnose [1445] und Ginseng [1446] während der Therapie
- Akupunktur [1447] und Yoga [1448] nach der Therapie

Zu Acetyl-L-Carnitin [1449] und Guarana [1450] wurden ebenfalls Studien identifiziert, die jedoch keine positiven Effekte bzgl. der Fatigue zeigten.

6.6.4. Komplementärmedizinische Verfahren zur Prophylaxe von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen

Zur komplementären Anwendung von verschiedenen Verfahren wie Akupunktur, Akupressur, Entspannungstechniken, Massagen oder Ingwer zur Prophylaxe von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen wird im Kapitel Supportivtherapie (Kapitel 6.3) bzw. in der entsprechenden S3-Leitlinie zur Supportiven Therapie bei onkologischen Patientinnen Stellung genommen.

Eine weitere Übersicht der hierzu verfügbaren Studien mit Mammakarzinompatientinnen bietet das Review von Greenlee et al. 2014 [1443].

6.6.5. Komplementärmedizinische Verfahren zur Prophylaxe & Behandlung von oraler Mucositis

Zu komplementärmedizinischen Verfahren/Ansätzen zur Therapie oder Prophylaxe der oralen Mucositis nimmt die S3-Leitlinie zur Supportiven Therapie bei onkologischen Patientinnen Stellung.

6.6.6. Komplementärmedizinische Verfahren zur Behandlung von akuten radiogenen Hautreaktionen

Die S3-Leitlinie zur Supportiven Therapie bei onkologischen Patientinnen nimmt zu komplementärmedizinischen Verfahren zur Vorbeugung und Therapie von akuten radiogenen Hautreaktionen Stellung.

6.6.7. Nahrungsergänzungsmittel

6.55.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Während einer Chemo-, Hormon- oder Strahlentherapie sollten Nahrungsergänzungsmittel (Mikronährstoffe), wie zum Beispiel Vitamine und Spurenelemente, möglichst über die natürliche Ernährung und entsprechend des physiologischen Bedarfs zugeführt werden. Nachgewiesene Mangelzustände sollen ausgeglichen werden.
	Starker Konsens

Nahrungsergänzungsmittel sind Präparate aus Vitaminen und Spurenelementen, Aminosäuren, Fettsäuren und sekundäre Pflanzenstoffe, die zum Teil als Einzelsubstanzen oder aber überwiegend als Kombinationspräparate angeboten werden. Die Zusammensetzung variiert stark, nur einige wenige Präparate sind am tatsächlichen physiologischen Bedarf orientiert.

Der Einsatz von Antioxidanzien kann die Wirkung von zeitgleich verabreichter Chemo- und/oder Strahlentherapie beinträchtigen [1451, 1452]. Hierzu gehören Vitamin C, E und Betacarotin. Folsäure kann die Wirkung insbesondere von 5-Fluorouracil beeinflussen. Bisher gibt es nur wenige klinische Studien, die mit ausreichender Patientenzahl die Nebenwirkungen und die Wirkungen der Antioxidanzien eindeutig charakterisieren konnten, sodass man mit Empfehlungen zu einer solchen Therapie eher zurückhaltend sein sollte.

Vitamin D schützt vor der Entwicklung einer Osteoporose und sollte deshalb rechtzeitig prophylaktisch eingesetzt werden. Zu den Patientinnen mit erhöhtem Risiko für eine Osteopenie bzw. Osteoporose gehören u. a. Patientinnen unter Aromatasehemmertherapie, junge Patientinnen, die durch eine Chemotherapie postmenopausal wurden, Patientinnen, die langfristig oder wiederholt Kortikoide eingenommen haben bzw. einnehmen müssen, oder immobilisierte Patientinnen. Hier sei auf die Empfehlungen des Dachverbandes Osteologie DVO e.V. hingewiesen.

Vitamin E wurde gelegentlich schon prophylaktisch zum Schutz vor der Entwicklung einer Neurotoxizität unter Cisplatin- und Taxoltherapie eingesetzt.

Da bisher keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und zum Einfluss auf das Überleben vorliegen, ist der Einsatz von Vitamin E außerhalb von Studien nicht empfehlenswert [1453]. Darüber hinaus bestehen biologisch offenbar Wirkunterschiede zwischen den verschiedenen Vitamin-Isomeren und Formen. So könnte insbesondere alpha-Tocopherol unter bestimmten Bedingungen eine pro-karzinogene Wirkung innewohnen (Prostatakarzinom) [1454].

Die bisher publizierten klinischen Studien zur Gabe von Selen wurden in einem Review der Cochrane Collaboration (Cochrane: Dennert et al. 2006 [1455]) dargestellt. Während Mangelzustände ausgeglichen werden sollten, zeigen die Daten keine ausreichende Evidenz für den generellen supportiven Einsatz von Selen (Cochrane: Dennert et al. 2006 [1455]). Aussagekräftige Studien speziell zum Einsatz von Selen beim Mammakarzinom liegen nicht vor. Langfristige Selengaben sollten nur unter konsekutiver Serumspiegelkontrolle erfolgen. Überdosierungen müssen vermieden werden. Ein Cochrane-Review von 2014 ergab keine konsistenten Daten zur Krebsprävention durch Seleneinnahme [1456].

Für eine Reihe von sekundären Pflanzenstoffen wie zum Beispiel Curcumin, Quercetin, EGCG liegen experimentelle präklinische Daten vor, die auf eine antitumorale Wirkung dieser Substanzen hindeuten. Diese Daten rechtfertigen aber keinesfalls einen Einsatz dieser Stoffe außerhalb von klinischen Studien. Da über Interaktionen von diesen pflanzlichen Stoffen mit der klinischen Standardtherapie bisher wenig bekannt ist, sollte deren paralleler Einsatz vermieden werden. Generell haben Naturstoffe ein beachtliches Interferenz-Potenzial. Die Aufnahme von sekundären Pflanzenstoffen über eine gesunde obst- und gemüsereiche Ernährung ist wünschenswert [1457].

6.6.8. Misteltherapie

6.56.	Konsensbasiertes Statement
EK	Eine Misteltherapie verlängert das Überleben von Patientinnen mit Mammakarzinom nicht, eine Verbesserung der Lebensqualität ist nach derzeitiger Datenlage fraglich.
	Starker Konsens

Sowohl die Cochrane-Analyse von Horneber et al. (2008) [1437] als auch das systematische Review von Ernst et al. 2003 [1458] kommen zu der Schlussfolgerung, dass die meisten der bisher veröffentlichten Studien zur Misteltherapie nicht von ausreichender Qualität sind. Methodisch belastbare Studien zeigen keinen Effekt der Misteltherapie auf relevante Endpunkte wie Überleben. Ein Review zur Lebensqualität [1459] zeigt Hinweise zur Steigerung der Lebensqualität unter Misteltherapie auf, die Daten basieren jedoch auf Studien von deutlich geringerer Qualität.

6.6.9. Traditionelle Chinesische Medizin (TCM)

6.6.9.1. Therapie mit pflanzlichen Präparaten

Zum Einsatz von Pflanzenmischungen gemäß der Traditionellen Chinesischen Medizin ergeben sich Hinweise auf positive Effekte bezüglich Lebensqualität und einzelnen Immunfunktionen. Zwar weisen zwei Cochrane-Reviews positive Effekte für diese Therapie bezüglich der Lebensqualität nach (Cochrane: Taixiang et al. 2005 [1460]; Cochrane: Zhang et al. 2007 [1461]), allerdings wurde nach Erstellen der Reviews bekannt, dass randomisierte klinische Studien aus China in größerem Umfang die international anerkannten Kriterien der Randomisierung nicht erfüllen konnten. Zudem liegen kaum Informationen zu Interaktionen und Nebenwirkungen vor. Es gibt eine Reihe von Berichten zu Verunreinigungen (Schwermetalle, Pestizide, Kortikoide und Coumarine) mit zum Teil tödlichen Folgen. Einige Präparate enthalten Phytoöstrogene, die bei Patientinnen mit hormonabhängigen Mammakarzinomen nicht unkritisch eingesetzt werden sollten.

Grüner Tee

Eine Metaanalyse zu epidemiologischen Studien deutet darauf hin, dass grüner Tee das Erkrankungsrisiko verringern könnte [1462]. Ebenso ergab eine Metaanalyse, die zwei nichtrandomisierte Studien (n=123, n=133) berücksichtigte, ein geringeres Rezidivrisiko bei gesteigertem Konsum von grünem Tee [1457]. Ein systematisches Review fand mögliche positive Interaktionen zwischen grünem Tee und Tamoxifen und keine negative Interaktionen zwischen grünem Tee und Aromatasehemmern oder Fulvestrant [1463]. Damit scheint grüner Tee ein interessanter Ansatz zur Rezidivprophylaxe bei

Brustkrebs zu sein, zumal problematische Nebenwirkungen oder Interaktionen nicht bekannt sind.

Aufgrund des Verzerrungspotenzials der bisherigen Studien zur Rezidivprophylaxe (retrospektive Beobachtungstudien, überwiegend asiatische Kollektive, teilweise nicht adjustiert auf bekannte Confounder (z. B. Rauchen)) sind weitere (prospektive) Studien nötig, bis eindeutige Empfehlungen gegeben werden können.

Sojaprodukte

Da Soja Phytoöstrogene enthält, die ggf. mit Tamoxifen interagieren könnten, könnte Soja für von Brustkrebs betroffene Frauen ein gesundes oder ein schädliches Nahrungsmittel sein. Entsprechend wird Soja kontrovers diskutiert.

Zwei Metaanalysen untersuchten die Auswirkungen von Soja. Bei diesen wurden 9514 bzw. 11206 Patienten aus Beobachtungsstudien eingeschlossen [1464, 1465]. In der Analyse von Nechuta et al. (2012) konnte auf der Grundlage von drei Kohorten ein signifikant reduziertes Rezidivrisiko (HR: 0.75; 95 % CI: 0.61, 0.92) gefunden werden. Chi et al. (2013) fanden auf der Grundlage von 5 Kohorten ein besseres Gesamtüberleben, insbesondere bei ER-negativen, ER+/PR+ und postmenopausalen Patientinnen. Unklar bleibt, ob dies besonders, oder auch ausschließlich, für Asiatinnen gültig ist. Da die zugrunde liegenden Studien Beobachtungsstudien sind, bei denen sich die verglichenen Populationen bzgl. sozidemographischer Parameter (Ethnie, Bildungsgrad, Alter) unterscheiden und bzgl. bekannter Confounder (z. B. Rauchen) keine Daten vorliegen, sind diese Ergebnisse kein Beleg für den Effekt von Sojaprodukten bei Frauen nach therapiertem Brustkrebs. Auch hierzu sind weitere (prospektive) Studien nötig, bis eindeutige Empfehlungen gegeben werden können.

Cimicifuga (Traubensilberkerze)

Nach präklinischen und klinischen Daten ist Cimicifuga kein Phytoöstrogen, sondern hat einen SERM-ähnlichen Mechanismus. Ein Einsatz beim Mammakarzinom erscheint deshalb möglich [1466-1473]. Es existieren bisher nur zwei Studien zur Verminderung von Hormonentzugserscheinungen bei Patientinnen mit Mammakarzinom unter einer antihormonellen Therapie. Hier ergab sich eine Verbesserung der Symptomatik mit nur mäßiger Effektstärke [1443, 1474, 1475].

Homöopathie

Ein therapeutischer Nutzen - der Homöopathie - hinsichtlich Verbesserung des progressionsfreien oder Gesamtüberlebens ist beim Mammakarzinom nicht belegt.

6.57.	Konsensbasiertes Statement
EK	Es gibt keinen Anhalt für eine Verbesserung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens beim Mammakarzinom durch die Anwendung von Homöopathica.
	Starker Konsens

6.6.10. Meditation und Mindfulness-based stress reduction

Die Begriffe Meditation, „mindfulness based meditation“, sowie „mindfulness based stress reduction“ umfassen unterschiedliche Therapieansätze. Gemeinsam ist ihnen der Versuch, die (Selbst-)Achtsamkeit der Patientin zu erhöhen und damit einen besseren Umgang mit der Krankheitssituation zu erreichen.

Für die Bewertung solcher Therapien wird auf die S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten verwiesen.

In der Übersicht von Greenlee et al. 2014 [1443] wurden mehrere Studien mit Brustkrebspatientinnen identifiziert, die eine Verbesserung der Lebensqualität durch Meditation zeigen. Meist werden als Meditationsprogramm die sogenannte MBSR, mindfulness based stress reduction oder achtsamkeitsbasierte Stressreduktion, angewendet. Crane-Okada et al. (2012) [1476] und Nidich et al. (2009) [1248] zeigten in zwei randomisiert-kontrollierten Studien mit weniger als 50 bzw. 150 Probanden eine Verbesserung der Lebensqualität bei älteren Brustkrebspatientinnen durch Meditationsprogramme. In zwei randomisiert-kontrollierten Studien von Henderson et al. (2012 bzw. 2013) [1477, 1478] mit jeweils unter 200 Probanden profitierten Brustkrebspatientinnen in frühen Stadien zwischen 20 und 65 Jahren bezüglich der Lebensqualität. Nach 24 Monaten konnte kein signifikanter Vorteil mehr nachgewiesen werden. Auch bei Patientinnen, die während des Programms eine strahlentherapeutische Behandlung erhielten, konnte ein positiver Effekt nachgewiesen werden. Eine randomisiert-kontrollierte Studie mit über 200 Probanden [1479] zeigte die Wirksamkeit von MBSR nach OP, Chemo- und Strahlentherapie bis 12 Wochen nach der Intervention. Insgesamt sind die kleinen Fallzahlen und die kurze Nachbeobachtungsdauer zu beachten, Langzeiteffekte konnten bisher noch nicht gezeigt werden.

6.6.11. Komplementärmedizinische Verfahren zur Behandlung von Schlafstörungen bei Mammakarzinompatientinnen

Zu Schlafstörungen/nicht-erholsamer Schlaf wird voraussichtlich im Oktober 2017 eine aktualisierte S3-Leitlinie vorliegen. Diese adressiert auch komplementärmedizinische Ansätze: http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/ll/063-003.html

6.58.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Stress-Management-Techniken können für die Behandlung von Schlafstörungen in Betracht gezogen werden.
	Starker Konsens

Die randomisierten Studien von Garssen et al. (2013) [1480] und Andersen (2012) [1481] mit kleiner Fallzahl können einen signifikanten Effekt auf Verbesserung von Müdigkeit und Schlafqualität durch psychologische Kurzintervention und MBSR nachweisen. Jedoch halten die Effekte nur kurz im Akutfall an. Es konnten keine Langzeiteffekte beobachtet werden.

Leichtes Yoga

Studien mit Patientinnen mit Mammakarzinom und Schlafstörungen wurden in der Übersicht von Greenlee et al. 2014 [1443] zu leichtem Yoga identifiziert [1448, 1482-1484].

Zwei Studien aus 2010 und 2012 mit sehr kleinen Fallzahlen n < 100 zeigten eine Verbesserung der Lebensqualität und der Vitalität von Brustkrebspatientinnen durch verschiedene Yoga-Programme. Die Studie von Danhauer et al. [1483] ist auf Grund der kleinen Fallzahl nicht gewichtig zu bewerten. Hervorzuheben ist dagegen die Arbeit von Mustian et al. (2013) [1484] mit n=410. Ein vierwöchiger Yogakurs mit zwei Einheiten pro Woche, bestehend aus Pranayama, Hatha Yoga, Asanas und Meditation, zeigte einen positiven signifikanten Einfluss auf Schlafstörungen. Generell ist zu beachten, dass die Studien mit unterschiedlichen Yoga-Programmen, d.h. verschiedener Technik und Dauer, arbeiteten.

6.6.12. Komplementärmedizinische Verfahren zur Behandlung von Schmerzen bei Mammakarzinompatientinnen

Die Therapie von Tumorschmerzen wird in der S3-Leitlinie zur Palliativmedizin adressiert:

In der Übersicht von Greenlee et al. 2014 [1443] wurden zu den folgenden komplementärmedizinischen Interventionen Studien mit Mammakarzinompatientinnen identifiziert:

- Massagen/heilende Berührung [1485]: Eine randomisierte Arbeit aus 2003 mit 230 Teilnehmern, die therapeutische Massagen erhielten, konnte unter anderem eine Verringerung von Schmerzen zeigen.
- Emotion And Symptom-focused Engagement (EASE)-Intervention [1486]: Eine größere Arbeit (n=292) untersuchte den Einfluss einer telefonischen Intervention/Gespräch mit Verhaltensregeln durch eine onkologisch geschulte Pflegekraft bei Patienten unter Chemotherapie. Hinsichtlich des sekundären Endpunkts „Schmerzen“ ergaben sich ebenso wenig Belege für einen Nutzen des Programms wie für die primären Endpunkte Fatigue, Schlafqualität und Funktionsstatus.
- Musiktherapie zur Reduktion von Schmerzen, die in Zusammenhang mit einer Operation stehen [1487, 1488]: Zwei randomisierte Studien mit kleiner Fallzahl (n=120, n=30) aus 2011 untersuchten den Einfluss von Musik auf postoperative Schmerzen nach Mastektomie und konnten im Vergleich zu den Kontroll-Gruppen geringere Schmerzen in der Musik-Interventionsgruppe zeigen. Zu musiktherapeutischen Interventionen bei Krebspatienten allgemein liegt auch ein Cochrane-Review vor. Hier wurde in insgesamt 7 Studien (n=528) eine deutliche Reduktion von Schmerzen ermittelt (SMD: -0.91, 95% CI -1.46 to -0.36) bei allerdings als gering [1256] eingeschätzter Qualität der Evidenz.
- Trainingsprogramme zur Linderung von Schmerzen, die mit einer Mammaoperation in Zusammenhang stehen [1489]: In zwei kleinen randomisierten Studien (n=66, n=44) zeigten sich nach einer 8-wöchigen Wassersport-Intervention bzw. nach einem 8-wöchigem multidimensionalem Programm deutliche Verbesserungen bei Nacken- und Schulterschmerzen.
- Hypnose zur Linderung von Beschwerden, die in Zusammenhang mit einer Operation stehen [1490, 1491]: Zwei Arbeiten von Montgomery et al. aus 2002 und 2007 zeigten, dass Patientinnen, die vor einer Mamma-PE eine kurze Hypnose erhielten, weniger Propofol und Lidocain-Verbrauch hatten sowie eine geringere Schmerzintensität, weniger Übelkeit und Müdigkeit postoperativ angaben.

- Akupunktur oder Elekroakupunktur zur kurzfristigen Behandlung von Aromatasehemmer-assoziierten muskuloskelettalen Beschwerden: In zwei kleinen randomisierten Studien [889, 1492] (n=21, n=38) ergaben sich Hinweise auf einen positiven Effekt einer Akupunktur-Behandlung auf Aromatasehemmer-bedingte muskuloskelettale Schmerzen. In einer weiteren Studie (n=47) [1493] konnten keine Vorteile im Vergleich zu einer Scheinakupunktur ermittelt werden.

Wie auch für die Akupunktur [1494, 1495] existieren nur Studien mit kleinen Fallzahlen zum Einfluss der Elektroakupunktur auf Aromatasehemmer-assoziierte Schmerzen. Eine Verbesserung der Schmerzen wurde in einer der Studien (n=67) beobachtet [1495]. Hier wurde allerdings mit einer Wartelisten-Gruppe verglichen und nicht mit Scheinakupunktur.

6.6.13. Komplementärmedizinische Ansätze zur Therapie der Taxan-induzierten Neuropathie

6.59.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Acetyl-l-Carnitin soll aufgrund der Gefahr einer Schädigung nicht für die Prävention von Taxan-induzierter Neuropathie empfohlen werden.
	Starker Konsens

6.60.	Konsensbasiertes Statement
EK	Für die Beurteilung der Wirksamkeit von Vitamin E oder Omega 3 Fettsäuren gibt es keine ausreichende Datenbasis.
	Starker Konsens

Kleinere Studien von Ghoreishi et al. 2012 [1496] (n=69) und Argyriou et al. 2006 [1453] (n=37) ergaben Hinweise für eine positiven Effekt von Omega-3-Fettsäuren und 300 mg Vitamin E (versus Placebo bzw. „Standardtherapie“) hinsichtlich der Prophylaxe einer Paclitaxel-induzierten peripheren Neuropathie bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom. Da größere, randomisierten Studien nicht vorliegen, die diese Effekte bestätigen konnten, wird die Evidenzlage zu diesen Interventionen als nicht ausreichend angesehen, um eine Empfehlung aussprechen zu können (vgl. auch Greenlee et al. 2014 [1443]).

Acetyl-L-Carnetin (ALC) ist eine natürliche Substanz, die in die neuronale Protektion involviert ist. Während einige frühere Untersuchungen die Vermutung nahegelegt hatten, dass der Einsatz von ALC zur Prävention und Therapie der Taxan-induzierten peripheren Neuropathie geeignet wäre, hat eine prospektive placebokontrollierte Untersuchung von Hershman et al. (2013) [1449] gezeigt, dass nach 12 Wochen ein Einfluss von ALC auf die Neuropathie nicht festzustellen war, dass aber nach 24 Wochen die periphere Neuropathie signifikant verstärkt wurde. Da eine Gefahr ohne nachweisbaren Nutzen mit der Einnahme dieser Nahrungsergänzung festgestellt werden konnte, soll ALC zum Zweck der Neuroprotektion bei Chemotherapie nicht angewandt werden.

6.6.14. Komplementärmedizinische Ansätze zur Therapie von Hitzewallungen/vasomotorischen Symptomen

Hitzewallungen und andere vegetative Regulationsstörungen sind ein relevantes Problem in der klinischen Versorgung. Sie treten bei prä- und perimenopausalen Patientinnen nach ovariellem Ausfall infolge einer Chemotherapie oder ovarieller Funktionsunterdrückung im Rahmen einer endokrinen Therapie besonders heftig in Erscheinung. Aber auch postmenopausale Frauen erleiden ein verstärktes Wiederauftreten dieser Symptome im Rahmen einer antiöstrogenen Therapie, besonders mit Tamoxifen. Da die kausale Therapie mit Östrogenen besonders beim Hormon-responsiven Mammakarzinom nicht möglich ist, sind nicht-hormonelle Interventionen von besonderer klinischer Relevanz. Hier sei auf das Kapitel „Gynäkologische Probleme“ der Empfehlungssammlung der Kommission Mamma der AGO verwiesen.

6.61.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Zur Behandlung von Hitzewallungen bei Mammakarzinompatientinnen sollten Soja-Supplemente aufgrund mangelnder Wirksamkeit nicht empfohlen werden.
Level of Evidence **2b**	Leitlinienadaptation : Greenlee et al. 2014
	Starker Konsens

Drei placebokontrollierte Studien aus den Jahren 2000 bis 2005 mit durchschnittlich ca. 120 Probandinnen zeigten keine Wirksamkeit von Soja-Produkten bei der jeweils gewählten Dosierung und Applikationsform. Wegen mangelnder Wirksamkeit und der prinzipiellen Problematik einer Exposition gegenüber einem Phytoestrogen-haltigen Nahrungsmittel, sollte von der Anwendung zum Zwecke der Therapie von Hitzewallungen Abstand genommen werden. Beim Mammakarzinom erscheint eine tägliche Aufnahme von weniger als 100 mg Isoflavonoiden als wenig bedenklich [1497]. Für die Interventionen Cimicifuga Racemosa, Leinsamen, Homöopathie, Hypnose, Magnet Therapie, Meditation, Pfefferminz, Vitamin E konnte die Autoren um Greenlee [1443] keine ausreichende Evidenz finden, um eine Empfehlung auszusprechen.

6.6.15. Alternativmedizinische Methoden

6.62.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Alternative Therapieverfahren sollen Patientinnen nicht empfohlen werden. In einer einfühlsamen Beratungssituation sollte die Patientin wertneutral, kompetent und umfassend über den Schaden und Nutzen einer solchen Therapie informiert werden.
	Konsens

Patienten treffen bei der Suche nach Hilfe auf viele nicht fundierte Angebote. Z. T. beruhen diese auf dem ehrlichen Bemühen auch von Ärzten, ihren Patienten insbesondere in ausweglosen Situationen zu helfen und sie zu unterstützen. Es gibt darüber hinaus aber zahlreiche Anbieter alternativer Therapiekonzepte, für die überwiegend ökonomische Aspekte im Vordergrund zu stehen scheinen. Gefährlich wird es, wenn Patientinnen im Rahmen dieser alternativen Methoden wirksame

Standardtherapien vorenthalten werden (Therapie-Konkurrenz). Deshalb ist es wichtig, Patientinnen vor diesen Angeboten durch eine suffiziente Aufklärung zu schützen.

Zu den häufig gebrauchten alternativen Therapieverfahren gehören Ukrain, Vitamin B17 (Aprikosenkerne, Bittermandel), insulinpotenzierte Therapie, Vitamine nach Dr. Rath®, Germanische Neue Medizin®, Eigenblutzytokine, Zapper, verschiedene Krebsdiäten, wie z.B. die Breuss-Kur- und Cellsymbiosistherapie.

Zum Teil beruhen die eingesetzten Methoden auf der traditionellen Erfahrungsheilkunde. Es werden aber auch Adaptationen moderner Forschungszweige (z. B. Hyperthermie) oder eigene Interpretationen von Kanzerogenese und immunologischen Zusammenhängen (dendritische Zellen) angewandt, die auch für onkologisch spezialisierte Ärzte nur schwer als unseriös zu erkennen sind.

6.7. Dokumentation, Versorgungskoordination und Qualitätsmanagement

6.7.1. Dokumentation

6.63.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Krankheitsverläufe der Patientinnen mit Brustkrebs/DCIS sollen durch alle an der Versorgung beteiligten Leistungserbringer entsprechend der Vorgaben des Krebsfrüherkennungs- und Registergesetz gemeldet werden. Die Auswertungen der Daten der Krebsregister und die Jahresberichte der DKG/DGS-zertifizierten Brustkrebszentren sollen für Leistungserbringer, Öffentlichkeit und Gesundheitspolitik nutzbar sein.
	Starker Konsens

Die Empfehlung basiert auf dem Wissen und der Erfahrung der beteiligten Experten. Heute ist es möglich und auch notwendig, die Umsetzung von Leitlinien und die damit erreichten Ergebnisse langfristig transparent darzustellen. Das Gesamtüberleben, das krankheitsbedingte Überleben, Lokalrezidive, regionäre Rezidive, Metastasierungen und Zweitmalignome belegen in Abhängigkeit von Befundkonstellationen und Behandlungen Erfolge und Misserfolge der onkologischen Versorgung. Langzeitergebnisse (Längsschnittdaten) sind die Basis für institutionelle, regionale, nationale und internationale Vergleiche. Solche Zusammenhänge sind regelmäßig insgesamt und für die beteiligten Fachgebiete mit Auswertungen transparent zu machen. Voraussetzung ist die systematische Erfassung relevanter Daten, die bei der interdisziplinären und sektorübergreifenden Versorgung verfügbar sind. Die Daten werden damit ein Spiegelbild des patientenbezogenen Netzwerkes der beteiligten Ärztinnen und Ärzte und Kliniken. Datenqualität und versorgungsbegleitende Dokumentation aller Leistungserbringer sind zwei Seiten einer Medaille und erfordern eine zeitgemäße Informationsinfrastruktur. Aus der Sicht jedes einzelnen Versorgungsträgers, eines Fachgebietes oder einer einzelnen Ärztin bzw. eines einzelnen Arztes, der in den Versorgungsketten verschiedenster Zentren mitwirkt, ist diese Datennutzung erst mit einer effizienten Kooperation in einem regionalen Krebsregister zu erreichen.

Jedes Fachgebiet sollte seinen eigenen Versorgungsbeitrag in das Krebsregister einbringen. Zum Teil erfolgt dies durch Übermittlung von Befund und Behandlungsberichten aus Pathologien und Strahlentherapien, unabhängig von anderen einzelnen Versorgungsträgern. Besonders dringlich ist der Auf- und Ausbau einer validen Datenbasis der medikamentösen Therapie, die zumindest große Zentren vorlegen sollten.

Die Krebsregister haben aus den verschiedenen Quellen die Daten korrekt zusammenzuführen und durch vielschichtige Prüfungen valide und integre Daten den Leistungserbringern zur Verfügung zu stellen. Die wichtigsten Kenngrößen zur Prozess- und Ergebnisqualität sind für jede Einrichtung und zum Vergleich für das gesamte Einzugsgebiet aufzubereiten. Prospektiv erhobene klinische Daten von bevölkerungsbezogenen Krebsregistern sind für Wissenschaft, Öffentlichkeit und Gesundheitspolitik besonders wertvoll, weil sie über Zeitraumvergleiche die Veränderungen der Krankheiten und der Versorgung aufzeigen können. Regionale und

internationale Vergleiche gehören ebenfalls zur Transparenz und können Impulse für Verbesserungen geben.

In den Jahresberichten der DKG/DGS-zertifizierten Brustkrebszentren wird die Umsetzung der leitliniengerechten Arbeit auf Basis der Qualitätsindikatoren jährlich ausgewertet [1498].

In den Berichten (siehe https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html) sind auch die Auswertungen über die Zusammenarbeit der Partner des onkologischen Netzwerkes (z. B. Vorstellungsraten in interdisziplinären Tumorkonferenzen, Studienaktivitäten usw.) sowie die Expertise der Behandlungspartner über einen Verlauf von 5 Jahren und auf Basis der Daten von über 50.000 Patientinnen jährlich dargestellt [1498]. Damit sind Entwicklungen der durchgeführten Therapien über den Verlauf der Zeit und zwischen verschiedenen Behandlungsnetzwerken möglich. Die anonymisierten und individualisierten Jahresberichte geben den einzelnen Netzwerken Rückmeldung über ihre Ergebnisse und sind dazu geeignet, konkrete Maßnahmen zu identifizieren, wenn bestimmte Ergebnisse Verbesserungspotenzial aufweisen.

Die oben beschriebenen Zielsetzungen haben einen entscheidenden Impuls von der Gesundheitspolitik erfahren. Seit April 2013 gibt es das Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG), nach dem „die Länder zur Verbesserung der Qualität der onkologischen Versorgung klinische Krebsregister einrichten“ (§ 65c, SGB V). „Die klinische Krebsregistrierung erfolgt auf der Grundlage des bundesweit einheitlichen Datensatzes der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland zur Basisdokumentation für Tumorkranke und ihn ergänzender Module flächendeckend sowie möglichst vollzählig“ (§ 65c, SGB V).

Das Aufgabenspektrum für die klinischen Krebsregister sieht zudem Rückkopplungen an die Leistungserbringer vor, die von differenzierten Auswertungen bis zum Zugriff auf Krankheitsverläufe mit Rezidiv, Metastasierung und Todesdatum reichen werden. Damit soll erreicht werden, dass insbesondere zertifizierte Zentren und jedes mitwirkende Fachgebiet Zugang zu den eigenen Daten erhalten und deren Pflege und Fortschreibung möglich ist.

Zusätzlich sind regionale Konferenzen gefordert, in denen die Daten zertifizierter und nicht zertifizierter Zentren und der mitwirkenden Fachgebiete analysiert und diskutiert werden. Der Handlungsbedarf kann von der Vollzähligkeit und Vollständigkeit bis zur Verbesserung der Versorgung reichen.

Eine weitere per Gesetz wichtige Aufgabenstellung ist das Mitwirken bei der täglichen Versorgung und den Aufgaben „Förderung der interdisziplinären, direkt patientenbezogenen Zusammenarbeit bei der Krebsbehandlung“ und der „Zusammenarbeit mit Zentren in der Onkologie“ (§ 65c, SGB V) nachzukommen. Der „Datenaustausch mit anderen regionalen klinischen Krebsregistern“ sowie mit Auswertungsstellen der klinischen Krebsregistrierung auf Landesebene“ (§ 65c, SGB V) soll die genannten Versorgungsprozesse unterstützen.

Die Zielsetzung „Transparenz der Versorgung in einer Region“ ist durch zunehmende Verbesserung der interdisziplinären und sektorübergreifenden Kommunikation zu erreichen.

6.7.2. Versorgungskoordination und Qualitätsmanagement

6.7.2.1. Strukturmerkmale einer guten Versorgungskoordination

6.64.	Konsensbasiertes Statement
EK	Wesentliche Strukturmerkmale für eine qualitätsgesicherte, fach- und sektorenübergreifende Versorgung der Patientinnen mit Brustkrebs sind • die flächendeckende Durchführung und Weiterentwicklung von Früherkennungsmaßnahmen (wie Mammographiescreening, Erfassung des genetischen Risikos) mit evidenzbasierter und qualitätsgesicherter Aufklärung, • die Zertifizierung von interdisziplinären Brustkrebszentren nach DKG e.V. und DGS e.V., • die Umsetzung der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“, • die Verbesserung der Kommunikation in der Versorgungskette zur sektorenübergreifenden Nachsorge von Patientinnen, • die Integration von Sozialdienst, Psychoonkologie, Rehabilitation, Physiotherapie, Palliativmedizin und der Selbsthilfe in die Betreuungskonzepte.
	Starker Konsens

Die Empfehlung basiert auf dem Wissen und der Erfahrung der beteiligten Experten. Die Diagnose, Therapie und Nachsorge von Brustkrebs erfordert ein multidisziplinäres Konzept. Nicht nur die Erfahrung des einzelnen Behandlers ist dabei von Bedeutung, sondern auch die reibungslose Organisation zwischen den einzelnen Behandlungsdisziplinen.

Qualitätsgesicherte Früherkennung, professionelle bildgebende Diagnostik, histopathologische Befundsicherung, exzellente Operationsverfahren, konsequente Strahlenbehandlung, medikamentöse Therapie unter Einbeziehung modernster Therapieverfahren und professionelle Nachsorge, über die gesamte Therapiedauer und darüber hinaus, müssen Teil eines Gesamtkonzeptes sein. Dieses Konzept kann nur durch eine fach- und sektorenübergreifende Kooperation tragfähig sein.

Nur die qualitative Optimierung dieser Versorgungskette ist dazu geeignet, Morbidität und Mortalität des Mammakarzinoms zu senken. Somit müssen sich alle Maßnahmen zur Verbesserung der Versorgung an Brustkrebs erkrankter Frauen nicht nur auf einzelne Aspekte, sondern immer auf die gesamte Versorgungskette beziehen.

Alle Maßnahmen müssen qualitätsgesichert und transparent erfolgen. Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität müssen abgefragt und die relevanten Versorgungsdaten an Krebsregister gemeldet werden.

Jährliche Audits und Rezertifizierungen in dreijährigen Abständen mit Vorlage der Patienten- und Zuweiserzufriedenheit, Einhaltung der Qualitätsziele, Erfüllung der Qualitätsindikatoren und Darstellung der Behandlungsqualität sind Voraussetzung für ein suffizientes Qualitätsmanagement.

Die Verantwortlichen in unserem Gesundheitssystem sind aufgerufen, Partikularinteressen zu überwinden und alle Anstrengungen zu unternehmen, im Sinne unserer Patientinnen optimale Behandlungsvoraussetzungen und Ergebnisse anzustreben und zu erzielen.

Nicht qualitätsgesichert arbeitende Institutionen sollten aus der Versorgung der Patientinnen mit Brustkrebs ausgeschlossen werden.

7. Mammakarzinom in Schwangerschaft und Stillzeit, Schwangerschaft nach Mammakarzinom, Fertilitätserhalt

7.1. Schwangerschaft nach Mammakarzinom

7.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Von einer Schwangerschaft soll nach einer Mammakarzinomerkrankung nicht abgeraten werden. Dies gilt unabhängig vom Hormonrezeptorstatus.
Level of Evidence **3a**	Quellen: [1499-1501]
	Starker Konsens

7.2.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **3a**	Der Zeitpunkt der eintretenden Schwangerschaft nach einer Mammakarzinomerkrankung korreliert nicht mit einer schlechteren Prognose.
	Quelle : [1499]
	Starker Konsens

7.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Das Rezidivrisiko ist abhängig von der Biologie und dem Stadium der Erkrankung. Dies soll in die Beratung über eine nachfolgende Schwangerschaft mit einfließen.
	Starker Konsens

7.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Je länger eine endokrine Therapie durchgeführt wird, desto besser sind die Heilungschancen (Verweis auf Kapitel 4.7.2. Endokrine Therapie). Wenn eine Schwangerschaft vor Ende der geplanten endokrinen Therapiedauer gewünscht wird, dann sollte die endokrine Therapie nach Entbindung und Stillzeit fortgesetzt werden.
	Konsens

Einsatz reproduktionsmedizinischer Maßnahmen

7.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **0**	Nach einer Mammakarzinomerkrankung kann mithilfe reproduktionsmedizinischer Verfahren eine Schwangerschaft angestrebt werden.
Level of Evidence **4**	Quellen: [1502-1504]
	Starker Konsens

7.6.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **2c**	Die Erfolgsaussichten für eine intakte Schwangerschaft bzw. ein Kind sind bei autologer Eizellverwendung bei Mammakarzinompatientinnen geringer als bei Nicht-Karzinompatientinnen.
	Quelle: [1505]
	Starker Konsens

Von einer nachfolgenden Schwangerschaft nach Mammakarzinom sollte nicht abgeraten werden. Der Beweis aus prospektiven Studien fehlt, diese werden derzeit erhoben. Retrospektive Studien zeigen, dass von einer Schwangerschaft aus Angst, die Prognose könnte damit verschlechtert werden, nicht abgeraten werden sollte.

In einer multizentrischen Kohortenstudie wurden 333 Frauen, die nach der Mammakarzinomerkrankung schwanger wurden, im Verhältnis 1:3 mit einer nicht-schwangeren Mammakarzinomkontrollkohorte verglichen, um den Einfluss der Schwangerschaft auf das krankheitsfreie und Gesamtüberleben zu untersuchen. Es ergab sich kein Unterschied in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben sowohl bei ER-negativen (HR = 0,75; 95%-CI, 0,51–1,08, P = 12) als auch bei ER-positiven (HR = 0,91; 95%-CI, 0,67–1,24, P = 0,55) Tumoren. Das Gesamtüberleben war jedoch signifikant besser für die Gruppe die schwanger wurde ohne Interaktion mit dem ER-Status (HR = 0,72; 95%-CI, 0,54–0,97, P = 0,03; P interaction = 0,11). Der Ausgang der Schwangerschaft und das Intervall zwischen Erkrankung und Schwangerschaft spielten keine Rolle.

Bei Frauen mit einer Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomerkrankung sollte, falls die endokrine Therapie noch nicht 5 Jahre verabreicht wurde, diese nach der Erfüllung des Kinderwunsches spätestens aber nach 2 Jahren wieder fortgesetzt und auf 5-10 Jahre abhängig vom Rezidivrisiko fortgesetzt werden. Zum Zusammenhang zwischen der Dauer einer endokrinen Therapie und den Heilungschancen wird auf das Kapitel zur endokrinen Therapie hingewiesen (siehe Kapitel 4.7.2. Endokrine Therapie).

Nach einer Mammakarzinomerkrankung kann mithilfe reproduktionsmedizinischer Verfahren eine Schwangerschaft angestrebt werden.

Die Erfolgsaussichten für eine intakte Schwangerschaft bzw. ein Kind sind bei autologer Eizellverwendung bei Mammakarzinompatientinnen geringer als bei Nicht-Karzinompatientinnen.

In einer retrospektiven Untersuchung wurden 198 Frauen aufgenommen, von denen 25 sich einer reproduktionstechnischen Untersuchung unterzogen haben. Diese Frauen waren älter bei Diagnose, bei Konzeption und erlitten mehr Fehlgeburten. In beiden Gruppen war die Rate der voll ausgetragenen Schwangerschaften gleich 77% und 75%. Es gab keinen Unterschied in der Prognose zwischen den beiden Gruppen. Eine notwendige Stimulationstherapie kann zur Eizellgewinnung bei Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom mit antihormoneller Begleitbehandlung (z. B. Aromatasehemmer oder Tamoxifen) erfolgen (siehe auch S3-Leitlinie Fertilitätserhalt).

In einem populationsbasierten Register mit 53.426 Frauen wurden 441 Frauen mit einer vorausgegangenen Karzinomerkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre identifiziert. Ein Drittel der Frauen hatte ein Mammakarzinom. Bei Frauen mit autologen Oozyten gab es signifikante Unterschiede in der Lebendgeburtenrate zwischen Frauen mit und ohne Krebserkrankung (47,7% ohne Karzinomerkrankung versus 24,7% bei vorausgegangener Karzinomerkrankung, p = 0,0001) und zwischen den unterschiedlichen Tumorarten (von 53,5% beim Melanom bis 14,3% für das Mammakarzinom, P = 0,0001). Bei Spendereizellen gab es diese Unterschiede nicht. Bei den Mammakarzinompatientinnen betrug die Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt nur 11,7%, wenn die ART innerhalb von 6 Monaten nach der Mammakarzinomdiagnose durchgeführt wurde, im Vergleich zu 23%, wenn diese jenseits von 6 Monaten war. Insgesamt war nur beim Melanom und Ovarialkarzinom die Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt nach ART genauso hoch wie ohne Krebserkrankung. Beim Mamma-, Zervix-, Endometriumkarzinom war die Wahrscheinlichkeit um bis zu 80% geringer. Dabei resultierte jedoch kein Unterschied in der Geburtenrate nach erfolgreicher Konzeption.

7.2. Mammakarzinom während der Schwangerschaft

7.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Behandlung (Systemtherapie, Operation, RT) des Mammakarzinoms (von schwangeren Patientinnen) in der Schwangerschaft soll so nah wie möglich an der Standardbehandlung junger, nicht-schwangerer Patientinnen mit Mammakarzinomen ausgerichtet sein.
	Starker Konsens

7.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **0**	Eine Standardchemotherapie mit Anthrazyklinen und Taxanen kann im 2. und 3. Trimenon verabreicht werden.
Level of Evidence **2b**	Quellen : [1506-1508]
	Starker Konsens

7.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Eine Anti-HER2-Therapie soll in der Schwangerschaft nicht verabreicht werden.
Level of Evidence **3a**	Quellen : [1506-1508]
	Starker Konsens

7.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine endokrine Therapie soll in der Schwangerschaft nicht verabreicht werden.
	Starker Konsens

7.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Operation kann wie außerhalb der Schwangerschaft durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Das Mammakarzinom, das in der Schwangerschaft diagnostiziert wird, hat, wenn es stadien- und biologiegerecht behandelt wird, keine schlechtere Prognose. Eine Operation inklusive Sentinel-Node-Biopsie kann zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft durchgeführt werden. Die Chemotherapie kann vom Beginn des 2. Trimenon an verabreicht werden. Die Datenlage zu den Anthrazyklinen incl. Cyclophosphamid ist besser als zu den Taxanen. Beide Standardtherapien können während der Schwangerschaft verabreicht werden. Aufgrund des höheren transplazentaren Überganges der Platinsalze ist hier etwas mehr Vorsicht geboten. Die Datenlage zu den Platinsalzen ist weniger gut. Auf eine Anti-HER2-Therapie sollte während der Schwangerschaft verzichtet werden, da hier die Entstehung eines Oligo-Anhydramnions unter der Therapie mit fatalem Ausgang beschrieben wurde. Ebenso ist eine endokrine Therapie während der Schwangerschaft nicht indiziert.

Eine Radiotherapie sollte nur in Ausnahmefällen und dann nur im 1. und Beginn des 2. Trimenon durchgeführt werden.

Die Supportivtherapie sollte wie bei Nicht-Schwangeren durchgeführt werden.

Wichtig ist bei den Patientinnen mit einem Mammakarzinom in der Schwangerschaft, dass die Schwangerschaft ultrasonographisch und klinisch engmaschig überwacht wird. Dies ist eine Risikoschwangerschaft und sollte als solche geführt werden.

Das Einbringen der Patientinnen in prospektive Register, z. B.: das der German Breast Group, ist zu empfehlen, da dies die einzige Evidenzquelle ist (http://www.gbg.de/de/studien/bcp.php).

7.3. Fertilitätserhalt

7.12.	Konsensbasierte Empfehlungen
EK	Mammakarzinompatientinnen im gebärfähigen Alter sollen eine Beratung über Fertilität und Fertilitätserhalt vor Therapiebeginn erhalten.
	Starker Konsens

7.13.	Konsensbasierte Empfehlungen
Empfehlungsgrad **0**	Die GnRH-Analoga-Gabe vor Beginn der Chemotherapie kann bei allen Frauen mit Wunsch zum Erhalt der Ovarfunktion/Fertilität erwogen werden.
Level of Evidence **1b**	Quellen: [1509-1515]
	Starker Konsens

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte eine Beratung über die potenzielle Gonadotoxizität der geplanten Systemtherapie sowie etwaiger Fertilitätserhaltender Maßnahmen durchgeführt werden.

GnRH zum möglichen Erhalt der Ovarfunktion

281 prämenopausale Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem oder - negativem Mammakarzinom, wurden randomisiert zu Triptorelin vs. Beobachtung. Triptorelin wurde mindestens 1 Woche vor Beginn der (neo)adjuvanten Chemotherapie begonnen und danach alle 4 Wochen verabreicht bis zum Ende der Chemotherapie. Zwölf Monate nach Ende des letzten Chemotherapiezyklus betrug die Rate an vorzeitiger Menopause (definiert als Ausbleiben der Menstruation und postmenopausale Werte für FSH und Östradiol 1 Jahr nach Ende der Chemotherapie) 8,9% in der Gruppe mit Triptorelin und 25,9% in der Gruppe ohne Triptorelin zur Chemotherapie. Der absolute Unterschied betrug -17% (95% Konfidenzintervall, -26 bis -7,9%; P < 0,001. Die Odds Ratio zur therapieinduzierten Menopause betrug 0,28 (95%-CI; 0,14–0,59; P < 0,001).

Im Dezember 2015 wurden die Langzeitdaten nach einem medianen Follow-up von 7,3 Jahren aus der Studie publiziert. Insgesamt haben 72,6% (95%-CI, 65,7–80,3 %) der 148 Patientinnen in der GnRH-Gruppe und 64,0% (95%-CI, 56,2–72,8 %) der 133 Patientinnen in der Kontrollgruppe wieder menstruiert (1,28 [95%-CI, 0,98–1,68]; P = 0,07; altersadjustiert HR, 1,48 [95%-CI, 1,12–1,95]; P = 0 ,006). Insgesamt traten 8 Schwangerschaften ein, 5 (kumulative 5-Jahres-Inzidenz 2,1% [95%-CI, 0,7–6,3 %]) mit GnRH und 3 (kumulative 5-Jahres-Inzidenz, 1,6% [95%-CI, 0,4–6,2 %]) in der Kontrollgruppe (HR, 2,56 [95%-CI, 0,68–9,60]; P = 0,14; altersadjustiert HR, 2,40 [95%-CI, 0,62–9,22]; P = 0,20). Das 5-Jahres-DFS betrug 80,5% (95%-CI, 73,1–86,1 %) in der GnRH-Gruppe und 83,7% (95%-CI, 76,1–89,1 %) in der Kontrollgruppe (GnRH vs. Kontrolle HR, 1,17 [95%-CI, 0,72–1,92]; P = 0,52).

Die POEM-Studie schloss 214 Patientinnen mit HR-negativem Mammakarzinom ein und randomisierte die Patientinnen zu Standardchemotherapie mit oder ohne GnRH zum Ovarialfunktionserhalt. Dies war in der Studie definiert als Wiederaufnahme der Menstruation 2 Jahre nach Ende der Therapie. Die Amenorrhoerate betrug 8% mit und 22% ohne GnRH-Analogon (Odds-Ratio, OR 0,3; 95%-CI 0,1–0,87, p = 0,03). Die Raten an Geburten und Schwangerschaften waren in der Gruppe mit GnRH signifikant höher als in der Gruppe ohne (21% vs. 11%; OR 2,45 p = 0,04). Die Frauen, die ein Kind bekamen, waren signifikant jünger als die anderen. Gegebenenfalls waren sie auch motivierter, zum Erfolg der Studie beizutragen. Darüber hinaus zeigt die Studie ein signifikant besseres krankheitsfreies und Gesamtüberleben für die GnRH-Gruppe bei wohlgemerkt Patientinnen mit HR-negativem Mammakarzinom. Insgesamt konnte nur bei weniger als 50% der Patientinnen der primäre Endpunkt erhoben werden, zudem wurde die Studie vorzeitig abgebrochen. Die Studie hat damit deutliche Mängel.

Eine Metaanalyse der verschiedenen Studien zu dem Thema kommt ebenfalls zu einem positiven Effekt der GnRH-Therapie, zumindest, was die Ovarfunktion anbelangt.

Zum Fertilitätserhalt sei in erster Linie auf die Methoden der Reproduktionstherapie verwiesen, auf die an dieser Stelle nicht eingegangen werden soll (Verweis auf S2/3 Leitlinie hierzu).

8. Mammakarzinom der älteren Patientin

8.1. Allgemein

8.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Therapieentscheidungen bei älteren Patientinnen sollten ausgehend von der aktuellen Standardempfehlung das biologische Alter, Lebenserwartung, Patientenpräferenz und Nutzen-Risiko-Abwägung berücksichtigen.
	Starker Konsens

8.2. Geriatrie

8.2.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Bei Patientinnen, die älter als 75 Jahre sind, sollte ein geriatrisches Assessment oder ein Screening/Geriatrisches Assessment-Algorithmus durchgeführt werden, insbesondere wenn eine Chemotherapie oder ein operativer Eingriff mit Vollnarkose geplant ist, um die Therapieadhärenz, Chemotherapietolerabilität und möglicherweise das Überleben zu verbessern.
Level of Evidence **2a**	Quellen : [1516-1519]
	Starker Konsens

Zahlreiche Artikel zeigen, dass verschiedene Parameter des geriatrischen Assessments mit dem Outcome zusammenhängen. Hier steigt zunehmend auch die interventionelle Evidenz: Erst kürzlich konnte in einer großen Studie zur Anpassung der Therapie bei gebrechlichen Patientinnen anhand eines geriatrischen Frailty-Assessments vor operativen Eingriffen eine deutliche Verbesserung der Funktionalität und Reduktion der Sterblichkeit gezeigt werden, allerdings waren hier keine Mammakarzinompatientinnen dabei.

Ebenso konnte in einer nicht randomisierten Studie gezeigt werden, dass in der Interventionsgruppe mit einem CGA (comprehensive geriatric assessment) weniger Therapiemodifikationen notwendig waren und die geplante Therapie mit weniger Toxizitäten zu Ende geführt werden konnte. Das Gesamtüberleben ist in dieser Gruppe bislang nicht untersucht worden [1516-1519].

8.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Das geriatrische Assessment und Management sollte Therapie-relevante geriatrische Domänen (insbesondere Funktionalitäts-assoziierte Parameter wie Aktivitäten des täglichen Lebens, Mobilität, Kognition, Stürze und Morbiditäts-assoziierte Parameter wie Multimedikation, Ernährung, Fatigue und Zahl der Komorbiditäten) beinhalten, um die Therapieauswahl entsprechend anzupassen und supportive Maßnahmen einzuleiten.
Level of Evidence **2a**	Quellen : [30, 1520-1523]
	Starker Konsens

Zunehmend werden in Beobachtungsstudien und in randomisierten Studien geriatrische Assessment-Parameter eingesetzt, die anschließend für (meist sekundäre) Analysen zu Verfügung stehen. So konnte in der ELDA-Studie gezeigt werden, dass die Zahl der Komorbiditäten und die Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL) (neben Alter und Therapie mit Docetaxel) mit schweren nicht-hämatologischen Toxizitäten assoziiert war [1524].

Ebenso konnte Hamaker zeigen, dass die Zahl geriatrischer Syndrome aus einem Kompletten geriatrischen Assessment mit dem Auftreten von Grad 3-4 Toxizitäten assoziiert war. Die Ergebnisse des Groningen Frailty Indicator zeigten dagegen in dieser Kohorte keine Assoziation mit dem Auftreten von Grad 3-4 Toxizitäten. Polymedikation war der beste Prädiktor für Grad 3-4 Toxizität nach Chemotherapie [1525].

Hurria hat in unterschiedlichen Arbeiten bei Patientinnen mit unterschiedlichen Neoplasien verschiedene geriatrische und nicht geriatrische Parameter mit Toxizität assoziiert, ebenso Cough-Gorr et al. Hierzu zählten Stürze, Mobilität, Hören, Kreatinin-Clearance, Komorbiditäten, Kognition, sozialer Status. Das CGA, hier besonders Kognition und Funktionalität, war außerdem mit dem 7-Jahre-Überleben assoziiert [1520, 1526].

8.3. Lokale Therapie

8.4.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die operative Therapie der älteren Patientin unterscheidet sich nicht grundsätzlich von der der jüngeren Patientin.
	Starker Konsens

8.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Bei Patientinnen mit ER/PR-positivem Mammakarzinom: Eine primär endokrine Therapie sollte durchgeführt werden, wenn eine OP bei Gebrechlichkeit (u. a. Komorbidität und erhöhtem Narkoserisiko) oder OP-Ablehnung nicht durchgeführt wird. Bei der Therapiewahl sind die Medikamenten-assoziierten spezifischen Nebenwirkungen, insbesondere Thrombose/Embolie-Risiko (Tamoxifen) bzw. Knochenfrakturrisiko (Aromatasehemmer), zu beachten.
Level of Evidence **1b**	Quelle: [1527]
	Starker Konsens

8.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patientinnen mit ER- und PR-negativem Mammakarzinom: Wenn eine OP in Allgemeinanästhesie bei Gebrechlichkeit (u. a. Komorbidität und erhöhtes OP-Risiko) oder OP-Ablehnung nicht durchgeführt wird, können eine chirurgische Therapie in Lokalanästhesie, eine primäre Strahlentherapie oder eine rein palliativmedizinische Betreuung erwogen werden.
	Starker Konsens

Die Indikationen zu einer brusterhaltenden Operation oder zu einer Mastektomie sind bei älteren Patientinnen prinzipiell nicht anders als bei jüngeren Patientinnen. Berücksichtigt werden sollten allerdings Komorbiditäten wie z. B. kardiale Erkrankungen, die ggf. eine Nachbestrahlung der Mamma unmöglich machen und damit auch die Entscheidung der Operationsart beeinflussen. Die SNB (Sentinel-Node-Biopsie) ist auch bei der älteren Patientin mit klinisch negativer Axilla die Therapie der Wahl. Selbst bei befallenem SLN konnte die ACOSOG-Z0011-Studie zeigen, dass unter bestimmten Voraussetzungen (BET, T1/2 und 1-2 positiven Sentinels, Systemtherapie) auf eine axilläre Lymphonodektomie verzichtet werden kann, ohne negativen Einfluss auf die lokoregionäre und systemische Kontrolle. Bei primär klinisch positiver Axilla ist wie bei der jüngeren Patientin eine Axilladissektion indiziert. Der Verzicht auf das Axillastaging kann in Einzelfällen in Abhängigkeit des Alters und der Komorbiditäten in Erwägung gezogen werden.

Basierend auf dem Cochrane-Review von Morgan et al. (2014) von 7 Studien bei Frauen ab dem 70. Lebensjahr mit endokrin-positivem Mammakarzinom zeigte sich kein Vorteil für Operation oder primärer endokriner Therapie mit Tamoxifen hinsichtlich der Brustkrebssterblichkeit (HR 0.98, 95% CI 0.81 to 1.20, P = 0.8, Follow-up bis 12 Jahre, geringe Heterogenität). Eine verbesserte lokale Kontrolle bestand bei operierten Patientinnen [1527].

8.4. Adjuvante endokrine Therapie

8.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **0**	Eine endokrine Therapie ist bei Hormonrezeptor-positiver Erkrankung empfohlen. Bei Patientinnen mit sehr günstigem Tumorstadium oder sehr günstiger Biologie oder sehr gebrechlicher Patientin kann im Einzelfall darauf verzichtet werden.
Level of Evidence **2b**	Quellen: [1522, 1528]
	Konsens

Bei sehr günstigem Stadium und günstiger Biologie, z. B. pT1 pN0 ER und PgR positiv, G1-G2 ist aufgrund des niedrigen Rezidivrisikos der Benefit einer endokrinen Therapie gering. In einer dänischen Kohortenstudie ergab sich durch den Verzicht auf eine endokrine Therapie bei Patientinnen zwischen 60-74 Jahren kein Unterschied im Überleben im Vergleich zur Normalbevölkerung bei pT1a,1b pN0 Tumoren G1 ductal oder G1 oder 2 bei lobulärer Histologie.

8.5. Adjuvante Chemotherapie

8.8.	Konsensbasiertes Statement
EK	Mit zunehmendem Alter und höherer Gebrechlichkeit können reduzierte physische Reserven und eine veränderte Pharmakokinetik die Verträglichkeit einer Chemotherapie vermindern und die Rate an behandlungsbedingten Nebenwirkungen erhöhen.
	Starker Konsens

Es gibt zahlreiche alters assoziierte Faktoren, die die Pharmakokinetik von Chemotherapeutika beeinflussen können. Diese umfassen die Absorption durch verminderte gastrische Sekretion und Motilität. Das Verteilungsvolumen von Flüssigkeiten kann sich durch einen erhöhten Körperfettgehalt, vermindertes intrazelluläres Wasser und reduzierte Albuminkonzentrationen verändern. Auch ist der Metabolismus bei älteren Menschen durch verminderten Leberdurchfluss, verminderte Lebergröße und auch Veränderungen im mikrosomalen P-450-System verändert. Pharmakodynamisch wichtig ist mit zunehmendem Alter die verminderte glomeruläre Filtrationsrate und damit eingeschränkte Nierenfunktion.

8.9.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **2b**	Eine Chemotherapie kann bei älteren Frauen > 70 Jahre mit einem signifikanten Rückgang der kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert sein.
	Quellen : [528, 1529]
	Starker Konsens

Die aktuellste und größte Studie dazu legt dies zumindest nahe, insbesondere für Docetaxel [528], auch wenn die Metaanalyse (ohne diese neue Studie aus 2015) dafür noch keine Evidenz gefunden hatte [1529].

8.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Anthrazyklin- und/oder taxanbasierte Kombinations- oder Sequenz-Regime sollten bevorzugt werden. Ein erhöhtes Kardiotoxizitätsrisiko und MDS/AML Risiko bei Anthrazyklinen soll berücksichtigt werden.
Level of Evidence **2b**	Quellen: [782, 1524, 1530-1536]
	Starker Konsens

In den meisten Chemotherapiestudien wurden ältere Frauen entweder nicht eingeschlossen oder waren unterrepräsentiert. Die zur Verfügung stehenden Daten sind daher häufig nur Ableitungen aus Subgruppenanalysen der in diesen Studien wenig eingeschlossenen älteren Patientinnen. Basierend auf der vorliegenden Evidenz und gemäß der SIOG task force sind Anthrazyklin-taxanhaltige Sequenzregime, z. B. 4 x EC gefolgt von 12 x Paclitaxel wöchentlich, 4 x Docetaxel/Cyclophosphamid sowie 4 x Epirubicin/Cyclophosphamid, empfohlene Regime. Das CMF-Regime kann auch in Einzelfällen eine Option sein, war in einer randomisierten Studie einer Capecitabine-Monotherapie überlegen und war gleich wirksam wie Docetaxel wöchentlich, mit allerdings deutlich weniger nicht hämatologischen Nebenwirkungen und besserer Lebensqualität. Bei den Taxanen sind wöchentliche Paclitaxelgaben gegenüber (wöchentlichem) Docetaxel vorzuziehen. Eine primäre Prophylaxe mit Wachstumsfaktoren sollte bei älteren Patientinnen berücksichtigt werden. Die Intensität der Therapie sollte sich nach dem Tumorstadium, der Tumorbiologie und dem Allgemeinzustand der Patientin richten.

Das erhöhte Risiko einer Kardiotoxizität sollte bei älteren Patientinnen mit anthrazyklinhaltiger Therapie ebenfalls berücksichtigt werden. In einer retrospektiven Untersuchung von 630 Patientinnen mit doxorubicinbasierter Therapie war das Alter unabhängig von Performance-Status und Komorbiditäten ein Risikofaktor für kardiale Nebenwirkungen. In einer weiteren retrospektiven Untersuchung von 40 000 66-80 Jahre alten Frauen der SEER-Datenbank, welche eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, ergab sich eine stetig steigende Rate an kardialen Einschränkungen unterschiedlicher Ausprägungen bis zu 10 Jahre nach Abschluss der adjuvanten Therapie.

Ältere Patientinnen haben unter Therapie mit Anthracyclinen auch ein höheres Risiko, ein MDS oder eine AML zu entwickeln, als jüngere Patientinnen. In einer aktuellen Studie von Freedman war allerdings das absolute Risiko weiterhin gering mit etwa 1% der behandelten Patientinnen bei Patientinnen zwischen 65-70 Jahren (<65: 0,4%). Die HR für die Entwicklung Anthracycline war mit ~5 (bei großem CI) allerdings der stärkste prädiktive Faktor für die Entwicklung einer einer akuten myeloischen Leukämie/ myelodysplastischen Syndrom (AML/MDS).

8.11.	**Evidenzbasiertes Statement**
Level of Evidence **1b**	Alleinige Monochemotherapien sind weniger wirksam.
	Quelle: [1531]
	Starker Konsens

633 Frauen mit frühem Mammakarzinom-Stadium I-III und älter als 65 Jahre (65% ≥70 Jahre) wurden zu 6 x CMF / 4 x AC (je nach Wunsch des Prüfarztes) oder 6 Zyklen Capecitabine randomisiert. Bei Hormonrezeptor-positiver Erkrankung wurde nach Ende der Chemotherapie eine endokrine Therapie begonnen. Das erkrankungsfreie und Gesamtüberleben war signifikant höher in der CMF/AC-Gruppe (85% vs. 68% und 91% vs. 86%) verglichen mit der Capecitabinegruppe.

8.6. Anti-HER2-Therapie

8.12.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **0**	Die Behandlung erfolgt analog zu der jüngeren Patientin mit Trastuzumab in Kombination mit einer sequenziellen Anthrazyklin-Taxan-haltigen Chemotherapie. Das erhöhte kardiotoxische Risiko muss dabei beachtet werden. (EK) Als Anthrazyklin-freie Kombinationen kann Carboplatin-Docetaxel oder Docetaxel-Cyclophosphamid eingesetzt werden (1b).
Level of Evidence **1b**	Quellen: [1523, 1537-1539]
	Starker Konsens

Der Anteil von HER2-positiven Mammakarzinompatientinnen ist nicht genau bekannt. Auf der Basis von retrospektiven Studien ist aber davon auszugehen, dass er bei älteren Frauen ähnlich hoch ist wie bei jüngeren Frauen (10% bis 20%) [1537].

Das tumorbiologische Verhalten unterscheidet sich nicht von dem bei jüngeren Frauen.

Da sich die medikamentöse Behandlung des Mammakarzinoms an den tumorbiologischen Faktoren orientieren sollte, gibt es keinen Grund, von den Therapieempfehlungen bei jüngeren Frauen abzuweichen [1523, 1538].

Es müssen allerdings die altersbedingten Veränderungen (höherer Anteil von kardialen Komorbiditäten, Verringerung der Knochenmarksreserve) in das Therapiekonzept mit einbezogen werden.

Anthrazyklin-freie Chemotherapieregime in Kombination mit Trastuzumab wiesen eine identische Effektivität auf [1540]. In einer randomisierten Phase-III-Studie war die Kombination von Docetaxel-Cyclophosphamid, die einer von Doxorubicin-Cyclophosphamid überlegen [1539]. Aufgrund der zu erwartenden Myelotoxizität sollte entsprechend der ESMO-Guidelines prophylaktisch Granulozyten stimulierende Faktoren (GCSF) eingesetzt werden.

8.13.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **0**	Paclitaxel wöchentlich (12 Wochen) mit Trastuzumab kann bei T1-2 (bis 3cm) pN0 Tumoren eingesetzt werden.
Level of Evidence **2b**	Quellen: [1541, 1542]
	Starker Konsens

Die Pase-II-Studie der CALBG von Tolaney et al. konnte bei Hormonrezeptor-positiven, HER2-positiven, nodal-negativen Tumoren exzellente 3-Jahres-Überlebensergebnisse (98% Überlebensrate) zeigen.

In dieser Studie wurden die Patientinnen für 12 Wochen mit einer wöchentlichen Paclitaxeltherapie in Kombination mit Trastuzumab behandelt. Nach 12 Wochen wurde die Behandlung mit Trastuzumab für insgesamt 1 Jahr fortgesetzt und eine endokrine Therapie begonnen. In dieser Studie waren ein Drittel der Frauen älter als 60 Jahre. Aufgrund der reduzierten Toxizität dieser Kombination scheint sie insbesonders für Patientinnen mit kardialen Komorbiditäten [1541] und einen HER2-positivem Mammakarzinom als adjuvante Behandlungsoption geeignet.

9. Mammakarzinom des Mannes

Die Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms des Mannes sollte interdisziplinär erfolgen und erfordert aufgrund der tumorbiologischen Eigenschaften und Ähnlichkeit zu dem Mammakarzinom der Frau gynäkoonkologische Fachexpertise. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Brustzentren, niedergelassenen Gynäkologen, Urologen und Andrologen wird insbesondere angeraten bei der Behandlung der sexuellen Störungen durch die Tamoxifentherapie, bei Männern mit BRCA-Mutationen [1543] mit einem damit einhergehenden erhöhten Risiko für Prostatakrebs und bei Männern mit Brustkrebs, bei denen eine Behandlung des benignen Prostatasyndroms erfolgen soll [1544].

9.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine frühzeitige ärztliche Konsultation soll durch Information von Männern über die Erkrankung, insbesondere über Symptome und Veränderungen der Brust und durch die Aufforderung zur Selbstbeobachtung, gefördert werden.
	Starker Konsens

9.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Basisdiagnostik soll bei Verdacht auf maligne Befunde durch Anamnese, klinische Untersuchung, Mammographie sowie Ultraschalldiagnostik der Brust und der Lymphabflussregionen erfolgen. Zum diagnostischen Einsatz der KM-MRT liegen keine Daten vor.
	Starker Konsens

9.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die weiterführende Diagnostik und das Staging/ Ausbreitungsdiagnostik soll bei Brust- und Axillabefunden entsprechend der Empfehlung für Frauen erfolgen, wobei zum diagnostischen Einsatz von KM-MRT keine Daten vorliegen.
	Starker Konsens

9.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Operation hat die vollständige Tumorentfernung zum Ziel und sollte als Mastektomie durchgeführt werden. Bei günstigem Größenverhältnis zwischen Tumor und Brust sollte die Brusterhaltung erwogen werden.
	Starker Konsens

9.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei klinisch unauffälliger Axilla (cN0) soll eine Sentinel-Lymphknotenentfernung nach den gleichen Regeln wie bei der Frau vorgenommen werden.
	Starker Konsens

9.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei größeren Tumoren (≥ 2cm), bei axillärem Lymphkotenbefall und bei negativem Hormonrezeptor soll eine adjuvante Radiotherapie der Brustwand und ggf. der Lymphabflusswege (Indikation wie bei der Frau) unabhängig vom Operationsverfahren erfolgen.
	Starker Konsens

9.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die adjuvante Chemotherapie sowie die Antikörpertherapie (Anti-HER2) soll nach den gleichen Regeln wie bei der Frau indiziert und durchgeführt werden.
	Konsens

9.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom sollen eine adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen in der Regel über 5 Jahre erhalten. Für eine Behandlung über 5 Jahre hinaus liegen keine Daten vor. Analog zum weiblichen Mammakarzinom kann diese in Einzelfällen erwogen werden.
	Starker Konsens

9.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	a.) Die Therapie bei metastasierter Erkrankung sollte nach den gleichen Regeln wie bei der Frau erfolgen. b.) Es ist unklar, ob Aromatasehemmer ohne Suppression der testikulären Funktion beim Mann ausreichend wirksam sind. Daher sollten Aromatasehemmer in Kombination mit einer Suppression der testikulären Funktion gegeben werden.
	Starker Konsens

9.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Teilnahme an Studien/Registern sollte Männern mit Brustkrebs angeboten und ermöglicht werden.
	Konsens

9.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine genetische Beratung soll allen Männern mit Brustkrebs empfohlen werden.
	Konsens

9.12.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Ausgestaltung der Nachsorge einschließlich der bildgebenden Diagnostik soll in Analogie zum Vorgehen der Frauen erfolgen.
	Starker Konsens

9.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Qualifizierte und sachdienliche genderspezifische Informationen (Print und Internet) sollten dem Patienten von dem behandelnden Fachpersonal zur Verfügung gestellt werden und der Zugang zum speziellen Angebot der Selbsthilfegruppen ermöglicht werden.
	Starker Konsens

Das Mammakarzinom des Mannes hat eine Inzidenz von ca. 0,5 – 1,0% aller diagnostizierten Brustkrebsfälle. In Deutschland werden jedes Jahr ca. 600 neue Fälle an Brustkrebs bei Männern diagnostiziert [43]. Faktoren, die für Männer das Erkrankungsrisiko für ein Mammakarzinom erhöhen, sind in Tabelle 20 dargestellt [1545]. Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt bei 67 Jahren [43]. Für Männer werden keine speziellen Screeningverfahren oder Früherkennungsmaßnahmen empfohlen. Die meisten Brustkrebsfälle werden von Männern selbst entdeckt. Die Erstdiagnose wird zu 40% in fortgeschrittenen Stadien UICC III und IV gestellt [43, 1546]. Gründe hierfür sind mangelndes Wissen um die Erkrankung seitens der Patienten, mit einer damit bedingten verzögerten ärztlichen Vorstellung. Darüber hinaus bestehen auch auf ärztlicher Seite Wissensdefizite zu den Möglichkeiten der bildgebenden Diagnostik und Abklärung sowie der Versorgungskoordination durch die Betreuung in zertifizierte Brustzentren [1547-1549].

Tabelle 20: Risikofaktoren für Männer, an einem Mammakarzinom zu erkranken

Alter	unimodale Altersverteilung mit der höchsten Inzidenz im 71. Lebensjahr
Herkunft	erhöhtes Risiko bei Afrikanern und karibischen Männern meist auch in fortgeschrittenen Stadien bei Erstdiagnose
Keimbahnmutationen	bei positiver Familienanamnese beider Geschlechter 2,5-faches Erkrankungsrisiko; BRCA2-Mutationen bei 4 % - 40 % aller Fälle nachzuweisen; RAD51B-Genalteratonen erhöhen das Risiko um 50 %
Endokrine Ursachen	exogene Östrogen-Belastung z. B. durch Hormontherapie für Transsexuelle, Behandlung des Prostatakarzinoms, berufliche Exposition
	erhöhte endogene Östrogensynthese: Klinefelter Syndrom, Adipositas
	erniedrigte Androgenspiegel: Orchidektomie, Hodenhochstand, Mumps-assoziierte Orchitis, Leberzirrhose
Umwelt	Lifestyle: Adipositas, mangelnde Bewegung, exzessiver Alkoholkonsum
	Strahlenexposition: Nuklearwaffen, Radiotherapie, diagnostische Radiologie
	berufliche Exposition: hohe Temperaturen, Erdöl, Abgase

Es gibt ausgesprochen wenig Evidenz aus randomisierten Studien zu spezifischer Diagnostik, biologischen Parametern und Therapie des männlichen Mammakarzinoms. Die Daten beruhen derzeit überwiegend auf epidemiologischen Daten, retrospektiven Fallberichten, retrospektiven kleinen Kohorten und inhomogenen Studienkollektiven. Es gibt keine Behandlungsstandards, die sich auf größere randomisierte Studien beziehen könnten.

Derzeit richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern mit Brustkrebs überwiegend nach den Empfehlungen zur Diagnostik, Behandlung und Nachsorge der Erkrankung bei postmenopausalen Frauen [1549, 1550]. Wohl wissend, dass die Erkrankung bei Männern andere biologische Potenziale aufweist, die in der Versorgung von Patienten zu berücksichtigen sind [1551-1553]. International besteht Konsens, die Wissensbasis zu Brustkrebs bei Männern durch Teilnahme an Registerstudien anzuheben [1550, 1554, 1555].

Bei männlichen Brustkrebspatienten findet sich eine ähnliche Brustkrebssterblichkeit wie bei älteren postmenopausalen Frauen. Eine genetische Disposition liegt bei Männern häufiger vor, insbesondere Mutation BRCA1 und BRCA2 [1556]. Darüber hinaus haben Männer mit Brustkrebs eine bis zu 20 % erhöhte Risikokonstellation für Zweitmalignome [1557].

Bei über 90% der Patienten wird ein ER-positives invasiv-duktales Karzinom diagnostiziert. Die HER2-Überexpression wird in der Literatur inkonsistent mit 12-37% angegeben. Eine aktuelle Studie fand 97% ER-positive und nur 10% HER2-positive Tumoren in einer unizentrischen Kohorte von 61 invasiven Mammakarzinomen bei Männern [1558]. In 39–95% der Fälle wurde eine Androgenrezeptor-Expression nachgewiesen. Im Gegensatz zu den histopathologischen Ähnlichkeiten zum Brustkrebs

bei Frauen weisen molekularbiologische Untersuchungen wesentliche Unterschiede auf [1552, 1553, 1555, 1558].

Die meisten Männer wurden bisher durch Mastektomie und axilläre Lymphonodektomie (ALND) und ggf. mit Brustwandbestrahlung behandelt [1546, 1559, 1560]. Aktuelle Daten suggerieren insbesondere weniger radikale chirurgische Maßnahmen mit dem Ziel, die therapiebedingte Morbidität zu senken [1561-1564].

Männer mit Brustkrebs mit Lymphknotenbefall profitieren von einer adjuvanten Chemotherapie mit Verbesserung der Prognose (krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben) [1565]. Bei der Entscheidung zur adjuvanten Therapie sind Komorbiditäten und Tolerabilität sowie Präferenzen des Patienten zu berücksichtigen. Verwendet werden die bei Frauen üblichen Substanzen und Schemata einschließlich der Anti-HER2-Therapie, wenn indiziert. Tamoxifen ist derzeit Standardtherapie bei Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs. Die Nebenwirkungen wie sexuelle Dysfunktionen führen zu einer hohen Therapieabbruchrate [1566]. Der Einsatz von Aromatasehemmern in der adjuvanten Therapie wird nicht empfohlen; Aromatasehemmer waren in einer retrospektiven Analyse deutscher Krebsregister mit einer signifikant erhöhten Mortalität verbunden [1567].

Es gibt keine Evidenz aus klinischen Studien zur Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms bei Männern; allerdings besteht Konsens, in Anlehnung an die Erfolge beim HER2-positiven Mammakarzinom der Frau auch Männer mit HER2-positivem Mammakarzinom adjuvant mit Trastuzumab zu behandeln [1568].

In der Metastasierung können Aromatasehemmer second-line eingesetzt werden, am ehesten in Verbindung medikamentöser Suppression der Gonadenfunktion [1569-1573].

Bei fortgeschrittener metastasierter Erkrankung weisen Studien Behandlungsoptionen sowohl für Fulvestrant, Aromatasehemmern und Eribulin aus [1570, 1571, 1573-1575].

Die Rehabilitation und Nachsorge einschließlich der bildgebenden Diagnostik erfolgt in Anlehnung an die empfohlene Nachsorge für Frauen. Die Nachsorge für Männer fokussiert auf die zu beachtenden spezifischen Risiken, Komorbiditäten, Kurz- und Langzeitnebenwirkungen und schließt psychosoziale sowie psychoonkologische Aspekte ein [1336, 1576].

10. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren (QI) sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient [1577]. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung, indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [1578]. Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine Arbeitsgruppe „AG Qualitätsindikatoren". Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der bereits bestehenden Qualitätsindikatoren der Leitlinie 2012 und der neuen starken Empfehlungen (Empfehlungsstärke A, „soll") der aktualisierten Leitlinie. Die Erstellung erfolgte unter Berücksichtigung der Ergebnisse der bestehenden Qualitätsindikatoren aus den zertifizierten Brustkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Senologie [1498], der Qualitätsindikatoren der externen stationären Qualitätssicherung [1579] und den Ergebnissen der Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen QIs. Die Ergebnisse der leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren, welche im Rahmen des Zertifizierungsverfahrens gemessen und ausgewertet werden, wurden bereits im Kick-off-Treffen der vorliegenden Aktualisierung vorgestellt, um ggf. Änderungen von Empfehlungen und Hintergrundtexten auf Basis der Ergebnisse aus der Versorgung vornehmen zu können. Für einige der Empfehlungen, die den bestehenden Indikatoren zugrunde liegen, ergaben sich Änderungen. Die Änderungen sind vorwiegend auf neue Studienergebnisse zurückzuführen. Die genaue Vorgehensweise zur Auswahl der potenziellen QI und die Zusammensetzung der AG ist im Leitlinienreport dargelegt (http://leitlinienprogramm-onkologie.de/index.php?id=67&type=0).

Nach einer Präsenzsitzung, einer schriftlichen Bewertung der dort positiv priorisierten Indikatoren und einer abschließenden Telefonkonferenz der AG wurden 2 neue Indikatoren angenommen (Ergänzung für QI 5 „Indikation zur Sentinel-Lymphknotenbiopsie" und QI 6 „Therapie der axillären Lymphabflussgebiete bei pN1"). Der bereits bestehende QI 5 „Indikation zur Sentinel-Lymphknotenbiopsie" soll zukünftig getrennt nach weiblichen (5 a)) und männlichen Patienten (5 b)) auf Basis der Daten des QS-Verfahren Mammachirurgie des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) berechnet werden, so dass zu den bereits bestehenden QI lediglich 1 QI hinzukommt. Von den 12 QI aus der Leitlinie 2012 wurden 4 QI gestrichen und 2 QI (QI 2: Intraoperative Präparateradio-/-sonographie, QI 4: Endokrine Therapie als erste Therapieoption beim steroidzeptorpositivem metastasierten Mammakarzinom) im Zähler bzw. Nenner angepasst. Die Begründungen sind ausführlich im Methodenreport beschrieben. Das finale Set besteht somit aus 9 Qualitätsindikatoren.

Die AG QI hat auf Basis der Empfehlung „3.9 Diagnose- und Versorgungskette Brustkrebsfrüherkennung" einen QI definiert, der die Weiterbehandlung der im Screening gesicherten Patientinnen in zertifizierten Brustkrebszentren erfasst und verbessern soll.

Zähler	Anzahl der Patientinnen, die eine Behandlung in einem zertifizierten Brustkrebszentrum (DKG/DGS, NRW) erhalten
Nenner	Alle im Screening entdeckten Patientinnen mit histologisch gesichertem invasivem Mammakarzinom u/o DCIS

Die für diesen QI notwendigen Daten stehen ausschließlich der Kooperationsgemeinschaft Mammographiescreening zur Verfügung und können nicht über die Krebsregister oder die zertifizierten Zentren generiert werden. Insofern konnten die Mitglieder der AG QI das zu bewertende Kriterium 5 „Die Daten werden beim Leistungserbringer routinemäßig dokumentiert oder eine zusätzliche Erhebung erfordert einen vertretbaren Aufwand“ für diesen QI nicht positiv bewerten, da die Gruppenmitglieder nur auf Daten aus zertifizierten Zentren, Krebsregistern und des IQTIG zurückgreifen können. Es bestand jedoch Konsens in der Gruppe, den QI in die Liste der QI aufzunehmen und als Adressaten der Erfassung dieses QI die Kooperationsgemeinschaft Mammographie zu benennen und zu kontaktieren.

Für den Bereich Palliativmedizin hat die AG keine neuen Qualitätsindikatoren abgeleitet, sondern verweist auf die bestehenden QI der Leitlinie Palliativmedizin, vor allem die QI „Vorausschauende Versorgungsplanung“ und „Screening mittels MIDOS und IPOS“ der Leitlinie. Der letztgenannte QI wird in den Onkologischen Zentren der Deutschen Krebsgesellschaft erfasst.

Bei den QI, die kleine Grundgesamtheiten betrachten, soll die detaillierte Aufarbeitung der Fälle, z.B. im Rahmen von Auditverfahren vor Ort, gegenüber einer quantitativen Auswertung im Vordergrund stehen,. Damit soll verhindert werden, dass auffällige QI-Ergebnisse, die vor allem durch kleine Grundgesamtheiten bedingt sind („Problem der kleinen Zahl“), zu einer negativen Bewertung führen. Die QI haben in diesen Fällen v. a. das Ziel, auffällige Verläufe zu identifizieren, diese konkret zu adressieren und z. B. über die Auditierung vor Ort Verbesserungsmaßnahmen einzuleiten. Aufgrund der kleinen Grundgesamtheit können keine validen Daten im Sinne eines definierten Referenzwertes geliefert werden.

Tabelle 21: Qualitätsindikatoren

Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners.Die Qualitätsindikatoren gelten für weibliche und männliche Patienten, wenn nicht anders beschrieben.

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
QI 1: Weiterbehandlung der im Screening detektierten Mammakarzinome in zertifizierten Brustkrebszentren		
Zähler: Anzahl der Patientinnen, die eine Behandlung in einem zertifizierten Brustkrebszentrum (DKG/DGS, NRW) erhalten **Nenner:** Alle im Screening entdeckten Pat. mit histologisch gesichertem inv MaCa u/o DCIS	**3.13** Zur Sicherung einer bestmöglichen Behandlung soll die weiterführende Therapie von im Screening detektiertem Mammakarzinom in zertifizierten Brustzentren erfolgen. Die kontinuierliche Qualitätssicherung **soll** durch Kommunikation und Datenerfassung zwischen Screeningzentrum und zertifiziertem Brustzentrum gesichert werden.	EK **Qualitätsziel:** Möglichst häufig Weiterbehandlung der im Screening detektierten Mammakarziome u/o DCIS in einem zertifizierten Brustkrebszentrum
Anmerkung: Der QI kann mit Daten der Kooperationsgemeinschaft Mammographie ausgewertet werden		
QI 2: Prätherapeutische histologische Sicherung (seit 2012, vormals: MamCa 1)		
Zähler: Pat. mit prätherapeutischer histologischer Diagnosesicherung durch Stanz- oder Vakuumbiopsie **Nenner:** Pat. mit Ersteingriff und Histologie „invasives Mammakarzinom oder DCIS“ als Primärerkrankung	**4.14.** Die histologische Abklärung von Befunden soll durch Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie und in zu begründenden Ausnahmefällen durch offene Exzisionsbiopsie erfolgen.	LOE 3a, Empfehlungsgrad A **Qualitätsziel:** Möglichst viele Pat. mit prätherapeutischer histologischer Sicherung durch Stanz- oder Vakuumbiopsie bei Ersteingriff und Primärerkrankung invasives Mammakarzinom und/oder DCIS
QI 3: Intraoperative Präparateradio-/-sonographie (seit 2012, vormals: MamCa 2)		
Zähler: Operationen mit intraoperativem Präparatröntgen oder intraoperativer Präparatsonographie	**4.25.** Die prä- oder intraoperative Markierung soll insbesondere bei nicht tastbaren Veränderungen mit der Methode erfolgen, mit der	EK **Qualitätsziel:** Möglichst häufig intraoperative Präparatsonographie o. -

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
Nenner: Operationen mit präoperativer Drahtmarkierung gesteuert durch Mammographie oder Sonographie	der Befund eindeutig darstellbar ist. Der Nachweis einer adäquaten Resektion ist intraoperativ durch Präparateradiographie oder Präparatesonographie zu erbringen. Sollte eine MR-gesteuerte Markierung durchgeführt worden sein, so soll im Fall eines histologisch unspezifischen benignen Befundes eine MR-Kontrolle innerhalb von 6 Monaten durchgeführt werden.	radiographie nach präoperativer Markierung

QI 4: Axilläre Lymphknotenentfernung bei DCIS (seit 2012, vormals: MamCa 3)

Zähler: Pat. mit axillärer Lymphknotenentnahme (primäre Axilladissektion oder SNB) **Nenner:** Pat. mit Histologie „DCIS“ und abgeschlossener operativer Therapie bei Primärerkrankung und brusterhaltender Therapie	**4.23.** Eine Axilladissektion soll beim DCIS nicht durchgeführt werden. Eine Sentinel-Node-Biopsie soll nur durchgeführt werden, wenn eine sekundäre Sentinel-Node-Biopsie aus technischen Gründen nicht möglich ist, z. B. bei Ablatio mammae.	LOE 1b, Empfehlungsgrad A **Qualitätsziel:** Möglichst wenige Pat. mit primärer Axilladissektion oder Sentinel-Node-Biopsie (SNB) bei DCIS mit brusterhaltender Therapie
Anmerkung: Qualitätsziel <5%		

QI 5: Endokrine Therapie als erste Therapieoption beim steroidzeptorpositivem metastasierten Mammakarzinom (seit 2012, vormals: MamCa 11)

Zähler: Pat., die eine endokrin basierte Therapie im metastasierten Stadium als First-line-Therapie erhalten haben **Nenner:** Alle Pat. mit steroid-rezeptorpositivem und HER2-	**5.26.** Die endokrine Therapie +/- zielgerichteter Therapie ist die Therapie der Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status. Die endokrine Therapie ist nicht indiziert bei Patientinnen, bei denen die Notwendigkeit des Erreichens einer schnellen	LOE 1b, Empfehlungsgrad A **Qualitätsziel:** Möglichst häufig Durchführung einer endokrin basierten Therapie als First-Line-Therapie bei Pat mit Mammakarzinom, positivem Hormonrezeptorstatus, negativem HER2-Status und Erstdiagnose einer Metastasierung.

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
negativem Mammakarzinom und Erstdiagnose einer Metastasierung	Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs besteht.	

QI 6: Indikation zur Sentinel-Lymphknotenbiopsie (seit 2012, vormals: MamCa 4)

Zähler: Pat. mit alleiniger Sentinel-Node-Biopsie **Nenner:** Pat. mit Primärerkrankung invasives Mammakarzinom und negativem pN-Staging und ohne präoperative tumorspezifische Therapie	**4.51.** Das axilläre Staging soll Bestandteil der operativen Therapie des invasiven Mammakarzinoms sein. **4.52.** Dies soll mithilfe der Sentinellymphknoten-Entfernung (SNB) bei palpatorisch und sonographisch unauffälligem Lymphknotenstatus erfolgen.	4.51. EK 4.52. LoE 1a, Empfehlungsgrad A **Qualitätsziel:** Möglichst viele Pat. mit Sentinel-Node-Biopsie bei Lymphknoten-negativem (pN0) invasivem Mammakarzinom ohne präoperative tumorspezifische Therapie
Anmerkung: *Der Qualitätsindikator soll getrennt nach weiblichen und männlichen Patienten berechnet werden* (siehe Einleitung)		

QI 7: Therapie der axillären Lymphabflussgebiete bei pN1mi (neu 2017)

Zähler: Anzahl Pat. mit Therapie (= Axilladissektion o. Radiatio) der axillären Lymphabflussgebiete **Nenner:** Alle Pat. mit Primärerkrankung invasives Mammakarzinom, pN1mi	**4.56.** Bei ausschließlicher Mikrometastasierung soll auf eine gezielte Therapie der Lymphabflussgebiete (Operation, Radiotherapie) verzichtet werden.	LoE 1b, Empfehlungsgrad B **Qualitätsziel:** Möglichst selten Therapie der axillären Lymphabflussgebiete bei Mikrometastasierung
Anmerkung: Qualitätsziel <5%		

QI 8: Durchgeführte Strahlentherapie nach BET (seit 2012, vormals: MamCa 6)

Zähler: Pat. mit invasivem Karzinom und BET, die eine Radiatio der Brust erhalten haben	**4.87.** Nach brusterhaltender Operation wegen eines invasiven Karzinoms soll eine Bestrahlung der	LOE 1a, Empfehlungsgrad A **Qualitätsziel:**

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
Nenner: Pat. mit Primärerkrankung invasives Mammakarzinom und BET	betroffenen Brust durchgeführt werden. Bei Patientinnen mit eindeutig begrenzter Lebenserwartung (<10 Jahre) und einem kleinen (pT1), nodal-negativen (pN0), Hormonrezeptor-positiven HER2-negativen Tumor mit endokriner adjuvanter Therapie, freie Schnittränder vorausgesetzt, kann unter Inkaufnahme eines erhöhten Lokalrezidivsrisikos nach individueller Beratung auf die Strahlentherapie verzichtet werden	Adäquate Rate an Bestrahlungen nach BET bei Pat. mit Ersterkrankung invasives Mammakarzinom.

QI 9: Endokrine Therapie bei rezeptorpositiven Befund (seit 2012, vormals: MamCa 7)

Zähler: Pat., die eine adjuvante endokrine Therapie erhalten haben. **Nenner:** Steroidrezeptorpositive Pat. mit Primärerkrankung invasives Mammakarzinom.	**4.109.** Patientinnen mit östrogen- und/oder Progesteronrezeptor-positiven (°) invasiven Tumoren sollen eine endokrine Therapie erhalten. ° (>/=10% progesteronrezeptor-positive Tumorzellkerne)	LOE 1a, Empfehlungsgrad A **Qualitätsziel:** Möglichst häufig Durchführung einer endokrinen Therapie bei rezeptorpositiven Pat. mit Ersterkrankung invasives Mammakarzinom

QI 10: Trastuzumab-Therapie bei HER2-positivem Befund (seit 2012, vormals: MamCa 8)

Zähler: Alle Pat., die eine (neo-) adjuvante Trastuzumab-Therapie über 1 Jahr erhalten haben **Nenner:** Alle HER2-positiven (immunhistochemisch Score 3+ und/oder ISH-positiv) Pat. mit Primärerkrankung invasives Mammakarzinom >= pT1c	**4.133.** Patientinnen mit HER2-überexprimierenden Tumoren mit einem Durchmesser ≥ 1 cm (immunhistochemisch Score 3+ und/oder ISH-positiv) sollen eine (neo-)adjuvante Behandlung mit Anthrazyklin gefolgt von einem Taxan in Kombination mit Trastuzumab erhalten. Trastuzumab soll über eine Gesamtdauer von einem Jahr verabreicht werden.	LOE 1b, Empfehlungsgrad A **Qualitätsziel:** Möglichst häufig Trastuzumab-Therapie über 1 Jahr bei HER2-positiven Pat. mit Ersterkankung invasives Mammakarzinom >= pT1c

11. Anhänge

11.1. Klinische Algorithmen der Diagnosekette Brustkrebs-Früherkennung

Algorithmus Abklärungsdiagnostik bei Symptomen und Befunden

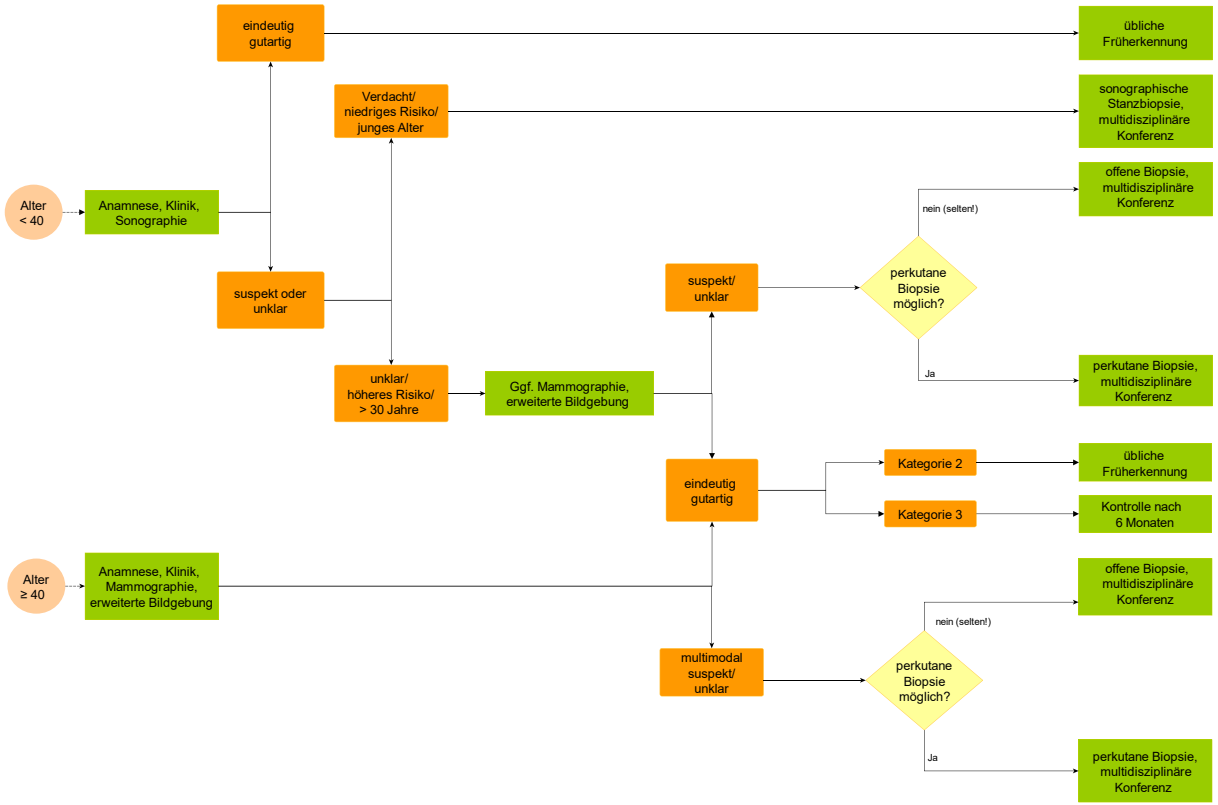
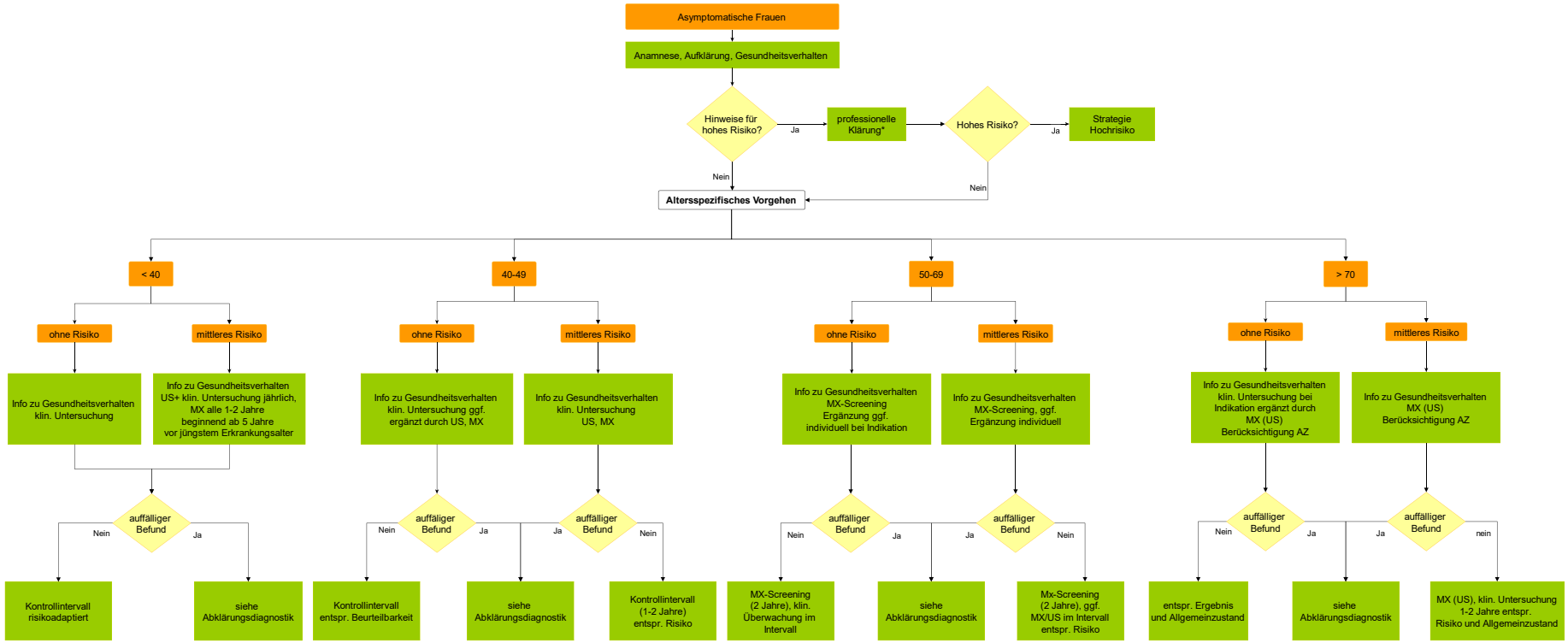


Abbildung 4: Algorithmus bei Symptomen und Befunden (Frau und Mann)

Algorithmus Brustkrebs-Früherkennung bei asymptomatischen Frauen



Legende:
Hohes Risiko: Lebenszeitrisiko ≥ 30 % oder Mutationsträger BRCA1/2
Mittleres Risiko: Lebenszeitrisiko > 15 % und < 30 %
Niedriges Risiko: < 15 % Erkrankungswahrscheinlichkeit im Leben
MX: Mammographie
US: Ultraschall
AZ: Allgemeinzustand
***: Checkliste, genetische Beratung ggf. Testung**

Abbildung 5: Algorithmus Brustkrebs-Früherkennung bei asymptomatischen Frauen

11.1.1. Möglichkeiten und Indikationen der plastischen Rekonstruktion

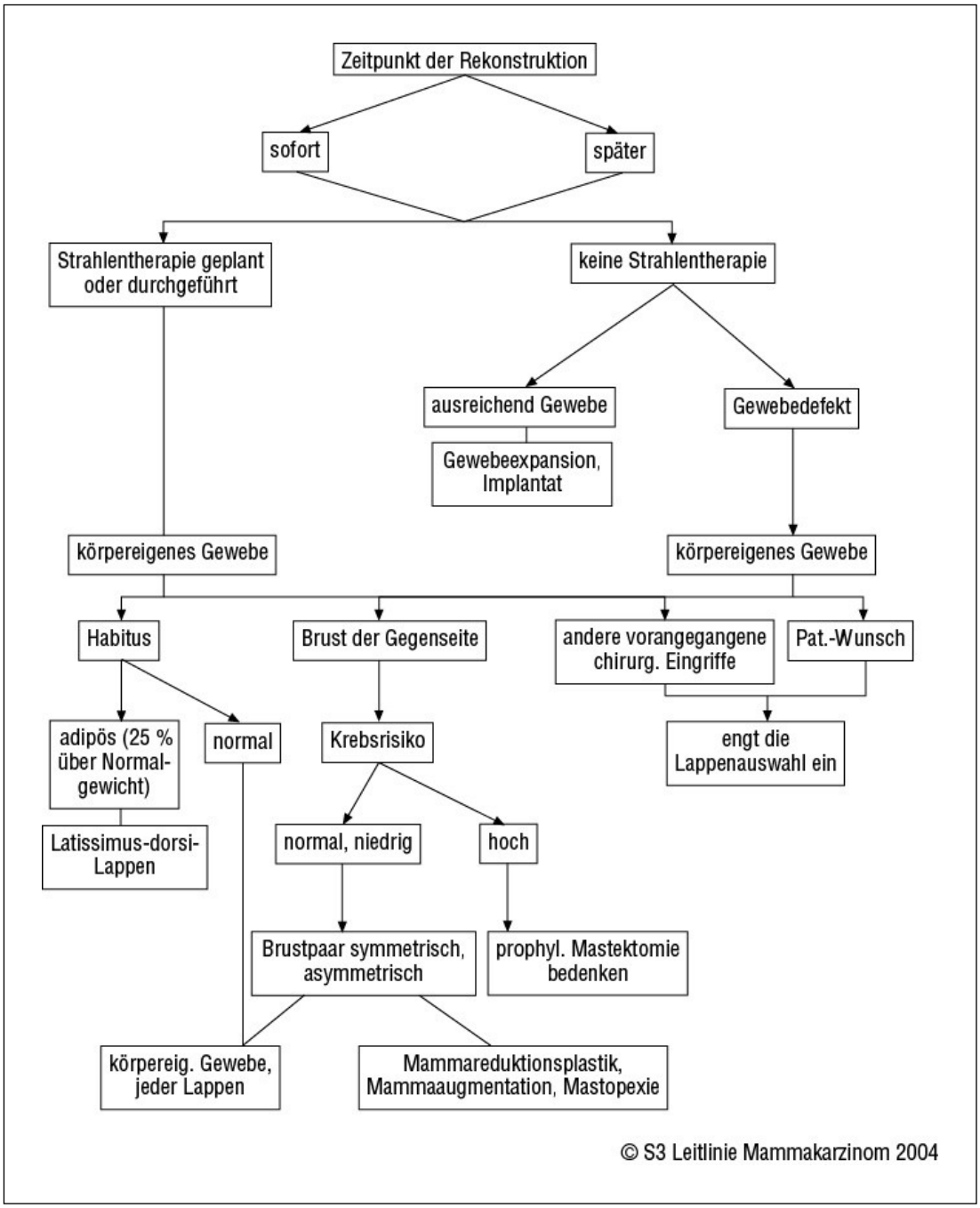


Abbildung 6: Möglichkeiten und Indikationen der Brustrekonstruktion

11.1.2. Klassifikation der Eingriffe

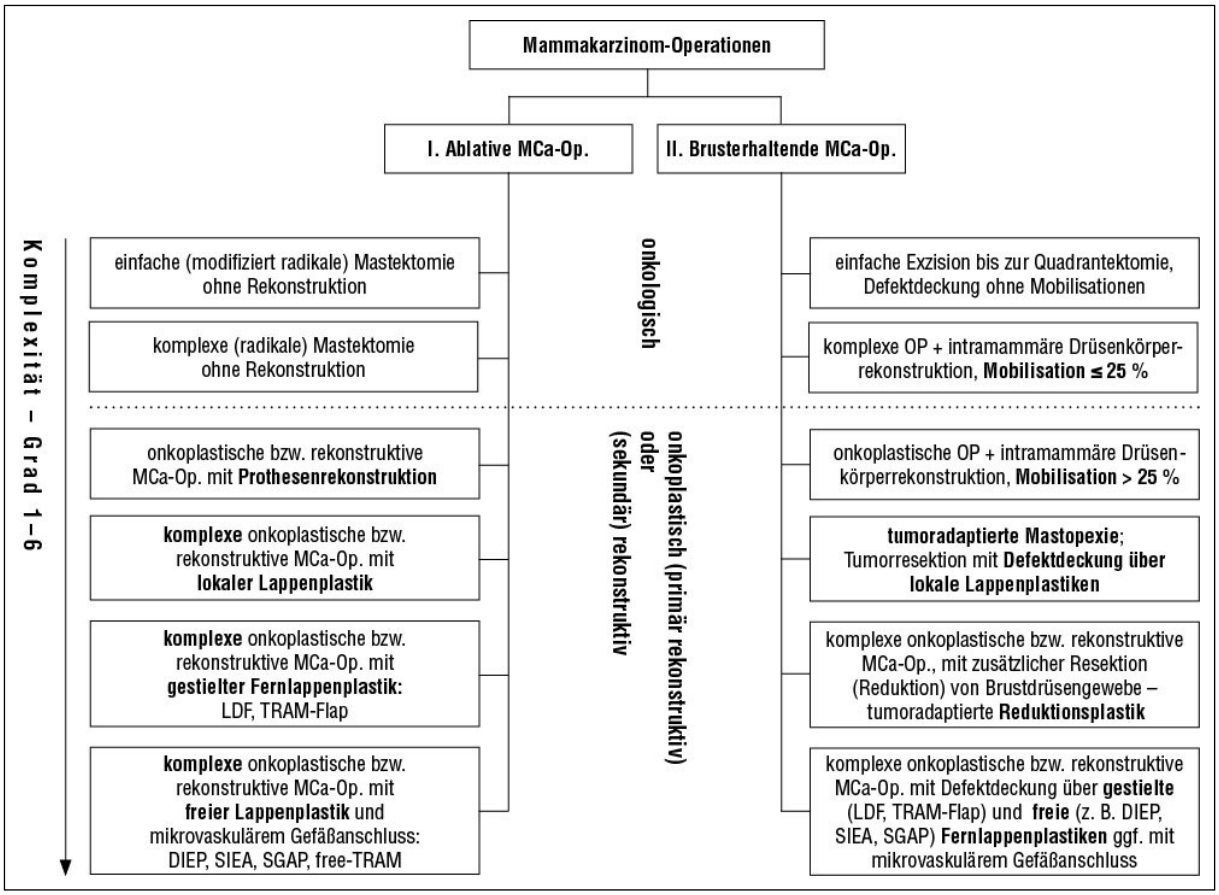


Abbildung 7: Klassifikation der Mammakarzinom-Operationen nach Komplexitätsgrad

11.2. Pathomorphologische Untersuchung

(zu Kapitel 4.5 Pathomorphologische Untersuchung)

Der Anhang umfasst Auszüge aus gängigen Klassifikationen und Graduierungssystemen, auf welche die Leitlinie Bezug nimmt, sowie Formblattvorschläge für den „Begleitschein zur Einsendung“ und die „Dokumentation der gutachterlichen diagnostischen Begutachtung“ (vgl. Abbildung 8 bis Abbildung 10). Dabei findet auch die aktuelle Nomenklatur benigner Mammaläsionen Berücksichtigung. Außerdem enthält der Anhang Ergänzungen zur Interpretation der Hormonrezeptorbestimmung. Zusätzlich werden spezielle Aspekte der Begutachtung nach neoadjuvanter systemischer Therapie erläutert.

Patientendaten

Name:
Vorname:
Geburtsdatum:

Journal-Nr. (Pathologie):

Einsender

Präparate		Untersuchungsmaterial	Markierungen
1.	re. ◯ li. ◯		
2.	re. ◯ li. ◯		
3.	re. ◯ li. ◯		
4.	re. ◯ li. ◯		
5.	re. ◯ li. ◯		
6.	re. ◯ li. ◯		

Klinische Befunde und Bildgebung

Tastbefund ◯ Herdbefund ◯ Asymetrie ◯
US-Befund ◯ Mikrokalk ◯ Architekturstörung ◯
MR-Befund ◯ Strahliger Herd ◯ Pectorailsinfiltration ◯

Hautveränderungen

Hautrötung ◯
Orangenhaut ◯
Hauteinziehung ◯

Klinische Diagnose

Voroperationen / Vorbefunde?
◯ nein ◯ ja

Mehrere Herde?
wenn ja, wieviele:

Bei Tumordiagnose

Klin. TNM

Tumorgröße cm

Residualtumor?
◯ nein ◯ ja

Wenn ja, wo:

Neoadjuvante Chemotherapie erfolgt?
◯ geplant ◯ nein ◯ ja

Schema

Ansprechen:

Topographie und/oder Schnittführung bitte eintragen

Datum | Behandelnder Arzt | Telefon | Fax | Piepser

Abbildung 8: Formblatt 1 - Begleitschein zur Einsendung

Einsender	Patientendaten Name: Vorname: **Geburtsdatum:** **Journal-Nr.:** **Berichtsdatum:**

Vorgehen, makroskopische Beschreibung:
□ Stanzbiopsie Gesamtlänge der Stanzzylinder: _____ cm
□ Vakuumbiopsie

Anzahl der Stanzen: ____ Präparatradiogramm gesehen □ ja □ nein
Verkalkungen > 100 µm □ ja □ nein
wenn ja: □ lamellär □ amorph

Histopathologische Diagnose:

□ **Nicht verwertbar**
□ **Normalgewebe**

□ **Benigne Läsionen**
- □ Adenose mit Kolumnarzellmetaplasie
- □ Fettgewebsnekrose
- □ Fibroadenom/tubuläres Adenom
- □ Fibrös-zystische Mastopathie
- □ Hamartom
- □ Sonstige benigne Läsionen:
- □ Papillom, vollständig erfasst
- □ Periduktale Mastitis/Duktektasie
- □ Pseudoangiomatöse Stromahyperplasie (PASH)
- □ Sklerosierende Adenose/apokrine Adenose

□ **Benigne Läsionen mit unsicherem biologischem Potential oder malignitätsverdächtig**
- □ Atypische duktale Hyperplasie (ADH)
- □ Flache epitheliale Atypie (FEA)
- □ Klassische lobuläre Neoplasie (LN)
- □ Radiäre Narbe/komplexe sklerosierende Läsion
- □ Sonstige benigne Läsionen mit unsicherem Potential:_____
- □ Intraduktales Papillom
  - □ nicht sicher vollständig erfasst
  - □ mit Atypie
- □ Phylloides-Tumor, benigne/Borderline-Kategorie

□ **Maligne Läsion, nicht invasiv (DCIS, LN-Varianten: mit Komeonekrosen, plemorph, floride/extended)**
DCIS
Kerngrading/WHO-Grad □ Low Grade □ Intermed. Grade □ High Grade
Komedonekrosen □ vorhanden □ nicht vorhanden
LN-Variante
Variante □ Klassisch mit Komedonekrosen □ Pleomorph
□ floride/extended
□ mit Komedonekrosen
□ ohne Komedonekrosen

□ **Maligne Läsion, invasiv**
- □ invasiv, NST M8500/3
- □ invasiv lobulär M8520/3
- □ tubulär M8211/3
- □ muzinös M8480/3

□ Mischtyp: _____
□ sonst. Mamma-Ca: _____
□ nicht beurteilbar

Begleitende in-situ Komponente: □ Ja □ Nein
Histolog. Differenzierungsgrad □ G1 □ G2 □ G3 □ nicht beurteilbar

□ **Sonstige maligne Neoplasie:** _____

□ **Unkl. Läsion**
- □ unklar, ob invasiv oder nicht-invasiv
- □ unklar, ob lobuläre Neoplasie oder DCIS

B-Klassifikation
- □ B1a: nicht verwertbar
- □ B1b: ausschl. Normalgewebe
- □ B2: benigne
- □ B3: benigne mit unsicherem biologischen Potenzial
- □ B4: malignitätsverdächtig
- □ B5: maligne
  - □ B5a: in situ □ B5b: invasiv
  - □ B5c: Nicht zu entscheiden, ob invasiv oder in situ
  - □ B5d: Malignom anderer Histogenese/Metastase

Bei Nachweis von Mikrokalk: Assoziation mit der diagnostizierten Läsion?
- □ nein
- □ ja, mit: □ invasivem Ca □ DCIS □ ADH □ Sonst.:
- □ unsicher

Hormonrezeptoren: ER: __ % positive Tumorzellen PR: __% positive Tumorzellen
HER2: IHC-Score: ____
ISH: □ amplifiziert □ nicht amplifiziert □ zweifelhaft/borderline
Ki-67: __ % positive Tumorzellen
Kommentar/Zusätzliche Informationen:

Datum: _____ Unterschrift: _____

Abbildung 9: Formblatt 2A - Dokumentation der diagnostischen Beurteilung an der Stanz- oder Vakuumbiopsie

Einsender	**Patientendaten** Name: Vorname: Geburtsdatum: Journal-Nr.: Berichtsdatum:

Seite: ☐ Rechts ☐ Links
Präparat topographisch markiert: ☐ Ja ☐ Nein
Präparat eingeschnitten übersandt ☐ Ja ☐ Nein

Art der Probe:
- ☐ Exzision/Segmentresektion
- ☐ Mastektomie/skin-sparing Mastektomie
- ☐ Lymphknoten:
  - ☐ Sentinel
  - ☐ Axilläres Dissektat, Level:_____
  - ☐ Sonstige; welche _____
- ☐ Sonstige; welche_____

Gewicht der Probe: _____g
Größe der Probe _____ mm X _____ mm x _____ mm

Präparatradiographie der Probe gesehen? ☐ Ja ☐ Nein
Bildgebende Anomalie in der Probe? ☐ Ja ☐ Nein
☐ Unsicher

Im Falle einer Vorbiopsie:
Biopsiehöhle bei OP erfasst? ☐ Ja ☐ Nein
☐ Unsicher

Histopathologische Diagnose

☐ **Normalgewebe**

Benigne Läsion (evtl. auch begleitend bei Malignom)

- ☐ Adenom der Mamille
- ☐ Adenose mit Kolumnarzellmetaplasie
- ☐ Fettgewebsnekrose
- ☐ Fibroadenom/tubuläres Adenom
- ☐ Sonstige:_____
- ☐ Fibös-zystische Mastopathie
- ☐ Periduktale Mastitis/Duktektasie
- ☐ Pseudoangiomatöse Stromahyperplasie (PASH)
- ☐ Sklerosierende Adenose/apokrine Adenose

Proliferative (Risiko-)Läsion ohne Malignität

- ☐ Atypische duktale Hyperplasie (ADH)
- ☐ Flache epitheliale Atypie (FEA)
- ☐ Lobuläre Neoplasie, klassischer Typ (ALH, LCIS)
- ☐ Papillom, solitär/duktales Adenom/Adenomyoepitheliom
- ☐ Papillom, multiple
- ☐ Phylloides-Tumor, benigne oder borderline
- ☐ Radiäre Narbe/komplexe sklerosierende Läsion
- ☐ Sonstige: _____

ICD-O-Code

Maligne Läsion, nicht-invasiv (DCIS, LN/LCIS-Varianten)

☐ **DCIS** Größe: _____ mm *8500/2*
- Kerngrad/WHO-Grad: ☐ Low Grade ☐ Intermed. Grade ☐ High Grade
- Komedonekrosen ☐ Vorhanden ☐ Nicht vorhanden
- M. Paget ☐ Vorhanden ☐ Nicht vorhanden

☐ **LN/LCIS-Variante** Größe: _____ mm *8520/2*
- Variante ☐ Klassisch mit Komedonekrosen ☐ Pleomorph
  - ☐ mit Komedonekrosen
  - ☐ ohne Komedonekrosen
- ☐ Extended/floride

☐ **Kombination aus DCIS und LN/LCIS**

Patient: _____ **Journal-Nr.:** _____

Invasives Karzinom ☐ **Vorhanden** ☐ **Nicht vorhanden**

Histologischer Typ:
- ☐ Invasiv NST *8500/3*
- ☐ Invasiv lobulär *8520/3*
- ☐ Muzinös *8480/3*
- ☐ Sonstiges primäres Mammakarzinom:
- ☐ Tubulär *8211/3*
- ☐ Mischtyp: _____

Begleitende in situ-Komponente: ☐ vorhanden ☐ nicht vorhanden

Histologischer Differenzierungsgrad: ☐ G1 ☐ G2 ☐ G3 ☐ Nicht zu beurteilen

☐ **Sonstiger maligner Mammatumor:** _____

Tumorgröße

Maximaler Durchmesser des invasiven Karzinoms: _____ mm ☐ Nicht zu beurteilen

Größe des assoziierten DCIS: _____ mm ☐ Nicht zu beurteilen
(bei extensiver intraduktaler Tumorkomponente)

Peritumorale Gefäßinvasion ☐ Vorhanden ☐ Nicht gesehen

Multifokalität ☐ Vorhanden ☐ Nicht vorhanden
Multizentrizität (nach Faverly et al, 1994) ☐ Vorhanden ☐ Nicht vorhanden

Resektionsränder

DCIS unmittelbar am Rand ☐ Ja ☐ Nein
Wenn ja, Angabe wo: _____

Invasives Karzinom unmittelbar am Rand ☐ Ja ☐ Nein
Wenn ja, Angabe wo: _____

Wenn nein; nächstgelegener Rand: Angabe wo: _____
☐ DCIS ☐ Invasives Karzinom
Sicherheitsabstand: _____

☐ Nicht beurteilbar

Sentinel-Lymphknoten
Zahl untersuchte LK: _____
Zahl befallene Lymphknoten: _____
Maximale Tumorausdehnung: _____ mm

Non-Sentinel-Lymphknoten
Zahl untersuchte LK: _____
Zahl befallene Lymphknoten: _____
Maximale Tumorausdehnung: _____ mm

pTNM-Klassifikation: ___ pT ____ pN ____ (____ / ____) __ M ____ L ____ V _____ R _____

Hormonrezeptoren: ER: ____ % pos. Tumorzellen PR: ____ % pos. Tumorzellen

HER2: IHC-Score: _____
FISH: ☐ Amplifiziert ☐ Nicht amplifiziert
☐ Zweifelhaft (borderline)

Ki-67: ____ % pos. Tumorzellen

Kommentar/zusätzliche Informationen:

Datum: _____ **Unterschrift:** _____

Abbildung 10: Formblatt 2B - Dokumentation der diagnostischen Beurteilung am OP-Präparat

Histologische Klassifikation

Die Nomenklatur und Gruppierung der Läsionen der Mamma orientiert sich an der WHO-Klassifikation der Tumoren der Mamma [115] und ergänzend an den „Europäischen Leitlinien für die Qualitätssicherung der Pathologie beim Mammographiescreening“ [416, 424] sowie Empfehlungen aus weiteren international anerkannten Leitlinien [420, 421].

Im Folgenden werden nur ausgewählte Punkte dargestellt, die differenzialdiagnostisch, im Hinblick auf die pathologisch-radiologische Korrelation oder klinisch von besonderer Bedeutung sind. Außerdem werden einzelne Bezeichnungen der aktuellen WHO-Klassifikation erläutert und kommentiert.

Normalbefund und benigne Läsionen (varia)

„Normalgewebe“ schließt geringgradige altersentsprechende Veränderungen wie z. B. eine Fibrose, lobuläre Involution, mikroskopische Dilatation von Azini und Gängen sowie eine geringe mikrozystische Adenose mit ein. Diese Minimalveränderungen sind in der Regel nicht ausreichend, um einen auffälligen klinischen oder radiologischen Befund zu erklären. Die **fibrös-zystische Mastopathie** bezeichnet Veränderungen, die mit einer ausgeprägten, makroskopisch sichtbaren Zystenbildung, apokrinen Metaplasie und Fibrose einhergehen.

Hiervon abgegrenzt wird die **solitäre Zyste**, die in der Regel größer als 1 cm ist und von einem flachen oder apokrinen Epithel ausgekleidet wird.

Die **periduktale Mastitis** (Duktektasie, Plasmazellmastitis) betrifft größere und mittlelgroße Gänge, die in der Regel subareolär gelagert sind. Die häufig plasmazellreiche, chronische Entzündungsreaktion in der Umgebung der Gänge kann eine große Zahl Histiozyten enthalten und einen granulomatösen Aspekt aufweisen. Sie kann mit einer ausgeprägten periduktalen Fibrose einhergehen. Kalzifikationen sind möglich.

Benigne epitheliale Proliferationen

Die **sklerosierende Adenose** ist in der Frühphase eher zellreich. Der Fasergehalt nimmt mit der Zeit zu. Es wird empfohlen, die sklerosierende Adenose in der Dokumentation der gutachterlichen Stellungnahme nur anzugeben, wenn es sich um einen prominenten Befund handelt [416, 421]. Kalzifikationen können vorliegen.
Die sklerosierende Adenose ist differenzialdiagnostisch vom tubulären Karzinom, der mikroglandulären Adenose und der radiären Narbe abzugrenzen.

Bei Befall benachbarter Lobuli kann sich ein mammographisch oder palpatorisch auffälliger Tumor bilden, der als **Adenosetumor** bezeichnet wird.

Adenosen mit ausgeprägter apokriner Metaplasie, die mindestens 50 % der Adenose einnimmt, werden als **apokrine Adenosen** dokumentiert.

Die **mikroglanduläre Adenose** zeigt im Gegensatz zur sklerosierenden Adenose kein lobulozentrisches organoides Muster. Die runden glandulären Strukturen werden von einem einreihigen Epithel ohne Atypien ausgekleidet. Myoepithelien fehlen. Allerdings lässt sich eine intakte Basalmembran darstellen.

Die **radiäre Narbe** besteht aus einer zentralen, fibrös-elastoiden Zone mit radiär nach außen proliferierenden Duktuli. Die Läsion ist selten größer als 1 cm. Das Epithel ist zweischichtig

oder weist eine duktale Hyperplasie auf. Tubuli können in der zentralen hyalinisierten Fibrose eingeschlossen, verzogen und verkantet sein.

Die **komplexe sklerosierende Läsion** täuscht eine Invasion vor. Sie weist sämtliche Merkmale der radiären Narbe auf, ist aber größer als 1 cm und unregelmäßiger strukturiert, häufig mit nodulären Proliferationen in der Peripherie. Die Läsion kann von Veränderungen wie Papillomen, apokriner Metaplasie oder sklerosierender Adenose begleitet werden. Die wichtigste Differenzialdiagnose für beide radiären sklerosierenden Läsionen ist das tubuläre Karzinom, bei dem Myoepithel und eine intakte Basalmembran in der Begrenzung der Tubuli fehlt.

Die Diagnose einer radiären Narbe oder komplexen sklerosierenden Läsion in der Stanz- und Vakuumbiopsie bedeutet in der Regel eine Einstufung der Veränderung in die B3-Kategorie [416] und die Indikation für eine operative Exzision. Davon ausgenommen sind kleine radiäre Narben, die in einer Vakuumbiopsie vollständig erfasst sind und einen histologischen Zufallsbefund (ohne mammographisches Korrelat) darstellen. Diese bedürfen keiner Exzision und können gemäß den europäischen Leitlinien zum Mammographiescreening als B2 klassifiziert werden.

Grund für die Zuordnung der B3-Kategorie ist, dass in der Peripherie mammographisch entdeckter radiärer Narben und komplexer sklerosierender Läsionen relativ häufig atypische duktale Hyperplasien und Karzinome (in situ und invasiv) nachweisbar sind, insbesondere bei Läsionen mit einer Größe > 0,6 cm und bei Frauen > 50 Jahre [115]. In 4–32 % der Exzidate nach stanzbioptischer Diagnose einer radiären Narbe liegt ein DCIS oder invasives Karzinom vor, insbesondere dann, wenn in dem Stanzbiopsat bereits eine ADH registriert wurde.

Die Veränderungen, die als **„duktales Adenom“** bezeichnet werden, haben ein variables Aussehen. Kennzeichnend ist eine gut umschriebene benigne glanduläre Proliferation, die sich zumindest zum Teil intraduktal ausdehnt. Es bestehen Überschneidungen mit anderen gutartigen Veränderungen wie dem Papillom oder der komplexen sklerosierenden Läsion, weshalb solcherlei Läsionen auch als sklerosierende Papillome bezeichnet werden.

Papillome

Das Papillom kann solitär und multipel auftreten. Das solitäre Papillom liegt gewöhnlich zentral **(zentrales Papillom)**, in subareolären Gängen, während die multiplen Papillome eher peripher im Bereich der terminalen duktulo-lobulären Einheiten (TDLE) gefunden werden **(periphere Papillome)**. Periphere Papillome treten nicht nur gehäuft mit einer gewöhnlichen duktalen Hyperplasie (UDH), sondern auch mit einer atypischen duktalen Hyperplasie (ADH), einem DCIS oder einem invasiven Karzinom auf. Daher erfordert das Vorliegen dieser Veränderung eine ausgedehnte Gewebseinbettung.

Der Begriff der „Papillomatose“ sollte vermieden werden, da er bislang sowohl für die UDH als auch für multiple Papillome verwendet wurde.

Papillome mit **atypischer duktaler Hyperplasie (ADH) oder duktalem Carcinoma in situ (DCIS), Low-grade,** sind durch das Auftreten einer fokalen Proliferation uniformer Zellen mit den zytologischen und architekturellen Eigenschaften einer Low-grade-Neoplasie gekennzeichnet [115]. Myopithelien können vermindert sein. Die Epithelproliferation exprimiert gewöhnlich keine basalen Zytokeratine und ist homogen ER-positiv. In der Vergangenheit wurden sowohl die Ausdehnung als auch der Anteil der atypischen

Epithelproliferation als quantitative Kriterien zur Abgrenzung zwischen einem **Papillom mit ADH** und einem **DCIS im Papillom verwendet**. Zum einen wurden atypische Epithelproliferationen von weniger als 3 mm Ausdehnung als ADH aufgefasst [1580], zum anderen atypische Epithelproliferationen, die weniger als 30 % oder 90% des Papillomquerschnittes einnehmen [357, 1581]. Herde darüber wurden als DCIS in einem Papillom eingeordnet.

Die WHO-Expertengruppe empfiehlt aus pragmatischen Gründen die Verwendung des Größenkriteriums (Grenzwert 3 mm) zur Differenzierung zwischen einem Papillom mit ADH und einem Low-grade-DCIS im Papillom und weist außerdem darauf hin, dass bei Epithelproliferationen mit intermediärem oder hohem Kerngrad die Diagnose eines DCIS im Papillom unabhängig von der Ausdehnung gestellt werden sollte [115].

Die B-Klassifikation papillärer Läsionen orientiert sich an der epithelialen Komponente. Da die epithelialen Veränderungen innerhalb der papillären Läsion heterogen ausgebildet sein können und die Stanzbiopsie die Läsion in der Regel nicht vollständig erfasst, sind die meisten papillären Läsionen der B3-Kategorie (unsicheres biologisches Potenzial) zuzuordnen. Davon ausgenommen sind kleine Papillome, die ausgedehnt gesampelt wurden und vermutlich vollständig durch die Stanz-/Vakuumbiopsie entfernt sind. Diese können als B2 klassifiziert werden. Eine höhere B-Kategorie ist angemessen, wenn die epithelialen Proliferate Atypien aufweisen, die entweder den Malignitätsverdacht (B4) oder die sichere Diagnose eines DCIS im Papillom oder eines intraduktalen papillären Karzinoms rechtfertigen (B5).

Myoepitheliale Läsionen

Während die **Myoepitheliose** ein zumeist multifokaler, mikroskopischer Prozess ist, imponieren **Adenomyoepitheliome** als umschriebene Knotenbildungen, die multilobuliert sein können. Sie sind durch ihre biphasische zelluläre Differenzierung gekennzeichnet: Das myoepitheliale, teils klarzellige Kompartiment umgibt in der Regel die tubuläre Komponente mit luminaler Epithelauskleidung. Es existieren im Wesentlichen 3 verschiedene morphologische Varianten: lobuliert, tubulär und spindelzellig/myoid. Die Differenzialdiagnose umfasst neben Papillom und Adenose (jeweils fließender Übergang) das tubuläre Adenom (scharf begrenzt im Gegensatz zur tubulären Variante des Adenomyoepithelioms) und das invasive Karzinom (kein biphasischer zellulärer Aufbau).

Die Mehrzahl der Adenomyoepitheliome verhält sich benigne. Man schreibt ihnen aber ein geringes malignes Potenzial zu, weshalb sie in der Stanz-/Vakuumbiopsie als B3 eingestuft werden sollten und eine vollständige Exzision empfohlen wird.

Deutlich seltener als das benigne Adenomyoepitheliom sind maligne Formen (maligne Adenomyoepitheliome), bei denen die epitheliale und/oder myoepitheliale Komponente entartet sein kann.

Fibroepitheliale Tumoren

Fibroadenome sind gutartige biphasische Tumoren, die zumeist bei Frauen im gebärfähigen Alter diagnostiziert werden. Eine epitheliale (duktale) Hyperplasie ist beim Fibroadenom nicht ungewöhnlich. Gesondert anzugeben sind in jedem Falle, wenn ADH oder DCIS in einem Fibroadenom auftreten. In diesem Falle erhöht sich bei stanzbioptischer Diagnose in Abhängigkeit von Grad und Ausdehnung der Atypie die B-Kategorie von B2 auf B3, B4 oder B5.

Das Fibroadenom ist vom **Phylloides-Tumor** zu unterscheiden, der ein zellreicheres Stroma aufweist. Für dessen Dignitätsbeurteilung am Resektat ist eine ausreichende Anzahl von Gewebeschnitten notwendig (Faustregel: 1 Gewebeblock pro cm Tumordurchmesser), um die charakteristischen Stromamerkmale (Zellularität, Pleomorphie, mitotische Aktivität, Verteilungsmuster) und die Beziehung zum umgebenden Gewebe repräsentativ zu erfassen.

Grundsätzlich werden fibroepitheliale Tumoren, die in der Stanz- oder Vakuumbiopsie aufgrund ihres zellreichen Stromas, dem Überwiegen der Stromakomponente oder einer erhöhten mitotischen Aktivität der Stromazellen das Vorliegen eines Phylloides-Tumors (PT) nahelegen, als B3 klassifiziert. Auch zellreiche fibroepitheliale Läsionen, bei denen ein Phylloides-Tumor nicht auszuschließen ist, sollten in die B3-Kategorie eigeordnet werden.

Intraduktale proliferative Läsionen

In der aktuellen WHO-Klassifikation [115] werden in dieser Gruppe verschiedene intraduktale Proliferationen zusammengefasst, die einen gemeinsamen Ausgangsort haben: die terminale duktulo-lobuläre Einheit (TDLUs). Sie sind mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines invasiven Mammakarzinoms verknüpft, allerdings von deutlich unterschiedlichem Ausmaß.

Die **gewöhnliche duktale Hyperplasie** (UDH) umfasst sämtliche Fälle intraluminaler Epithelproliferationen, die keine Atypien aufweisen. Üblich ist ein buntes, fließendes Zellbild. Werden Sekundärlumina ausgebildet, so sind diese schlitzförmig, entrundet und unregelmäßig gestaltet mit tangentialer Ausrichtung der Kerne in den begrenzenden epithelialen Zellen. Einer der wichtigsten Indikatoren der UDH ist das Vorhandensein einer Mischung von mind. 2 Zelltypen (luminal und basal/myoepithelial und/oder metaplastische apokrine Zellen). Sie ist mit einem nur sehr gering erhöhten Risiko (1,5-fach) für die Entwicklung eines Mammakarzinoms verknüpft. Sie geht üblicherweise mit einer diffusen oder mosaikartigen Expression der basalen Zytokeratine (u. a. CK5, CK14) einher.

Der Begriff der **flachen epithelialen Atypie** (FEA) wurde in die WHO-Klassifikation 2003 eingeführt. Diese eher deskriptive Kategorie umfasst Läsionen, die nach heutiger Einschätzung neoplastisch sind und auch als „clinging carcinoma“ vom monomorphen Typ, atypische zystische Lobuli, atypische Lobuli Typ A, Kolumnarzellmetaplasie mit Atypie oder Kolumnarzell-Hyperplasie mit Atypie bezeichnet werden. Charakteristisch ist der Ersatz des ursprünglichen Epithels durch eine einzelne Schicht eines gering atypischen Epithels, das oft apikale „snouts“ zeigt oder 3–5 Schichten einer monoton atypischen Zellpopulation aus prismatischen Zellen oder Kolumnarzellen. Die Zellkerne sind rund, relativ einheitlich und enthalten kleine Nukleolen. Mikropapillen oder komplexere Strukturen wie Arkaden fehlen. Die befallenen erweiterten Lobuli enthalten häufig sezerniertes Material und Mikrokalzifikationen.

Wird eine FEA in der Stanz- oder Vakuumbiopsie diagnostiziert, so ist diese Veränderung der Kategorie B3 zuzuordnen (vgl. auch Kapitel 4.3.3 Risikoläsionen).

Wie bereits oben beschrieben handelt es sich bei der FEA üblicherweise um eine Kolumnarzell-Veränderung mit oder ohne Hyperplasie, die geringe bis mäßige zytologische Atypien aufweist. Hiervon abzugrenzen sind **Kolumnarzell-Hyperplasien mit architekturellen Atypien**, in denen vorzugsweise Mikropapillen oder aber Brücken ausgebildet werden, wobei nur geringe zytologische Atypien vorliegen. Diese Veränderungen werden mittlerweile in Abhängigkeit von der Art und Ausdehnung der zytologischen und strukturellen Atypien als ADH oder Low-grade-DCIS klassifiziert.

Anzumerken ist noch, dass Kolumnarzell-Proliferationen homogen ER-positiv und üblicherweise CK5-negativ sind. Die immunhistochemische Darstellung basaler Zytokeratine ist in der differenzialdiagnostischen Abgrenzung zwischen Kolumnarzell-Hyperplasien ohne und mit Atypien oft nicht hilfreich, da das charakteristische mosaikartige Reaktionsmuster der UDH in der Kolumnarzell-Hyperplasie ohne Atypie fehlen kann.

Die **atypische duktale Hyperplasie** (ADH) gilt ebenfalls als neoplastische intraduktale Epithelproliferation. Sie wird durch eine intraduktale Proliferation gleichmäßig verteilter, uniformer Zellen gekennzeichnet, welche Mikropapillen, Bögen, solide oder kribriforme Baumuster ausbilden können [115]. Rundliche, starr erscheinende Sekundärlumina treten gemeinsam mit unregelmäßig geformten auf. Zytologisch entsprechen die Zellen einer ADH somit einem Low-grade-DCIS. Allerdings mischen sich in einer ADH die charakteristischen Zellen mit nicht-uniformen Zellen innerhalb einer TDLU (s) oder es wird nur eine begrenzte Anzahl von Gänge einer TDLU besiedelt.

Im Einzelfall kann die Abgrenzung zwischen einer ADH und einem Low-grade-DCIS schwierig sein. Die immunhistochemische Darstellung basaler Zytokeratine hilft differenzialdiagnostisch nicht weiter, da die proliferierenden Epithelien in beiden Läsionen diese nicht exprimieren.

Heutzutage werden in erster Line quantitative Kriterien zur Unterscheidung einer ADH von einem Low-grade-DCIS genutzt. Am häufigsten angewandt werden jene quantitativen Kriterien, nach denen ein Low-grade-DCIS diagnostiziert wird, wenn von der neoplastischen Epithelproliferation mindestens 2 Gangstrukturen vollständig und homogen besiedelt sind oder die Läsion > 2 mm ist. Die Expertengruppe der aktuellen WHO-Klassifikation sah sich nicht in der Lage, eines der beiden Kriterien zu favorisieren [115]. Es wurde vielmehr darauf hingewiesen, dass diese quantitativen Kriterien in erster Linie hilfreich sind, eine Übertherapie sehr kleiner neoplastischer Läsionen zu vermeiden, indem diese Läsionen nicht als DCIS diagnostiziert werden. Insbesondere bei Stanz- und Vakuumbiopsien wird daher in der Differenzialdiagnose zwischen einer ADH und einem Low-grade-DCIS ein konservativer Ansatz empfohlen. Die Diagnose einer ADH bzw. einer atypischen intraduktalen proliferativen Läsion sollte ausreichen, eine operative Exzision der Veränderung zu induzieren. In Abhängigkeit vom Grad der Atypie und der Ausdehnung der Läsion ergibt sich eine B3- oder B4-Kategorie.

Die endgültige diagnostische Einordnung erfolgt dann am Operationspräparat (vgl. auch Kapitel 4.3.3 Risikoläsionen).

Lobuläre Neoplasie (LN)

Gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation [115] wird mit dem Begriff der lobulären Neoplasie (LN) das gesamtes Spektrum atypischer Epithelproliferationen bezeichnet, die aus TDLUs abstammen und durch die Proliferation von zumeist kleinen und nicht-kohäsiven Zellen charakterisiert wird – mit oder ohne pagetoider Beteiligung der terminalen Gänge. Die Bezeichnungen atypische lobuläre Hyperplasie (ALH) und lobuläres Carcinoma in situ (LCIS) spiegeln die Ausdehnung der Veränderung wieder. Ein klassisches LCIS wird diagnostiziert, wenn mehr als die Hälfte der Azini einer TDLU von der charakteristischen neoplastischen Proliferation besiedelt und erweitert sind. Ein geringer ausgeprägter Befall entspricht einer ALH. Die Bestimmung der Ausdehnung und damit die Unterscheidung zwischen ALH und LCIS ist in der Regel nur an Operationspräparaten aber nicht an Stanzbiopsien möglich.
Als Besonderheit der LN ist dessen häufig multizentrisches (46–85 %) und bilaterales Auftreten (30–67 %) zu beachten. Prinzipiell handelt es sich bei der LN nach heutiger Auffassung um eine Indikatorläsion für ein erhöhtes Karzinomrisiko. Das relative Risiko

einer Patientin ist nach der Diagnose einer LN bilateral um den Faktor 4–12 erhöht, wobei das Risiko nach Diagnose einer ALH halb so hoch ist wie nach einem LCIS.

Gemäß WHO werden verschiedene Varianten des LCIS aufgrund der Assoziation mit Mikrokalk zunehmend häufig diagnostiziert:

- Klassische LCIS mit Komedonekrosen
- Pleomorphes LCIS mit/ohne apokrine Eigenschaften und Komedonekrosen

Auch wenn Einzelberichte nahelegen, dass diese Varianten möglicherweise anders verlaufen als das klassische LCIS, ist die klinische Bedeutung und adäquate Therapie derzeit noch nicht klar [115].

Wird eine klassische LN im Rahmen des Mammographiescreenings in der Stanz- oder Vakuumbiopsie diagnostiziert, so entspricht dies einer B3-Kategorie. Lässt sich am Stanz- oder Vakuumbiopsie-Material nicht entscheiden, ob eine kleinzellige Epithelproliferation in TDLUs und/oder Gängen als LN oder DCIS zu klassifizieren ist, so empfiehlt sich eine höhere B-Kategorie: B4 oder B5. Die Varianten der LN (v. a. pleomorphe Variante und klassische LN mit Komedonekrosen) werden als B5a klassifiziert. Im Hinblick auf das Management der LN vgl. auch Kapitel 4.3.3 Risikoläsionen.

Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

In der aktuellen WHO-Klassifikation wird das duktale Carcinoma in situ (DCIS) als neoplastische intraduktale Läsion definiert, welche durch subtile bis starke zelluläre Atypien sowie eine inhärente, aber nicht unbedingt obligate Tendenz zur Progression zu einem invasiven Karzinom charakterisiert ist [115]. Bei kleinen Low-grade bzw. Non-high-Grade-DCIS ist eine Abgrenzung gegenüber der ADH notwendig (siehe oben).

Artefakte am Präparaterand, die retrograde Ausdehnung eines DCIS in terminale duktulo-lobuläre Einheiten (sog. Läppchenkanzerisierung) oder eine duktale Sklerose mit Einschluss atypischer Epithelkomplexe dürfen nicht als Mikroinvasion fehlinterpretiert werden (Pseudoinvasion). Das Anfertigen zusätzlicher Schnittstufen und der Einsatz der Immunhistochemie zur Darstellung der Epithel-Stroma-Grenze ermöglichen oftmals die Klärung der Diagnose. Als besonders hilfreich haben sich Marker zum Nachweis von Myoepithelien (v. a. p63) und Basalmembran-Bestandteilen (z. B. Kollagen Typ IV) erwiesen.

Bezüglich Klinik, Risiko und Management vgl. Kapitel 4.3.2 DCIS.

Grading und Klassifikation

(vgl. hierzu auch Kapitel 4.5.2.6)

Das Grading des DCIS sollte zur Korrelation mit der Bildgebung und weiteren Therapieplanung nicht nur am Exzidat, sondern auch am Stanz- oder Vakuumbiopsie-Material erfolgen. Allerdings kann das Grading zwischen Stanz-/Vakuumbiopsie und dem endgültigen OP-Präparat aufgrund der intratumoralen Heterogenität variieren.

Das Kerngrading sollte sich an den Empfehlungen der „Konsensus-Konferenz zur Klassifikation des DCIS in Philadelphia, 1997“ [449] (vgl. Tabelle 22).

Tabelle 22: Nukleäres Grading des DCIS [451]

Kerngrad	Kernform	Kerngröße	Chromatin	Nukleoli	Mitosen
1 Niedrig	monoton und isomorph	1,5–2 Erythrozyten- oder Gangepithelzellkerndurchmesser	gewöhnlich diffus, feinkörnig	nur gelegentlich	selten
2 Intermediär	weder Kerngrad 1 noch 3				
3 Hoch	deutlich pleomorph	gewöhnlich > 2,5 Erythrozyten- oder Gangepithelzellkerndurchmesser	gewöhnlich vesikulär bzw. unregelmäßig	prominent, häufig multipel	evtl. auffällig

Grundlage des Gradings ist das Graduierungsschema nach WHO [115] (vgl. Tabelle 23).

Tabelle 23: Grading des DCIS gemäß WHO [116]

Grad	Zytologie/ Kerngrad (KG)	Nekrosen	Kalzifikationen	Architektur
Low Grade	kleine, monomorphe Zellen, geringer Kerngrad (KG 1) mituniformen Kernen, regulärem Chromatinmuster, unauffälligen Nukleolen	-/+	oft psammomatös	Bögen, kribriform, solide und/oder mikropapillär
Intermediate Grade	geringe bis moderate Zellgrößen- und formvariabilität, intermediärer Kerngrad (KG 2) mit variabel grobem Chromatin, prominenten Nukleolen	-/+	psammomatös oder amorph	solide, kribriform, mikropapillär
High Grade	hochgradige Zellatypien, hoher Kerngrad (KG 3) mit pleomorphen Kernen, grobem, verklumptem Chromatin und prominenten Nukleolen	+/-	amorph	eine Zelllage, mikropapillär, kribriform oder solide

Bestimmung der Hormonrezeptorexpression
Die Auswertung und Interpretation der Immunhistochemie orientiert sich an den Vorgaben für das invasive Mammakarzinom (s. unten).

Invasive Mammakarzinome

Histologische Typisierung
(vgl. auch Statement 4.26.)

Bei allen invasiven Mammakarzinomen ist eine histologische Typisierung entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikation durchzuführen (vgl. Tabelle 24 [115]). Dies sollte im Falle einer präoperativen Diagnostik bereits am Stanz- bzw. Vakuumbiopsie-Material erfolgen. Dies dient zum einen der Korrelation mit der Bildgebung und zum anderen der Therapieplanung. Infolge einer intratumoralen Heterogenität kann es selten Abweichungen zwischen der Stanz-/Vakuumbiopsie und dem OP-Paräparat geben. Für die abschließende Zuordnung des histologischen Typs ist der Befund am Operationspräparat entscheidend. Einige spezielle histologische Typen nehmen einen nachweislich günstigeren Verlauf. Zu diesen zählen das tubuläre, invasive kribriforme, muzinöse und das adenoid-zystische

Karzinom. Von einigen Autoren werden auch noch das gut differenzierte muzinöse, das tubulo-lobuläre und das papilläre Karzinom zu dieser Gruppe gerechnet. Neben diesen üblicherweise ER-positiven Karzinomen zeigen auch bestimmte Karzinome einen günstigen Verlauf, die triple-negativ sind, das heißt ER-, PR- und HER2-negativ. Hierzu zählen das adenoid-zystische Karzinom und das niedrig-maligne (Low Grade) Fibromatose-ähnliche metaplastische Karzinom. Diese Karzinome wachsen üblicherweise lokal aggressiv und zeigen eine nur geringe Neigung zur (systemischen) Metastasierung.

Tabelle 24: WHO-Klassifikation der invasiven Mammakarzinome [116]

Histologischer Typ	ICD-O Code
• Invasives Karzinom, kein spezieller Typ (NST)	8500/3
• Pleomorphes Karzinom	8022/3
• Karzinom mit osteoklastenartigen Riesenzellen	8035/3
• Karzinom mit chorionkarzinomartigen Merkmalen	
• Karzinom mit melanotischen Merkmalen	
• Invasives lobuläres Karzinom	8520/3
• Klassisches lobuläres Karzinom	
• Solides lobuläres Karzinom	
• Alveoläres lobuläres Karzinom	
• Pleomorphes lobuläres Karzinom	
• Tubulolobuläres Karzinom	
• Gemischtes lobuläres Karzinom	
• Tubuläres Karzinom	8211/3
• Kribriformes Karzinom	8201/3
• Muzinöses Karzinom	8480/3
• Karzinom mit medullären Eigenschaften	
• Medulläres Karzinom	8510/3
• Atypisches medulläres Karzinom	8513/3
• Invasives Karzinom NST mit medullären Eigenschaften	8500/3
• Karzinom mit apokriner Differenzierung	#
• Karzinom mit siegelringzelliger Differenzierung	#

Histologischer Typ	ICD-O Code
• Invasives mikropapilläres Karzinom	8507/3*
• Metaplastisches Karzinom, kein spezieller Typ	8575/3
• Low-grade adenosquamöses Karzinom	8570/3
• Fibromatose-ähnliches metaplastisches Karzinom	8572/3
• Plattenepithelkarzinom	8070/3
• Spindelzellkarzinom	8032/3
• Metaplastisches Karzinom mit mesenchymaler Differenzierung	
• Chondroide Differenzierung	8571/3
• Ossäre Differenzierung	8571/3
• Andere mesenchymale Differenzierung	8575/3
• Gemischtes metaplastisches Karzinom	8575/3
• Myoepitheliales Karzinom	8982/3
Seltene Typen:	
• Karzinome mit neuroendokrinen Eigenschaften:	
• Neuroendokriner Tumor, gut differenziert	8246/3
• Neuroendokrines Karzinom, schlecht differenziert (kleinzelliges Karzinom)	8041/3
• Karzinom mit neuroendokriner Differenzierung	8574/3
• Sekretorisches Karzinom	8502/3
• Invasives papilläres Karzinom	8503/3
• Azinuszell-Karzinom	8550/3
• Mukoepidermoides Karzinom	8430/3
• Polymorphes Karzinom	8525/3
• Onkozytäres Karzinom	8290/3
• Lipidreiches Karzinom	8314/3
• Glykogenreiches klarzelliges Karzinom	8315/3

Histologischer Typ	ICD-O Code
• Sebazeöses Karzinom (Talgdrüsenkarzinom)	8410/3
• Adenoid-zystisches Karzinom	8200/3
• Adenomyoepitheliom mit Karzinom	8983/3*
• Gekapseltes papilläres Karzinom mit Invasion	8504/3
• Solides papilläres Karzinom, invasive	8509/3

ICD-O= International Classification of Diseases for Oncology
ICD-O-Codierung erfolgt entsprechend des primären invasiven Typs
*neuer ICD-O Code (genehmigt von dem IARC/WHO-Kommitte für ICD-O)

Prognostisch relevant ist die Abgrenzung der Karzinome eines „reinen" speziellen Typs von gemischten Typen.

Gemäß der WHO-Klassifikation ist ein Karzinom dann einem „reinen" Typ zuzuordnen, wenn mind. 90 % des Tumors das jeweils charakteristische Muster aufweisen (z. B. tubuläres Karzinom). Ein Karzinom vom gemischten Typ liegt dann vor, wenn der Anteil eines speziellen Typs 50% zwar übersteigt, aber 10-49% des Tumors kein spezialisiertes Muster aufweisen; d. h. gemischtes invasives Karzinom NST (kein spezieller Typ) und spezieller Typ (z. B. muzinös, lobulär).

Im Folgenden sollen nur bestimmte histologische Typen näher erläutert werden, die entweder besonders häufig sind oder bei denen die strenge Einhaltung diagnostischer Kriterien für die korrekte Typisierung von besonderer Relevanz ist, da sie über die Abschätzung der Prognose entscheidet (vgl. auch [1582]).

Das **invasive Karzinom, kein spezieller Typ** (no special type, NST) ist mit 50-80 % der bei Weitem häufigste Tumortyp. Er umfasst eine heterogene Gruppe von Tumoren, die nicht in ausreichendem Umfang Charakteristika aufweisen, um einem speziellen histologischen Typ zugeordnet werden zu können (z. B. lobuläres oder tubuläres Karzinom). Um als invasives Karzinom NST klassifiziert zu werden, muss ein Tumor nach sorgfältiger Untersuchung repräsentativer Schnitte ein nicht spezialisiertes Muster in über 50 % seiner Masse zeigen (zur Abgrenzung des „reinen" invasiven duktalen Karzinoms von Mischformen s. auch oben).

Die Prognose des invasiven Karzinoms NST ist im Vergleich zur Prognose der Gesamtgruppe aller Mammakarzinome gleich oder etwas schlechter. Die Prognose wird im Wesentlichen durch die etablierten Parameter beeinflusst: Nodalstatus, Tumorgröße, Grading etc. Therapeutisch relevant ist die Steroidhormonrezeptorexpression bei ca. 70-80 % der invasiven duktalen Karzinome. Eine HER2-Überexpression bzw. -Amplifikation liegt in ca. 15 % der Fälle vor.

Invasive lobuläre Karzinome machen ca. 5-15 % der invasiven Mammakarzinome aus. Das klassische Erscheinungsbild des invasiven lobulären Karzinoms wird im Wesentlichen durch seine Kleinzelligkeit, sein dissoziiertes infiltrierendes Wachstum gekennzeichnet. Von dem klassischen Typ werden verschiedene morphologische Varianten abgegrenzt (solide, alveoläre, pleomorphe, tubulo-lobuläre Variante und gemischte) mit einer teils besseren (alveoläre und tubulo-lobuläre Variante), teils schlechteren Prognose (solide und

pleomorphe). Die klassische Form des invasiven lobulären Karzinoms ist in den meisten Fälle mit einer lobulären Neoplasie assoziiert, gelegentlich jedoch auch mit einem DCIS oder einem Carcinoma in situ mit duktalem und lobulärem Phänotyp.

Beim Vergleich der Langzeitprognose von ILC und NST-Karzinomen zeigt sich ein geringeres Progressionsrisiko des ILC in den ersten Jahren, aber ein Überschneiden der Überlebenskurven nach ca. 10 Jahren mit einem schlechteren Langzeitüberleben der ILC. Die invasiven lobulären Karzinome sind aber durch Multifokalität (9–31 %), Bilateralität (5–19 %) und ein anderes Metastasierungsmuster gekennzeichnet. Knochen, Meningen, Gastrointestinaltrakt und Peritoneum sind häufiger von Fernmetastasen betroffen. Lungenmetastasen werden dagegen seltener als beim duktalen Typ beobachtet.

Die invasiven lobulären Karzinome exprimieren üblicherweise Steroidhormonrezeptoren. Bei den Varianten ist die ER-Positivitätsrate der alveolären Variante am höchsten und der pleomorphen Variante am geringsten. Eine HER2-Überexpression bzw. Amplifikation ist beim klassischen invasiven lobulären Karzinom sehr selten. Die pleomorphe Variante (G3) kann eher eine HER2-Überexpression und -Genamplifikation aufweisen.

Das **tubuläre Karzinom** wird durch das Vorliegen neoplastischer rundlich-ovaler Tubuli mit einreihiger kubischer Epithelauskleidung in einem dichten kollagenen Bindegewebe charakterisiert. Die Tubuli können abgewinkelt oder abgekantet sein mit tropfenähnlicher Form. Das Epithel weist häufig „apical snouts“ auf. Die Zellkerne sind gering hyperchromatisch und sollten nur kleine unauffällige Nukleolen aufweisen. Mitosen sind selten. Die Diagnose eines (reinen) tubulären Karzinoms erfordert, dass der Tumor zu > 90 % aus tubulären Strukturen mit den beschriebenen strukturellen und zytologischen Kriterien besteht. Das (reine) tubuläre Karzinom macht etwa 2 % aller Mammakarzinome aus, scheint jedoch bei subtiler radiologischer Diagnostik häufiger gefunden zu werden. Sein Anteil an Tumoren von weniger als 1 cm Durchmesser beträgt mind. 8 %, in reinen Screening-Populationen sogar 8-27%.

Die strenge Einhaltung der genannten Kriterien ist für die Abschätzung der Prognose entscheidend. Das reine tubuläre Karzinom hat eine exzellente Prognose. Die krankheitsfreie 10-Jahres-Überlebensrate liegt deutlich über 90%. Selbst das seltene Vorliegen axillärer Lymphknotenmetastasen (6–19 %) hat keinen Einfluss auf die Überlebensrate.

Die tubulären Karzinome sind in der Regel ER- sowie PR-positiv und HER2-negativ.

Bei **muzinösen Karzinomen** liegen Inseln relativ gleichförmiger Zellen in Seen extrazellulären Schleims. Die Einstufung als (rein) muzinöses Karzinom setzt wie bei den anderen speziellen Typen voraus, dass die charakteristische Morphologie in > 90% des Tumors ausgebildet ist. Dies trifft auf max. 2 % der invasiven Mammakarzinome zu. Auch hier dient die strenge Einhaltung der diagnostischen Kriterien dem Ziel, Tumoren mit günstiger Prognose zu identifizieren, die insbesondere bei älteren Patientinnen auftreten. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 80–100 %.

Muzinöse Karzinome sind üblicherweise ER- und PR-positiv. Eine HER2-Überexpression oder -Genamplifikation ist sehr ungewöhnlich.

In der aktuellen WHO-Klassifikation wird empfohlen, die Begriffe „medulläres Karzinom“, „atypisches medulläres Karzinom“ und „invasives Karzinom NST mit medullären Eigenschaften“ zu verlassen und stattdessen die Tumoren mit allen oder einigen der folgenden Eigenschaften in der Kategorie der „**Karzinome mit medullären Eigenschaften**“

zusammenzufassen: Scharfe Begrenzung, synzytiales Wachstumsmuster, High-grade-Kerne und prominentes lymphoides Zellinfiltratrat. Der Hintergrund ist die unzureichende Reproduzierbarkeit der Kriterien für die Abgrenzung des klassischen medullären Karzinoms, welches weniger als 1% aller Mammakarzinome ausmacht, von den übrigen Tumoren mit medullären Eigenschaften. Allerdings fehlt bislang ein übergeordneter ICD-O-Code, sodass ein Tumor bei der ICD-O-Kodierung doch einer der älteren Kategorien zugeordnet werden muss.

Patientinnen, bei denen ein Karzinom mit medullären Eigenschaften diagnostiziert wird, sind im Durchschnitt jünger (45-52 Jahre) als bei den übrigen invasiven Karzinomen. Da es sich in der Regel um relativ gut begrenzte, stromaarme Tumoren handelt, können diese klinisch und bildgebend benigne imponieren. Karzinome dieser Gruppe sind zumeist ER-, PgR- und HER2-negativ (triple-negativ). Basale Zytokeratine (CK5/6, CK14), sm-Aktin, EGFR1, P-Cadherin, p53 und Caveolin-1 werden variabel exprimiert.

Ein Großteil der Mammakarzinome mit medullären Eigenschaften weist ein basal-ähnliches Genexpressionprofil auf. Ein häufiges Merkmal ist auch die genomische Instabilität, die mit p53-Mutationen in etwa 2/3 der Tumoren einhergeht. Bemerkenswert ist, dass Patientinnen mit Keimbahnmutationen des BRCA1-Gens gehäuft Karzinome mit medullären Eigenschaften aufweisen.

Im Befundbericht sollte daher bei Vorliegen eines triple-negativen invasiven G3-Karzinoms mit medullären Eigenschaften auf die Möglichkeit eines erblichen Hintergrundes hingewiesen werden (vgl. Statement 3.16.).

Das klassische medulläre Karzinom weist eine günstigere Prognose auf als ein niedrig differenziertes NST-Karzinom. Die relativ günstige Prognose dieser Tumoren wird auf das Vorhandensein des prominenten lympho-plasmazellulären Infiltrats zurückgeführt bzw. auf molekularer Ebene einem B-Zell/Plasmazell-Metagen zugeschrieben. Betrachtet man aber die Gesamtgruppe der BRCA1-assoziierten Mammakarzinome, so weisen diese eine ähnliche Prognose wie die sporadischen Mammakarzinome auf.

Histologisches Grading
(vgl. auch Statement 4.27.)

Bei allen invasiven Mammakarzinomen ist ein Grading durchzuführen [115]. Dies sollte im Falle einer präoperativen Diagnostik bereits am Stanz- bzw. Vakuumbiopsie-Material erfolgen.

Tabelle 25: Kriterien des Gradings für das Mammakarzinom [435]

Merkmale	Kriterien	Scorewerte
Tubulusausbildung	> 75 % 10–75 % < 10	1 2 3
Kernpolymorphie	Gering mittelgradig stark	1 2 3
Mitoserate[a]	0–5/10 HPF 6–11/10 HPF > 12/10 HPF	1 2 3
	Summenscore	3–9

Summenscore	Malignitätsgrad	G-Gruppe	Definition
3,4,5	Gering	G1	gut differenziert
6,7	mäßig	G2	mäßig differenziert
8,9	hoch	G3	schlecht differenziert

[a] HPF = high power field; Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße für die Zuordnung der Scorewerte entsprechend Elston und Ellis [435]. Die hier angegebenen Kriterien gelten für einen Gesichtsfelddurchmesser von 0,45 mm entsprechend einem einfachen Lichtmikroskop mit Sehfeldzahl 18 ohne Großfeldtubus.

Das histologische Grading erfolgt nach einer Modifikation des von Bloom und Richardson vorgeschlagenen Gradings entsprechend Elston und Ellis [435]. Das histologische Grading sollte in der Regel an primär fixiertem und in Paraffin eingebettetem Material vorgenommen werden. Die histo- und zytologischen Kriterien, die semiquantitativ beurteilt werden, sind Tubulusbildung, Kernpleomorphie und Mitoserate (vgl. Tabelle 25).

Bei der Quantifizierung der Mitoserate ist die individuelle Gesichtsfeldgröße zu berücksichtigen, um Unschärfen zu vermeiden (vgl. Tabelle 26). Sie wird in 10 konsekutiven high power fields (= 400-fache Vergrößerung im Mikroskop) im Bereich der höchsten mitotischen Aktivität des Tumors bestimmt. Nur eindeutige Mitosefiguren werden gezählt.

Tabelle 26: Zuordnung der Punktwerte für die Mitosezahl in Abhängigkeit von der Gesichtsfeldgröße [435]

Gesichtsfelddurchmesser (mm)	Mitosezahl[a]		
	Score 1	Score 2	Score 3
0,40–0,41	≤ 4	5–9	≥ 10
0,42–0,43	≤ 5	6–10	≥ 11
0,44–0,45	≤ 5	6–11	≥ 12
0,46–0,47	≤ 6	7–12	≥ 13
0,48–0,49	≤ 6	7–13	≥ 14
0,50–0,51	≤ 7	8–14	≥ 15
0,52	≤ 7	8–15	≥ 16
0,53–0,54	≤ 8	9–16	≥ 17
0,55–0,56	≤ 8	9–17	≥ 18
0,57	≤ 9	10–18	≥ 19
0,58–0,59	≤ 9	10–19	≥ 20
0,60	≤ 10	11–20	≥ 21
0,61	≤ 10	11–21	≥ 22
0,62–0,63	≤ 11	12–22	≥ 23
0,64	≤ 11	12–23	≥ 24
0,65–0,66	≤ 12	13–24	≥ 25
0,67	≤ 12	13–25	≥ 26
0,68	≤ 13	14–26	≥ 27
0,69	≤ 13	14–27	≥ 28

[a] in 10 Gesichtsfeldern

Macht die erfasste Tumorfläche in den Stanz- und Vakuumbiopsien weniger als 10 HPFs aus, so kann die Mitoserate näherungsweise bestimmt werden, indem die Gesamtzahl der Mitosen in den verfügbaren HPFs ausgezählt wird. Die erhaltene Zahl wird durch die Anzahl der ausgewerteten HPFs geteilt und mit dem Faktor 10 multipliziert.

Eine Übersicht der Bewertungskriterien mit Bildbeispielen zur Beurteilung der Kernpleomorphie und einer Tabelle zur Vergabe des Mitose-Scores bezogen auf die individuelle Gesichtsfeldgröße gibt ein Poster des NHS Cancer Screening Programms, UK (Appendix I in [420]).

Nottingham-Prognose-Index
Ergänzend wird hier noch der Nottingham-Prognose-Index (vgl. Tabelle 27) für invasive Karzinome angeführt, der Tumorgröße, Grading und Lymphknotenstatus einbezieht und als prognostisch sehr aussagekräftig gilt [1583-1585]. Seine Angabe ist optional.

Tabelle 27: Nottingham-Prognose-Index [1593]

Merkmal	Kriterium	Scorewert
Grading (Elston, CW et al. 1991)	G1	1
	G2	2
	G3	3
Lymphknotenstatus	pN0	1
	1–3 LK positiv	2
	≥ 4 LK positiv	3
Indexwert = Größe (in cm) x 0,2 + Scorewert Grading + Scorewert LK-Status		
Indexwert	Prognose	15-Jahres-Überlebensrate
≤ 3,4	Gut	80 %
3,41–5,40	intermediär	42 %
> 5,40	schlecht	13 %

Spezielle Zusatzuntersuchungen

(vgl. auch Statements 4.28. mit Text)

Beim invasiven Mammakarzinom ist in der Primärdiagnostik der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie der HER2-Status zu bestimmen, vorzugsweise bereits an den Stanzbiopsien [180, 259, 417, 422].

Hormonrezeptorstatus: Allred-Score und Immunreaktiver Score

Bei der immunhistochemischen Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sind jeweils der Prozentsatz positiver Tumorzellkerne und die durchschnittliche Färbeintensität anzugeben. Die Bewertung als ER- bzw PR-positiv erfordert mindestens 1 % positive Tumorzellkerne.

Zusätzlich können Scores angegeben werden, die den Prozentsatz positiver Zellen und die Färbeintensität berücksichtigen: Allred-Score [476] oder den immunreaktive Score (IRS) nach Remmele und Stegner [477]. Ihre Berechnungsgrundlagen werden in Tabelle 28 dargestellt.

Tabelle 28: Immunhistochemische Scores zur Hormonrezeptorbewertung

Prozentsatz positiver Zellkerne (PP)		Färbeintensität (FI)		Score
Immunreaktiver Score (IRS) [477]				
Keine positiven Kerne	0 Punkte	keine Farbreaktion	0 Punkte	PP x FI= IRS (0–12 Punkte)
< 10 % positive Kerne	1 Punkt	schwache Färbereaktion	1 Punkt	
10–50 % positive Kerne	2 Punkte	mäßige Färbereaktion	2 Punkte	
51–80 % positive Kerne	3 Punkte	starke Färbereaktion		
> 80 % positive Kerne	4 Punkte			
Allred-Score (AS) [476]				
Keine positiven Kerne	0 Punkte	keine Farbreaktion	0 Punkte	PP + FI= AS (0–8 Punkte)
< 1 % positive Kerne	1 Punkt	schwache Färbereaktion	1 Punkt	
1–10 % positive Kerne	2 Punkte	mäßige Färbereaktion	2 Punkte	
11–33 % positive Kerne	3 Punkte	starke Färbereaktion	3 Punkte	
34–66 % positive Kerne	4 Punkte			
> 66 % positive Kerne	5 Punkte			

Weitere Spezialuntersuchungen

Frischmaterial für molekulare Zusatzuntersuchungen oder zur Gewebeasservierung in einer Tumorbank kann nur entnommen werden, wenn sichergestellt ist, dass ausreichendes und repräsentatives Material für eine adäquate histopathologische Untersuchung zur Verfügung steht. Die Entnahme des Frischmaterials aus Operationspräparaten für solche Untersuchungen erfolgt ausschließlich unter Kontrolle des Pathologen (vgl. Statement 4.24. und Text).

Spezielle Aspekte bei der Bearbeitung und Befundung von Operationspräparaten nach primärer (neoadjuvanter) Chemotherapie

Die pathomorphologische Untersuchung der Operationspräparate nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT) liefert eine objektive Information über den Effekt der Therapie und die Prognose. Eine Hilfestellung für die Standardisierung der pathologischen Aufarbeitung und Charakterisierung von Tumorresiduen geben die Empfehlungen einer internationalen Arbeitsgruppe, die aus der Zusammenarbeit der Breast International Group (BIG) und der North American Breast Cancer Group (NABCG) hervorgegangen ist [1586].

Zur histologischen Diagnostik sollten folgende **Informationen** von der Klinik an den Pathologen übermittelt werden:

- Die Information, dass eine NACT erfolgt ist
- Ob diese im Rahmen eine Studie erfolgte und ob in der Studie ein bestimmtes Gradingsystem für das Therapieansprechen empfohlen wird
- Ergebnisse einer prätherapeutischen Stanzbiopsie, insbesondere wenn diese auswärts erfolgte
- Lymphknotenstatus prä-NACT und Methode der Bestimmung
- Die Lokalisation des Tumors/Tumorbettes, ob eine Clip-Markierung erfolgte
- Die klinisch bestimmte Größe des Tumors prätherapeutisch und posttherapeutisch

Die Bearbeitung der Operationspräparate erfolgt im Wesentlichen in Analogie zu dem Vorgehen bei primärer operativer Therapie (vgl. Abschnitte 4.5.6–4.5.8). Besonderheiten ergeben sich durch die unterschiedlich ausgeprägte Tumorregression beim Zuschnitt und der Beurteilung der Größe des residualen Tumors sowie der Resektionsränder.

Bei **makroskopisch gut abgrenzbarem Tumor** erfolgt die Einbettung analog zu den tastbaren Tumoren bei primärer operativer Therapie.

Falls **makroskopisch kein eindeutiger Tumorherd** bzw. kein Tumorbett abgrenzbar ist, sollte eine systematische Untersuchung des ehemaligen Tumorbettes erfolgen, um das Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie zu dokumentieren. Dazu sollten Ausdehnung und Lage/Quadrant des ursprünglichen Tumors klinisch angegeben bzw. markiert werden. Wenn in diesem klinisch angegebenen Bereich das Tumorbett dann als unscharf begrenztes Fibroseareal zu erkennen ist, richtet sich das Ausmaß des Zuschnittes nach der klinisch angegebenen prätherapeutischen Tumorgröße. Es sollte mindestens ein Querschnitt des größten Tumordurchmessers unter Berücksichtigung der Resektionsränder eingebettet werden (als Richtwert mindestens ein Block pro cm der prätherapeutischen Tumorgröße). Zusätzlich sollten tumorverdächtige fibrosierte Areale aus der Umgebung des Tumorbettes und aus dem Bereich der Resektionsränder untersucht werden.

Wenn makroskopisch auch unter Berücksichtigung der klinischen Informationen **kein eindeutiges Tumorbett** zu erkennen ist, ist es ratsam, kleinere diagnostische Exzidate primär vollständig einzubetten. Bei größeren Resektaten sollte zunächst ein orientierender Zuschnitt aus fibrosierten Arealen erfolgen. Das Ausmaß des Zuschnittes richtet sich nach der prätherapeutischen Tumorgröße und der Präparategröße. Als Faustregel wird empfohlen, mindestens einen Block pro 2 cm des größten Präparatedurchmessers sowie

Proben aus den Resektionsrändern (je Dimension mind. einen Block) zu entnehmen. Bei mikroskopischem Nachweis von Tumorresiduen oder entzündlich/regressiven Veränderungen sollte dann in einem erweiterten Zuschnitt gezielt Gewebe aus diesem Bereich unter Berücksichtigung der Resektionsränder nachuntersucht werden, ggf. auch des gesamten ehemaligen Tumorbettes.

Bei ausgeprägter resorptiver Entzündungsreaktion kann die Abgrenzung zwischen regressiv veränderten Tumorzellen und Histiozyten schwierig sein. Hier helfen immunhistologische Untersuchungen mit Panzytokeratin-Antikörpern.

Um eine pathologische Komplettremission (pCR) ausreichend sicher diagnostizieren zu können, wird eine Einbettung von jeweils einem kompletten Querschnitt des Tumorbettes pro cm der ehemaligen Tumorgröße oder bei sehr großen Tumoren 5 repräsentativen Blöcke eines Querschnittes pro 1-2 cm der ehemaligen Tumorgröße (max. 25 Blöcke) empfohlen [1586].

Bei der pTNM-Klassifikation nach primärer systemischer Therapie ist das Präfix y voranzustellen [425].

Die Bestimmung der residualen Tumorgröße post-NACT ist oft schwierig. Tumorresiduen können als kleine Tumorfoci im Bereich des ehemaligen Tumorbettes verstreut sein. Seit der 7. Auflage der TNM-Klassifikation (AJCC/UICC) soll bei der ypT-Klassifikation der größte zusammenhängende Tumorfokus ohne Einschluss von Fibrosearealen zugrunde gelegt werden. Bei Vorliegen mehrerer Tumorfoci, wird dies durch das Suffix „m“ angezeigt (z. B. ypT1b(m)). Allerdings wird auch von der BIG-NABCG-Arbeitsgruppe darauf hingewiesen, dass diese Empfehlung der AJCC/UICC zu einer systematischen artefiziellen Herabstufung von jenen Tumoren führt, die auf die Therapie mit einer Ausdünnung des Tumors und multifokalen verstreuten Tumorresiduen ansprechen. Aus Sicht der Experten der BIG-NABCG-Arbeitsgruppe ist die größte Ausdehnung der Tumorresiduen (einschließlich möglicher dazwischenliegender Fibrosearеale) ein besserer Indikator für das Ansprechen des Tumors als der größte Durchmesser eines zusammenhängenden Tumorfokus und sollte deshalb im Befundbericht ebenfalls angegeben werden.

Zur Graduierung der Tumorregression sind verschiedene histopathologische Klassifikationssysteme in Diskussion. Das von der BIG-NABCG-Arbeitsgruppe empfohlene System zur Quantifizierung der residualen Tumorlast, das Residual Cancer Burden (RCB) System, berücksichtigt neben der max. Tumorausdehnung (2-dimensional) auch die Tumorzellularität sowie den DCIS-Anteil und die Anzahl und maximale Größe der Lymphknotenmetastasen [1587]. Im Internet ist auf der Seite des MD Anderson Cancer Centers ein Kalkulator zur Berechnung des 4-stufigen RCB-Sytems frei verfügbar: http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3

Als prognostisch relevant hat sich in verschiedenen Studien mittlerweile auch der CPS+EG-Score erwiesen [1588-1590]. Dieser berücksichtigt das klinische Stadium (gemäß AJCC) vor der NACT (CS), das posttherapeutische pathologische Stadium (PS) sowie den Östrogenrezeptorstatus (E) und das Kerngrading (G) an der prätherapeutischen Biopsie (vgl. Tabelle 29). Die Höhe des resultierenden Scores korreliert mit dem krankheitsspezifischen Überleben der Patientinnen nach neoadjuvanter Therapie. Es empfiehlt sich daher die Dokumentation der prä- und posttherapeutisch relevanten pathomorphologischen Parameter im Befundbericht.

Tabelle 29: CPS+EG-Score [1597]

Klinisches Stadium (prä-NACT; AJCC)		Pathologisches Stadium (post-NACT; AJCC)		Tumor-Marker (Biopsie prä-NACT)	
I	0	0	0	ER-negativ*	1
IIA	0	I	0	Kerngrad 3	1
IIB	1	IIA	1		
IIIA	1	IIB	1		
IIIB	2	IIIA	1		
IIIC	2	IIIB	1		
		IIIC	2		

CPS+EG-Score (0-6) = Scorewerte prätherapeutisches klinisches Stadium (CS) + pathologisches Stadium post-NACT (PS) + ER-Status (E) + Kerngrad (G)

*ER-positiv: >10% ER-positive Tumorzellen

11.3. TNM- und pTNM-Klassifikation und UICC-Stadieneinteilung (8. Aufl. [1584, 1585, 1591-1593])

Regeln zur Klassifikation

Die Klassifikation gilt nur für Karzinome sowohl der männlichen als auch der weiblichen Brust.

Im Falle multipler simultaner Tumoren Brust wird der Tumor mit der höchsten T-Kategorie klassifiziert. Simultane bilaterale Mammakarzinome sollen getrennt klassifiziert werden, um eine eventuelle Zuordnung der Tumoren zu verschiedenen histologischen Typen zu ermöglichen.

TNM: Klinische Klassifikation

T-Primärtumor

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Duktales Carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobuläres Carcinoma in situ
Tis (Paget)	M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor

Anmerkung:

Tis (Paget) ist nicht mit einem invasiven Karzinom und/oder DCIS oder LCIS kombiniert. Mammakarzinome kombiniert mit M. Paget werden aufgrund der Größe und Charakteristika des Karzinoms im Brustdrüsenparenchym klassifiziert, die Anwesenheit eines M. Paget der Brustwarze sollte aber vermerkt werden.

Das AJCC schließt Tis vom Typ LCIS nicht mit ein [512].

T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser
T1mi	Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser
T1a	größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser
T1b	größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser
T1c	größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut, soweit unter T4a–T4d beschrieben
T4a	Ausdehnung auf Brustwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur)
T4b	Ödem (einschließlich „peau d'orange") oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust
T4c	Kriterien 4a und 4b
T4d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom

Anmerkungen:

Unter Mikroinvasion wird ein Eindringen von Karzinomzellen über die Basalmembran hinaus in das angrenzende Gewebe verstanden. Kein Invasionsherd darf mehr als 0,1 cm in größter Ausdehnung messen. Wenn multiple Mikroinvasionsherde vorliegen, wird nur die Ausdehnung des größten Herdes für die Klassifikation verwendet. Eine Summe aus der Größe aller Mikroinvasionsherde darf nicht gebildet werden. Das Vorhandensein multipler Mikroinvasionsherde sollte ebenso wie bei multiplen größeren Karzinomen festgehalten werden (z. B. pT1mi (m), pT2 (m)). Die Größenangaben der T-Klassifikation werden angewandt.

Das entzündliche (inflammatorische) Karzinom der Brust ist durch eine diffuse braune Induration der Haut mit erysipelähnlichem Rand gekennzeichnet, gewöhnlich ohne eine darunter befindliche palpable Tumormasse. Wenn die Hautbiopsie negativ ist und sich kein lokalisierter messbarer Primärtumor findet, entspricht dies dem klinischen entzündlichen (inflammatorisches) Karzinom (T4d), bei der pathologischen Klassifikation pTX.

Einziehung der Haut oder der Mamille oder andere Hautveränderungen außer denjenigen, die unter T4b und T4d aufgeführt sind, können in T1, T2 oder T3 vorkommen, ohne die T-Klassifikation zu beeinflussen.

N – Regionäre Lymphknoten

Regionäre Lymphknoten sind ipsilaterale axilläre (einschließlich intramammäre und interpektorale „Rotter-Lymphknoten“), infraklavikuläre, supraklavikuläre und Lymphknoten an der A. mammaria interna. Alle anderen Lymphknoten werden als Fernmetastasen klassifiziert.

Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II
N2	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren* ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N2a	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
N2b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N3	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
N3a	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
N3b	Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen
N3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

Anmerkungen:

Als "klinisch erkennbar" werden Metastasen bezeichnet, die durch klinische Untersuchung oder durch bildgebende Verfahren (ausgeschlossen Lymphszintigraphie) diagnostiziert werden und die hoch verdächtig auf Malignität sind oder eine vermutete pathologische Metastase nachgewiesen durch eine Feinnadelaspiration und zytologische Untersuchung. Eine Bestätigung einer „klinisch erkennbaren“ Metastase durch eine Feinnadelbiopsie oder eine Stanzbiopsie mit zytologischer bzw. histologischer Untersuchung, allerdings ohne exzisionsbioptische Sicherung, wird mit dem Suffix „f“ zur klinischen Klassifikation gekennzeichnet, z. B. cN3a(f) (Ergänzung Stanzbiopsie: C. Wittekind, persönliche Mitteilung).

Eine Exzisionsbiopsie eines Lymphknotens oder eine Biopsie eines Sentinellymphknotens, in der Abwesenheit einer pT-Kategorie (z. B. vor neoadjuvanter Chemotherapie), wird klinisch klassifiziert, also cN1. Eine pathologische Klassifikation (pN) bei der Exzision eines Sentinellymphknotens kann nur beim Vorliegen einer pT-Kategorie verwendet werden.

M-Fernmetastasen

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

pTNM: Pathologische Klassifikation

pT-Primärtumor

Die pathologische Klassifikation erfordert die Untersuchung des Primärtumors ohne makroskopisch erkennbaren Tumor an den Resektionsrändern. Ein Fall kann nach pT klassifiziert werden, wenn an den Resektionsrändern nur histologisch Tumor nachgewiesen wird.

Die pT-Kategorien entsprechen den T-Kategorien. Bei der pT-Klassifikation wird zur Bestimmung der Tumorgröße nur die invasive Komponente gemessen.

pN-Regionäre Lymphknoten

Die pN-Klassifikation erfordert die Resektion und Untersuchung zumindest der unteren axillären Lymphknoten (Level I). Hierbei werden üblicherweise 6 oder mehr Lymphknoten histologisch untersucht.

Wenn die untersuchten Lymphknoten tumorfrei sind, aber die Zahl der üblicherweise untersuchten Lymphknoten nicht erreicht wird, soll pN0 klassifiziert werden und in Klammern die Zahl der untersuchten Lymphknoten hinzugefügt werden

pNX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht entnommen oder bereits früher entfernt)

pN0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen

Anmerkung:

Fälle mit isolierten Tumorzellen (ITC) in regionären Lymphknoten werden als pN0 klassifiziert. Isolierte Tumorzellen sind definiert als einzelne Tumorzellen oder kleine Cluster von Zellen, die nicht größer als 0,2 mm in der größten Ausdehnung sind und die üblicherweise durch immunhistochemische oder molekulare Methoden entdeckt und manchmal in der HE-Färbung verifiziert werden können. Als zusätzliches Kriterium wurde vorgeschlagen, ein Cluster von weniger als 200 Zellen (in einem histologischen Schnitt) einzuschließen. Lymphknoten, die nur isolierte Tumorzellen enthalten, werden nicht bei der Zählung von Lymphknotenmetastasen berücksichtigt. Sie sollten aber in die Zählung der gesamt untersuchten Lymphknoten mit einbezogen werden.

pN1	Mikrometastasen; Metastase(n) in 1–3 ipsilateralen Lymphknoten und/oder mikroskopische Metastasen in Sentinel-Lymphknoten entlang der ipsilateralen A. mammaria interna (nicht klinisch erkennbar)
pN1mi	Mikrometastase(n) (> 0,2 mm und/oder mehr als 200 Tumorzellen, aber nicht größer als 0,2 cm)
pN1a	1–3 axilläre Lymphknotenmetastase(n), mindestens eine > 2 mm
pN1b	Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n)
pN1c	Metastasen in 1-3 axillären Lymphknoten *und* Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
pN2	Metastase(n) in 4–9 ipsilateralen axillären Lymphknoten *oder* in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN2a	Metastasen in 4–9 axillären Lymphknoten, darunter mindestens eine > 2 mm
pN2b	Metastasen in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN3	Metastasen wie nachfolgend beschrieben:
pN3a	Metastase(n) in ≥10 ipsilateralen axillären Lymphknoten (wenigstens eine > 2 mm) *oder* in ipsilateralen infraklaviculären Lymphknoten
pN3b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase *oder* Lymphknotenmetastasen in mehr als 3 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch Untersuchung des/der Sentinellymphknoten(s), aber nicht klinisch erkennbar
pN3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

ypN nach Behandlung

Der Zusatz „sn“ wird nur dann verwendet, wenn eine Sentinellymphknotenuntersuchung nach der Behandlung vorgenommen wurde. Wenn kein Zusatz angegeben ist, ist davon auszugehen, dass die Untersuchung der axillären Lymphknoten an durch Dissektion entfernten Lymphknoten vorgenommen wurde.

Der Zusatz „X“ wird dann verwendet (ypNX) wenn nach der Behandlung keine Untersuchung des Sentinellymphknotens oder eines Axilladissektates erfolgte.

pM-Fernmetastasen

pM1 Fernmetastasen mikroskopisch bestätigt

Anmerkung:

pM0 und pMX sind keine anwendbaren Kategorien. Die Kategorie pM1 kann in gleicher Weise wie M1 weiter spezifiziert werden (z. B. pM1(PUL) für mikroskopisch nachgewiesene Lungenmetastase).

Stadien- Mammatumoren

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1*	N0	M0
Stadium IB	T0, T1*	N1mi	M0
Stadium IIA	T0, T1* T2	N1 N0	M0 M0
Stadium IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
Stadium IIIA	T0, T1*, T2 T3	N2 N1, N2	M0 M0
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIC	Alle T	N3	M0
Stadium IV	Alle T	Alle N	M1

* (schließt T1 mi ein)
Anmerkung:

Die aktuelle Auflage der AJCC Cancer Staging Manuals (8th ed.) enthält neben der anatomischen Stadieneinteilung zusätzlich eine prognostische Gruppeneinteilung für Tumoren der Mamma [512].

11.4. Nachsorge und Langzeitbetreuung

Tabelle 30: Nebenwirkungen und Langzeitauswirkungen der Behandlung bei Frauen und Männern mit Mammakarzinom: Abgleich mit ASCO-Leitlinie Survivorship (Leitlinienadaptation)

Nebenwirkungen und Langzeitauswirkungen	Maßnahmen der Prävention und Therapie (adaptiert an Runowicz et al. 2015 [31])
Knochenverlust - Osteopenie/ Osteoporose	Es wird empfohlen, dass Hausärzte/Fachärzte auf niedergelassenen Ebene für postmenopausale Patientinnen bei Z. n. Mammakarzinom eine Ausgangs-Knochendichtemessung veranlassen. Dann sollte eine wiederholte Knochendichtemessung alle 2 Jahre für Brustkrebspatientinnen unter Aromatasehemmertherapie, prämenopausalen Patientinnen unter Tamoxifen und/oder GnRHa-Therapie und Patientinnen mit chemotherapieinduzierter prämaturer Menopause empfohlen werden. (siehe 4.7.6.1; 4.7.6.2; DVO-Leitlinie Osteoporose)
Schmerzen - Arthralgie - Myalgie	Es wird empfohlen, dass niedergelassene Ärzte muskuloskelettale Symptome inklusive Schmerz regelmäßig erfragen. Dabei sollten sie eine oder mehrere der folgenden Interventionen empfehlen: Akupunktur, physische Aktivität, Überweisung zu Physiotherapie oder Rehabilitation.
- Polyneuropathie	Es wird empfohlen, dass niedergelassene betreuende Ärzte Schmerzen mit Hilfe von Schmerzskalen erfragen. Sie sollten Interventionen wie die Einnahme von Acetaminophen, NSAIs, physische Aktivität und/oder Akupunktur anbieten. Sie sollten zudem an einen geeigneten Spezialisten überweisen. Weiterhin sollten periphere Neuropathien vor allem Taubheitsgefühl und Parästhesien in oberer und unterer Extremität erfragt und therapeutische Maßnahmen wie physikalische Aktivität oder eine medikamentöse Therapie wie Duloxetin ergriffen werden. (siehe 6.5)
Herz-Kreislauf-Erkrankungen - Kardiotoxizität (Herzinsuffizienz/ Herzrythmusstörungen/ Kardiomyopathie)	Es wird empfohlen, dass niedergelassene betreuende Ärzte sowohl Lipidlevel sowie den kardiovaskulären Status monitoren und Brustkrebspatientinnen über einen gesunden Lebensstil, kardiale Risikofaktoren und relevante Symptome (Dyspnoe, Fatigue) aufklären, damit diese rechtzeitig gemeldet werden. (siehe Kapitel 6.4)
Spezielles Symptom - Hitzewallungen/ Schweißausbrüche	Es wird empfohlen, dass niedergelassene betreuende Ärzte selektive Serotonin-Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer (SNRI), selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Gabapentin, Lebensstilinterventionen anbieten, um vasomotorische Symptome der prämaturen Menopause abzumildern.
Lymphödem	Es wird empfohlen, dass niedergelassene betreuende Ärzte Brustkrebspatientinnen über die Prävention oder Reduktion eines Lymphödems einschließlich Gewichtsreduktion bei Adipositas aufklären.

Nebenwirkungen und Langzeitauswirkungen	Maßnahmen der Prävention und Therapie (adaptiert an Runowicz et al. 2015 [31])
	Patientinnen mit klinischen Symptomen oder Schwellungen sollten zu einem Therapeuten überwiesen werden, der mit der Diagnose und Therapie des Lymphödems vertraut ist, z.B. Physiotherapeuten, Lymphödemspezialisten. (siehe 6.5)
Infertilität	Es wird empfohlen, dass niedergelassene betreuende Ärzte Brustkrebspatientinnen im reproduktiven Alter mit unerfülltem Kinderwunsch alsbald möglich zu einem Spezialisten für Endokrinologie und Reproduktionsmedizin überweisen.
Sexuelle Gesundheit: Dysfunktion - Urogenitales-Postmenopausen-Syndrom - Partnerschaft	Er wird empfohlen, dass niedergelassene betreuende Ärzte a) Zeichen und Symptome von sexueller Dysfunktion oder Probleme sexueller Intimität beurteilen sollten b) Risikofaktoren für sexuelle Dysfunktion beurteilen und behandeln sollten, sofern zutreffend c) nicht-hormonelle, wasser-basierte Gleitmittel und Feuchtigkeitscremes für Scheidentrockenheit anbieten sollten d) PatientInnen psychoedukative Unterstützung, Gruppentherapie, Sexualberatung, Eheberatung oder intensive Psychotherapie, sofern zutreffend, zuweisen.
Kognitive Dysfunktion	Niedergelassene betreuende Ärzte sollten Patienten nach kognitiven Einschränkungen fragen. Reversible Faktoren, welche die kognitive Leistungsfähigkeit beeinträchtigen können, sollten erkannt und möglichst gut behandelt werden. Patienten mit Anzeichen von kognitiver Dysfunktion sollten eine neurokognitive Beurteilung und Rehabilitation mit Gruppentraining, falls vorhanden, erhalten. (siehe 6.5)
Fatigue	Niedergelassene betreuende Ärzte sollten nach Anzeichen von Fatigue fragen und jegliche ursächliche Faktoren behandeln (Anämie, Schilddrüsendysfunktion, kardiale Ursachen). Bei Patienten, bei denen keine zugrunde liegende Ursache gefunden werden konnte, sollten weitere eine Fatigue begünstigende Faktoren wie Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen und Schmerzen behandelt werden. Patienten sollten hinsichtlich regelmäßiger körperlicher Aktivität beraten werden und ggf. zu kognitiver Verhaltenstherapie überwiesen werden.
Psychosoziale Belastungen - Angst/Depression/ Distress - Körperbild - Emotionales Empfinden	Niedergelassene betreuende Ärzte sollten Patienten bezüglich Anzeichen für Distress, Depression oder Ängste beurteilen. Für Patienten mit einem höheren Risiko für Depression (junge Patienten, Z. n. psychiatrischer Erkrankung, niedriger sozioökonomischer Status) sollte eine genauere Einschätzung erfolgen. Bei klinischen Anzeichen von Distress, Depression oder Ängsten sollten Beratungsgespräche und/oder Pharmakotherapie und/oder die Überweisung zu Psychoonkologen und geeigneten psychiatrischen Versorgungseinrichtungen erfolgen.

Nebenwirkungen und Langzeitauswirkungen	Maßnahmen der Prävention und Therapie (adaptiert an Runowicz et al. 2015 [31])
- Soziales Rollenempfinden - Finanzielle Belastungen	(siehe Kapitel 6.2)
Sekundäre Malignome - Darm, Haut - (Gyn/Prostata) - Leukämie	Niedergelassene nachsorgende Frauenärzte sollten die regulären Vorsorgeuntersuchungen anderer Fachbereiche anbieten und eine jährliche gynäkologische Untersuchung bei postmenopausalen Patientinnen unter SERM-Therapie durchführen.
Gesundheitsverhalten - Übergewicht - Körperliche Beweglichkeit - Ernährung/Alkohol - Raucherentwöhnung	Nachsorgeärzte sollten Patienten in der Nachsorge bezüglich Gewichtsabnahme und das Halten eines normalen Körpergewichts beraten. Übergewichtigen oder adipösen Patienten sollten sie wie folgt beraten: hochkalorische Lebensmittel und Getränke sollten gemieden und körperliche Aktivität gesteigert werden. Nachsorgeärzte sollten Patienten beraten, regelmäßig körperlich aktiv zu sein (gemäß ACS Leitlinie). Genauer gesagt sollten Patienten körperliche Inaktivität vermeiden und so schnell wie möglich nach der Diagnosestellung wieder ihre normalen täglichen Aktivitäten aufnehmen. Patienten sollten sich mindesten 150 Minuten pro Woche auf moderatem Niveau oder 75 Minuten auf hohem Niveau körperlich betätigen. Das Training sollte Krafttraining an mindestens 2 Tagen pro Woche beinhalten. Bei Patientinnen, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben oder eine Hormontherapie erhalten, sollte besonderen Wert auf ein Krafttraining gelegt werden. Nachsorgeärzte sollten Patienten hinsichtlich einer gesunden Ernährung beraten. Diese sollte viel Gemüse, Obst, Vollkornprodukte, Hülsenfrüchte und wenig gesättigte Fette und Alkohol enthalten. Nachsorgeärzte sollten Patienten zur Nikotinkarenz raten und Rauchern unterstützende Maßnahmen und Programme anbieten.
Nachsorgeplan, Familie- und Angehörige, Informationsbedarf	Nachsorgeärzte sollten mit den behandelnden onkologischen Kollegen in Kontakt stehen und Informationen über die durchgeführte Therapie sowie weitere geplante Maßnahmen erhalten. Nachsorgeärzte sollten die Einbindung von (Ehe-)Partnern und Betreuungspersonen in die Nachsorge unterstützen. Nachsorgeärzte sollten das Informationsbedürfnis der Patienten im Hinblick auf Brustkrebs, Therapien, Nebenwirkungen, weitere gesundheitliche Aspekte und unterstützende Angebote erfragen und sollten versuchen, diesen Bedürfnissen gerecht werden.

11.5. Arbeitsgruppen aus der Leitlinienversion von 2012

Kapitel/Themenkomplex		Sprecher, (Reviewer), Arbeitsgruppe
Kapitel 3 Allgemeines		
3.1	Patientinneninformation und -aufklärung	**Albert, (*Wöckel*)**, Ernst, König, Kreienberg, Naß-Griegoleit, Schulte, Weis
3.2	Früherkennung, Mammographiescreening	**Schreer, *(Albert)*,** Baum, Bick, Degenhardt, Engel, Heywang-Köbrunner, Hölzel, König, Madjar, Schmutzler
3.3	Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs	**Schmutzler, *(Bick)*,** Albert, Hahne, Lebeau, Madjar, Meindl, Rhiem, Schreer
Kapitel 4 Lokoregional begrenzte Primärerkrankung		
4.1	Generelle diagnostische und therapeutische Konzepte	Steuergruppe
4.2	Prätherapeutische Diagnostik bei Patientinnen mit auffälligen bzw. suspekten Befunden der Mamma	**Kühn, (*Albert*)**, Bick, Degenhardt, Kreienberg, Kreipe, Lebeau, Madjar, Schreer
4.3	Präinvasive Neoplasien	**Kreipe/Beckmann, (*Lebeau/Dietel*)**, Albert, Harbeck, Kühn, Marx, Schlake, Schreer, Souchon
4.4	Operative Therapie des invasiven Karzinoms	**Blohmer, (*Kühn*)**, Angele, Budach, Dietel, Engel, Kreienberg, Lebeau, Marx, Scharl, Souchon, Wagner
4.5	Pathomorphologische Untersuchung	**Lebeau, (*Kreipe/Dietel*),** Harbeck, Janni, Schlake, Thomssen
4.6	Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms	**Souchon/Dunst, (*Thomssen*)**, Blohmer, Budach, Hölzel, Kühn, Untch
4.7	Systemische adjuvante Therapie (endokrine, Chemo-, Antikörpertherapie)	
4.7.1	Auswahl der adjuvanten Therapie und Risikoeinstufung	**Kreienberg**, Gerber, Harbeck, Possinger, Thomssen
4.7.2	Endokrine Therapie	**Possinger, *(Maass)***, Emons, Scharl
4.7.3	Chemotherapie	**Harbeck, *(Möbus)***, Janni, Possinger
4.7.4	Neoadjuvante (primär systemische) Therapie (NACT oder PST)	**Gerber, *(v. Minckwitz)***, Marschner, Untch
4.7.5	Antikörpertherapie	**Thomssen, *(Schneeweiss)***, Jackisch
4.7.6	Bisphosphonate	**Thomssen, *(Schneeweiss)***, Jackisch

Kapitel/Themenkomplex		Sprecher, (Reviewer), Arbeitsgruppe
4.8	Management von primär lokal/lokoregional fortgeschrittenen Tumoren	Steuergruppe
Kapitel 5 Das rezidivierte oder metastasierte Mammakarzinom		
5.1	Definition und Prognose	Steuergruppe
5.2	Diagnostik des lokalen/lokoregionalen Rezidivs	**Bick, (*Scharl*),** Blohmer, Buck, Degenhardt, Madjar
5.3	Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs	**Dunst, (*Kühn*)**, Angele, Blohmer, Dietel, Heitmann, Marx, Gerber
5.4	Fernmetastasen	**Marschner, (*Emons*)**, Angele, Dunst, Harbeck, Possinger, Thomssen
Kapitel 6 Behandlung, Betreuung, Begleitung		
6.1	Generelles Konzept	Steuergruppe
6.2	Psychosoziale Aspekte und Psychoonkologie	**Weis/Beckmann, (*Scharl*)**, Albert, Bartsch, Ernst, Faller, König, Naß-Griegoleit, Schulte
6.3	Supportivtherapie	**Link, (*Follmann*)**, Baum, Emons, Henscher, Ruppert, Skoetz
6.4	Rehabilitation	**Bartsch, (*Schulte*)**, Baum, Henscher, Knauth, Ruppert
6.5	Nachsorge mit Rezidiv- und Metastasendiagnostik und Therapiebegleitung	**Janni, (*Beckmann*)**, Hölzel, König, Naß-Griegoleit, Paradies, Schulte, Souchon, Thomssen, Weis
6.6	Palliativmedizin	**Gärtner, (*Schulte*)**, Beckmann, Gerlach, Naß-Griegoleit
6.7	Komplementäre Therapie	**Hübner,** Naß-Grigoleit, Schulte, Albert, Wöckel
6.8	Dokumentation	**Engel**, Hölzel, Klinkhammer-Schalke, Pottkämper
Kapitel 7 Versorgungskoordination und Qualitätsmanagement		**Wagner, (*Kopp*)**, Albert, Beckmann, Bungard, Engel, Ernst, Follmann, Geraedts, Hölzel, Klinkhammer-Schalke, Lebeau, Souchon, Thomssen, Pottkaemper, Feller, Wesselmann, Wöckel

12. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aktuell empfohlene HER2-Testalgorithmen: (a) für die Immunhistochemie, (b) für die In-situ-Hybridisierung; adaptiert an [422], [464] 114

Abbildung 2: Skizzierung der Gewebeentnahmen 137

Abbildung 3 : Gewebeentnahmen bei einem palpablen Herdbefund 138

Abbildung 4: Algorithmus bei Symptomen und Befunden (Frau und Mann) 347

Abbildung 5: Algorithmus Brustkrebs-Früherkennung bei asymptomatischen Frauen 348

Abbildung 6: Möglichkeiten und Indikationen der Brustrekonstruktion 349

Abbildung 7: Klassifikation der Mammakarzinom-Operationen nach Komplexitätsgrad 350

Abbildung 8: Formblatt 1 - Begleitschein zur Einsendung 352

Abbildung 9: Formblatt 2A - Dokumentation der diagnostischen Beurteilung an der Stanz- oder Vakuumbiopsie 353

Abbildung 10: Formblatt 2B - Dokumentation der diagnostischen Beurteilung am OP-Präparat 355

13. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mitglieder der Leitlinien-Steuergruppe ... 15

Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen ... 16

Tabelle 3: Experten in beratender Funktion ... 18

Tabelle 4: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder dieser Leitlinie (frühere Arbeitsgruppen und Kapitelautoren der jeweiligen Kapitel finden sich im Anhang 11.6) ... 20

Tabelle 5: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009) ... 30

Tabelle 6: Schema der Empfehlungsgraduierung ... 32

Tabelle 7: Konsensusstärke ... 32

Tabelle 8: B-Klassifikation für Stanz- und Vakuumbiopsien [416, 420] ... 132

Tabelle 9: Algorithmus für die Indikation der Strahlentherapie nach neoadjuvanter Therapie ... 154

Tabelle 10: Common Terminology Critera for Adverse Events (CTCAE, Version 4.03) ... 257

Tabelle 11: Emetogenes Potenzial der beim Mammakarzinom verwendeten einzelnen Zytostatika, aktualisiert 5/2012 [1272, 1275] ... 259

Tabelle 12: Strahlentherapiespezifische Faktoren des emetogenen Risikos ... 266

Tabelle 13: Zusammenfassung der antiemetischen Prophylaxe ... 266

Tabelle 14: Diagnostik bei Anämie [671] ... 273

Tabelle 15: Stadien und Diagnostik des Eisenmangels [671] ... 275

Tabelle 16: Empfehlungen zur Transfusion von Erythrozyten bei akuten Anämien aus den Querschnittsleitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten 2014 [671] ... 278

Tabelle 17: Nachsorgeuntersuchungen bei Mammakarzinom ... 294

Tabelle 18: Nachsorgeuntersuchungen bei Mammakarzinom – Brustdiagnostik nach BET bzw. Mastektomie ... 294

Tabelle 19: Einsatz komplementärer Methoden - beobachtete Nebenwirkungen - mögliche Interaktionen ... 305

Tabelle 20: Risikofaktoren für Männer, an einem Mammakarzinom zu erkranken ... 339

Tabelle 21: Qualitätsindikatoren ... 343

Tabelle 22: Nukleäres Grading des DCIS [451] ... 362

Tabelle 23: Grading des DCIS gemäß WHO [116] ... 363

Tabelle 24: WHO-Klassifikation der invasiven Mammakarzinome [116] ... 364

Tabelle 25: Kriterien des Gradings für das Mammakarzinom [435] ... 369

Tabelle 26: Zuordnung der Punktwerte für die Mitosezahl in Abhängigkeit von der Gesichtsfeldgröße [435] 370

Tabelle 27: Nottingham-Prognose-Index [1593] 371

Tabelle 28: Immunhistochemische Scores zur Hormonrezeptorbewertung 372

Tabelle 29: CPS+EG-Score [1597] 374

Tabelle 30: Nebenwirkungen und Langzeitauswirkungen der Behandlung bei Frauen und Männern mit Mammakarzinom: Abgleich mit ASCO-Leitlinie Survivorship (Leitlinienadaptation) 382

14. Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, L. *AWMF-Regelwerk "Leitlinien"*. 1. Auflage 2012 [cited 09.12.2013; Available from: http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html.
2. Nilsen, E.S., et al., *Methods of consumer involvement in developing healthcare policy and research, clinical practice guidelines and patient information material.* Cochrane Database Syst Rev, 2006(3): p. Cd004563.
3. Gysels, M. and I.J. Higginson, *Interactive technologies and videotapes for patient education in cancer care: systematic review and meta-analysis of randomised trials.* Support Care Cancer, 2007. **15**(1): p. 7-20.
4. Wofford, J.L., E.D. Smith, and D.P. Miller, *The multimedia computer for office-based patient education: a systematic review.* Patient Educ Couns, 2005. **59**(2): p. 148-57.
5. Beauchamp, T.L. and J.F. Childress, *Principles of biomedical ethics*. 2001: Oxford University Press, USA.
6. Sieber, W.J. and R.M. Kaplan, *Informed adherence: the need for shared medical decision making.* Control Clin Trials, 2000. **21**(5 Suppl): p. 233s-40s.
7. Weinstein, J.N., *Editorial: The missing piece: Embracing shared decision making to reform health care.* 2000, LWW.
8. Wright, E.B., C. Holcombe, and P. Salmon, *Doctors' communication of trust, care, and respect in breast cancer: qualitative study.* Bmj, 2004. **328**(7444): p. 864.
9. Dissemination, N.C.f.R.a., *Effective Health Care: Informing, communicating and sharing decision with people who have cancer.* . 2000, Plymouth: Latimer Trend & Company Ltd.
10. Jansen, S.J., et al., *Explaining differences in attitude toward adjuvant chemotherapy between experienced and inexperienced breast cancer patients.* J Clin Oncol, 2005. **23**(27): p. 6623-30.
11. Katz, S.J., et al., *Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer.* J Clin Oncol, 2005. **23**(24): p. 5526-33.
12. Wagner, K., et al., *Strahlentherapie bei chirurgischen und nichtchirurgischen Patienten Therapieerwartungen, Lebensqualität und Arzteinschätzungen.* Der Chirurg, 1998. **69**(3): p. 252-258.
13. Weis, J. and J.M. Giesler, *Subjective dimensions of patient competence: relationships with selected healthcare usage behaviors and general features of self-rated competence.* Patient Educ Couns, 2008. **73**(3): p. 511-8.
14. Steinbach, K., van Oorschot, B. Anselm, R. Leppert, K. Schweitzer, S. Hausmann, C. Köhler, N. , *Wer soll entscheiden?* Deutsches Ärzteblatt, 2004. **101**(41): p. A-2741.
15. Albert, U.-S., et al., *Survival chances and psychological aspects of quality of life in patients with localized early stage breast cancer.* Inflammation Research, 2004. **53**: p. S136-S141.
16. Chouliara, Z., et al., *Perceptions of older people with cancer of information, decision making and treatment: a systematic review of selected literature.* Ann Oncol, 2004. **15**(11): p. 1596-602.
17. Hagerty, R.G., et al., *Communicating prognosis in cancer care: a systematic review of the literature.* Ann Oncol, 2005. **16**(7): p. 1005-53.
18. Center, D.-H.M. 2016; Available from: http://www.dartmouth-hitchcock.org/about_dh/project_search.html.
19. Berger-Hoger, B., et al., *Informed shared decision-making supported by decision coaches for women with ductal carcinoma in situ: study protocol for a cluster randomized controlled trial.* Trials, 2015. **16**: p. 452.
20. Rahn, A.C., et al., *Evaluator-blinded trial evaluating nurse-led immunotherapy DEcision Coaching In persons with relapsing-remitting Multiple Sclerosis (DECIMS) and accompanying process evaluation: study protocol for a cluster randomised controlled trial.* Trials, 2015. **16**: p. 106.
21. Albert, U.-S., et al., *Eine Leitlinie für Leitlinien: die methodische Entwicklung und Anwendung der Leitlinie Fraueninformation.* Zentralblatt für Gynäkologie, 2003. **125**(12): p. 484-493.
22. O'connor, A.M., et al., *Decision aids for patients facing health treatment or screening decisions: systematic review.* Bmj, 1999. **319**(7212): p. 731-734.
23. Klemperer, D., et al., *Gute Praxis Gesundheitsinformation.* Z Evid Fortbild Qual Gesundh wesen (ZEFQ), 2010. **104**: p. 66-68.
24. Bruera, E., et al., *Treatment decisions for breast carcinoma: patient preferences and physician perceptions.* Cancer, 2002. **94**(7): p. 2076-80.
25. Butow, P., et al., *Health professional and consumer views on involving breast cancer patients in the multidisciplinary discussion of their disease and treatment plan.* Cancer, 2007. **110**(9): p. 1937-44.

26. Elkin, E.B., et al., *Desire for information and involvement in treatment decisions: elderly cancer patients' preferences and their physicians' perceptions.* J Clin Oncol, 2007. **25**(33): p. 5275-80.
27. Ford, S., T. Schofield, and T. Hope, *Observing decision-making in the general practice consultation: who makes which decisions?* Health Expect, 2006. **9**(2): p. 130-7.
28. Politi, M.C., P.K. Han, and N.F. Col, *Communicating the uncertainty of harms and benefits of medical interventions.* Med Decis Making, 2007. **27**(5): p. 681-95.
29. NICE. *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment [Updated 2014].* 2009; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/addendum-242246990.
30. Wildiers, H., et al., *International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer.* J Clin Oncol, 2014. **32**(24): p. 2595-603.
31. Runowicz, C.D., et al., *American Cancer society/American society of clinical oncology breast Cancer survivorship care guideline.* CA: a cancer journal for clinicians, 2016. **66**(1): p. 43-73.
32. Du, S., et al., *Patient education programs for cancer-related fatigue: A systematic review.* Patient Educ Couns, 2015. **98**(11): p. 1308-19.
33. Gesundheit, B., *Patientenrechte in Deutschland. Leitfaden für Patientinnen/Patienten und Ärztinnen/Ärzte.* . 2007.
34. Schwartz, A., et al., *Impact on decisions to start or continue medicines of providing information to patients about possible benefits and/or harms: a systematic review and meta-analysis.* Medical Decision Making, 2011. **31**(5): p. 767-777.
35. Butow, P.N., et al., *The dynamics of change: cancer patients' preferences for information, involvement and support.* Ann Oncol, 1997. **8**(9): p. 857-63.
36. Degner, L.F., et al., *Information needs and decisional preferences in women with breast cancer.* Jama, 1997. **277**(18): p. 1485-92.
37. Leinster, S.J., et al., *Mastectomy versus conservative surgery: psychosocial effects of the patient's choice of treatment.* Journal of Psychosocial Oncology, 1989. **7**(1-2): p. 179-192.
38. Hundertmark-Mayser, J. and W. Thiel, *Selbsthilfe*, in *Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Gemeinsam getragen von RKI und Destatis Berlin*. 2015. p. 369-374.
39. Nickel, S., S. Werner, and C. Kofahl, *Gesundheitsbezogene Selbsthilfe in Deutschland–Entwicklungen, Wirkungen, Perspektiven. Deskriptiver Ergebnis-Bericht zu der Befragung von Kontaktpersonen der Selbsthilfegruppen*. 2014.
40. Albert, U.S., H. Altland, and V. Duda, *Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland*. 2008: Zuckschwerdt München.
41. Group., D.E.S., *Systematic Review of Cancer Screening Literature for Updating American Cancer Society Breast Cancer Screening Guidelines.* . 2014, Duke Clinical Research Institute, Durham, NC: Guidelines Development Group.
42. Organization, W.H., *WHO position paper on mammography screening*. 2014: World Health Organization.
43. RKI. *Krebs in Deutschland 2011/2012*. 2015 2015]; Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf.
44. Broeders, M., et al., *The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies.* J Med Screen, 2012. **19 Suppl 1**: p. 14-25.
45. Lauby-Secretan, B., et al., *Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group.* N Engl J Med, 2015. **372**(24): p. 2353-8.
46. Oeffinger, K.C., et al., *Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society.* Jama, 2015. **314**(15): p. 1599-614.
47. Tabar, L., et al., *Insights from the breast cancer screening trials: how screening affects the natural history of breast cancer and implications for evaluating service screening programs.* Breast J, 2015. **21**(1): p. 13-20.
48. Simbrich, A., et al., *Trends in advanced breast cancer incidence rates after implementation of a mammography screening program in a German population.* Cancer Epidemiol, 2016. **44**: p. 44-51.
49. Malek, D. and V. Kääb-Sanyal, *Evaluationsbericht 2011. Zusammenfassung der Ergebnisse des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland.*, K. Mammographie., Editor. 2011: Berlin.
50. Bromham, N., et al., *Axillary treatment for operable primary breast cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2017. **1**: p. Cd004561.
51. Nelson, H.D., et al., *Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation.* Ann Intern Med, 2016. **164**(4): p. 256-67.

52. Myers, E.R., et al., *Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review.* Jama, 2015. **314**(15): p. 1615-34.
53. Bleyer, A. and H.G. Welch, *Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence.* N Engl J Med, 2012. **367**(21): p. 1998-2005.
54. Helvie, M.A., et al., *Reduction in late-stage breast cancer incidence in the mammography era: Implications for overdiagnosis of invasive cancer.* Cancer, 2014. **120**(17): p. 2649-2656.
55. Duffy, S.W., et al., *Screen detection of ductal carcinoma in situ and subsequent incidence of invasive interval breast cancers: a retrospective population-based study.* Lancet Oncol, 2016. **17**(1): p. 109-14.
56. van Luijt, P.A., et al., *The distribution of ductal carcinoma in situ (DCIS) grade in 4232 women and its impact on overdiagnosis in breast cancer screening.* Breast Cancer Res, 2016. **18**(1): p. 47.
57. Perry, N., et al., *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document.* Ann Oncol, 2008. **19**(4): p. 614-22.
58. (ECIBC), E.C.I.o.B.C. *Evidencereport update.* 2016; Available from: http://ecibc.jrc.ec.europa.eu/recommendations/list/3.
59. Azavedo, E., et al., *Is single reading with computer-aided detection (CAD) as good as double reading in mammography screening? A systematic review.* BMC Med Imaging, 2012. **12**: p. 22.
60. Lehman, C.D., et al., *Diagnostic Accuracy of Digital Screening Mammography With and Without Computer-Aided Detection.* JAMA Intern Med, 2015. **175**(11): p. 1828-37.
61. Swedish Council on Health Technology, A., *SBU Systematic Review Summaries*, in *Computer-Aided Detection (CAD) in Mammography Screening.* 2011, Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) Copyright (c) 2011 by the Swedish Council on Health Technology Assessment.: Stockholm.
62. Obi, N., et al., *Impact of the Quality assured Mamma Diagnostic (QuaMaDi) programme on survival of breast cancer patients.* Cancer Epidemiol, 2011. **35**(3): p. 286-92.
63. Lehman, C.D., A.Y. Lee, and C.I. Lee, *Imaging management of palpable breast abnormalities.* AJR Am J Roentgenol, 2014. **203**(5): p. 1142-53.
64. Miglioretti, D.L., et al., *Breast Tumor Prognostic Characteristics and Biennial vs Annual Mammography, Age, and Menopausal Status.* JAMA Oncol, 2015. **1**(8): p. 1069-77.
65. Siu, A.L., *Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement.* Ann Intern Med, 2016. **164**(4): p. 279-96.
66. Fügemann, H. and V. Kääb-Sanyal, *Mammographie-Screening: Nutzen-Schaden-Abwägung im internationalen Vergleich.* Dtsch Arztebl, 2016. **113**(3): p. A74-A78.
67. *Erstellung von Patientenleitlinien zu S3-Leitlinien/NVL im Rahmen der Leitlinienprogramme.* . 2017; Available from: www.patienten-information.de/patientenleitlinien
68. (IARC)., I.A.f.R.o.C., *Breast Cancer Screening. IARC Handbook of Cancer Prevention.* 2016.
69. Pace, L.E. and N.L. Keating, *A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions.* Jama, 2014. **311**(13): p. 1327-35.
70. Nelson, H.D., et al., *Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation.* Ann Intern Med, 2016. **164**(4): p. 244-55.
71. Moss, S.M., et al., *Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years' follow-up: a randomised controlled trial.* Lancet Oncol, 2015. **16**(9): p. 1123-32.
72. Hodgson, R., et al., *Systematic review of 3D mammography for breast cancer screening.* The Breast, 2016. **27**: p. 52-61.
73. Melnikow, J., et al., *Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force.* Ann Intern Med, 2016. **164**(4): p. 268-78.
74. Skaane, P., et al., *Two-view digital breast tomosynthesis screening with synthetically reconstructed projection images: comparison with digital breast tomosynthesis with full-field digital mammographic images.* Radiology, 2014. **271**(3): p. 655-63.
75. Lang, K., et al., *Performance of one-view breast tomosynthesis as a stand-alone breast cancer screening modality: results from the Malmo Breast Tomosynthesis Screening Trial, a population-based study.* Eur Radiol, 2016. **26**(1): p. 184-90.
76. Schaefer, F.K., et al., *Influence of additional breast ultrasound on cancer detection in a cohort study for quality assurance in breast diagnosis--analysis of 102,577 diagnostic procedures.* Eur Radiol, 2010. **20**(5): p. 1085-92.
77. Ohuchi, N., et al., *Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial.* Lancet, 2016. **387**(10016): p. 341-8.

78. Nothacker, M., et al., *Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review.* BMC Cancer, 2009. **9**: p. 335.
79. Gartlehner, G., et al., *Mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography for breast cancer screening in women at average risk.* Cochrane Database Syst Rev, 2013(4): p. Cd009632.
80. Golatta, M., et al., *Interobserver reliability of automated breast volume scanner (ABVS) interpretation and agreement of ABVS findings with hand held breast ultrasound (HHUS), mammography and pathology results.* Eur J Radiol, 2013. **82**(8): p. e332-6.
81. Golatta, M., et al., *Evaluation of an automated breast 3D-ultrasound system (ABUS) by comparing it with hand-held ultrasound (HHUS) and mammography.* Archives of gynecology and obstetrics, 2014. **291**.
82. Wojcinski, S., et al., *Diagnostic performance and inter-observer concordance in lesion detection with the automated breast volume scanner (ABVS).* BMC Med Imaging, 2013. **13**: p. 36.
83. Choi, W.J., et al., *Comparison of automated breast volume scanning and hand- held ultrasound in the detection of breast cancer: an analysis of 5,566 patient evaluations.* Asian Pac J Cancer Prev, 2014. **15**(21): p. 9101-5.
84. Shin, H.J., H.H. Kim, and J.H. Cha, *Current status of automated breast ultrasonography.* Ultrasonography, 2015. **34**(3): p. 165-72.
85. Brem, R.F., et al., *Assessing improvement in detection of breast cancer with three-dimensional automated breast US in women with dense breast tissue: the SomoInsight Study.* Radiology, 2015. **274**(3): p. 663-73.
86. Hellgren, R., et al., *Comparison of handheld ultrasound and automated breast ultrasound in women recalled after mammography screening.* Acta Radiologica, 2016: p. 0284185116665421.
87. Wilczek, B., et al., *Adding 3D automated breast ultrasound to mammography screening in women with heterogeneously and extremely dense breasts: Report from a hospital-based, high-volume, single-center breast cancer screening program.* Eur J Radiol, 2016. **85**(9): p. 1554-63.
88. Giger, M.L., et al., *Automated Breast Ultrasound in Breast Cancer Screening of Women With Dense Breasts: Reader Study of Mammography-Negative and Mammography-Positive Cancers.* AJR Am J Roentgenol, 2016. **206**(6): p. 1341-50.
89. Houssami, N., et al., *Risk factors for second screen-detected or interval breast cancers in women with a personal history of breast cancer participating in mammography screening.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2013. **22**(5): p. 946-61.
90. Kerlikowske, K., et al., *Identifying women with dense breasts at high risk for interval cancer: a cohort study.* Annals of internal medicine, 2015. **162**(10): p. 673-681.
91. Brentnall, A.R., et al., *Mammographic density adds accuracy to both the Tyrer-Cuzick and Gail breast cancer risk models in a prospective UK screening cohort.* Breast Cancer Res, 2015. **17**(1): p. 147.
92. Tagliafico, A.S., et al., *Adjunct screening with tomosynthesis or ultrasound in women with mammography-negative dense breasts: interim report of a prospective comparative trial.* Journal of Clinical Oncology, 2016. **34**(16): p. 1882-1888.
93. Caumo, F., et al., *Incremental effect from integrating 3D-mammography (tomosynthesis) with 2D-mammography: increased breast cancer detection evident for screening centres in a population-based trial.* The Breast, 2014. **23**(1): p. 76-80.
94. McCormack, V.A. and I. dos Santos Silva, *Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006. **15**(6): p. 1159-69.
95. Gail, M.H. and P.L. Mai, *Comparing breast cancer risk assessment models.* J Natl Cancer Inst, 2010. **102**(10): p. 665-8.
96. D'Orsi, C., et al., *BIRADS: Mammography, 4th edition.* American College of Radiology, 2003.
97. Radiology, A.C.o., *Breast imaging reporting and data system atlas, Breast Imaging Atlas.*, in *Reston, VA: American College of Radiology*. 2013.
98. Carney, P.A., et al., *Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography.* Ann Intern Med, 2003. **138**(3): p. 168-75.
99. Kast, K., et al., *Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer.* J Med Genet, 2016. **53**(7): p. 465-71.
100. NICE. *Familial Breast Cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer.* 2015; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg164.

101. Moyer, V.A., *Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement.* Ann Intern Med, 2014. **160**(4): p. 271-81.
102. Mavaddat, N., et al., *Incorporating tumour pathology information into breast cancer risk prediction algorithms.* Breast Cancer Res, 2010. **12**(3): p. R28.
103. Couch, F.J., et al., *Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer.* J Clin Oncol, 2015. **33**(4): p. 304-11.
104. Schmidt, M., C. Thomssen, and M. Untch, *Intrinsic Subtypes of Primary Breast Cancer--Gene Expression Analysis.* Oncol Res Treat, 2016. **39**(3): p. 102-10.
105. Antoniou, A.C., et al., *Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2.* N Engl J Med, 2014. **371**(6): p. 497-506.
106. Meindl, A., et al., *Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene.* Nat Genet, 2010. **42**(5): p. 410-4.
107. Legare, F., et al., *Interventions for improving the adoption of shared decision making by healthcare professionals.* Cochrane Database Syst Rev, 2014(9): p. Cd006732.
108. Stacey, D., et al., *Decision aids for people facing health treatment or screening decisions.* Cochrane Database Syst Rev, 2014(1): p. Cd001431.
109. Stacey, D., R. Samant, and C. Bennett, *Decision making in oncology: a review of patient decision aids to support patient participation.* CA Cancer J Clin, 2008. **58**(5): p. 293-304.
110. Kopke, S. and A. Gerlach, *[Informed decisions].* Pflege Z, 2012. **65**(4): p. 220-3.
111. Mühlhauser, I. and A. Steckelberg, *Evidenzbasierte Patienteninformation: Wünsche der Betroffenen.* Deutsches Ärzteblatt, 2009. **106**(51-52): p. A-2554–A-2556.
112. Lühnen J, et al. *Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation.* . 2017; Available from: http://www.leitlinie-gesundheitsinformation.de/.
113. Arbeitsgruppe, G., *Gute Praxis Gesundheitsinformation.* Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen, 2016. **110**: p. 85-92.
114. Honrado, E., et al., *Pathology and gene expression of hereditary breast tumors associated with BRCA1, BRCA2 and CHEK2 gene mutations.* Oncogene, 2006. **25**(43): p. 5837-45.
115. Lakhani, S.R., et al., *WHO Classification of Tumours of the Breast.* 4 ed. 2012, Lyon: IARC Press.
116. Neumeyer-Gromen, A., et al., *Ermöglichen Medienberichte und Broschüren informierte Entscheidungen zur Gebärmutterhalskrebsprävention?* Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz, 2011. **54**(11): p. 1197-1210.
117. Stacey, D., et al., *Decision coaching to prepare patients for making health decisions: a systematic review of decision coaching in trials of patient decision AIDS.* Med Decis Making, 2012. **32**(3): p. E22-33.
118. Atchley, D.P., et al., *Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer.* J Clin Oncol, 2008. **26**(26): p. 4282-8.
119. Evans, D.G., et al., *Risk-reducing surgery for ovarian cancer: outcomes in 300 surgeries suggest a low peritoneal primary risk.* Eur J Hum Genet, 2009. **17**(11): p. 1381-5.
120. Gadzicki, D., et al., *Histopathological criteria and selection algorithms for BRCA1 genetic testing.* Cancer Genet Cytogenet, 2009. **189**(2): p. 105-11.
121. Young, S.R., et al., *The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer.* BMC Cancer, 2009. **9**: p. 86.
122. Evans, D.G., et al., *Eligibility for magnetic resonance imaging screening in the United Kingdom: effect of strict selection criteria and anonymous DNA testing on breast cancer incidence in the MARIBS Study.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009. **18**(7): p. 2123-31.
123. Evans, D.G., et al., *MRI breast screening in high-risk women: cancer detection and survival analysis.* Breast Cancer Res Treat, 2014. **145**(3): p. 663-72.
124. Phi, X.A., et al., *Contribution of mammography to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis.* Br J Cancer, 2016. **114**(6): p. 631-7.
125. (ASC), A.C.S., *Breast cancer early detection and diagnosis. American Cancer Society screenings recommendation for women at higher than average risk.* 2016.
126. Robays, J., et al., *Oncogenetic testing and follow-up for women with familial breast/ovarian cancer, Li-Fraumeni syndrome and Cowden syndrome.* KCE Report, 2015. **236**.
127. Passaperuma, K., et al., *Long-term results of screening with magnetic resonance imaging in women with BRCA mutations.* Br J Cancer, 2012. **107**(1): p. 24-30.
128. Paluch-Shimon, S., et al., *Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening.* Ann Oncol, 2016. **27**(suppl 5): p. v103-v110.

129. Obdeijn, I.M., et al., *Should we screen BRCA1 mutation carriers only with MRI? A multicenter study.* Breast Cancer Res Treat, 2014. **144**(3): p. 577-82.
130. Saadatmand, S., et al., *Survival benefit in women with BRCA1 mutation or familial risk in the MRI screening study (MRISC).* Int J Cancer, 2015. **137**(7): p. 1729-38.
131. Audeh, M.W., *Novel treatment strategies in triple-negative breast cancer: specific role of poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibition.* Pharmgenomics Pers Med, 2014. **7**: p. 307-16.
132. Byrski, T., et al., *Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients.* Breast Cancer Res Treat, 2014. **147**(2): p. 401-5.
133. Byrski, T., et al., *Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy.* J Clin Oncol, 2010. **28**(3): p. 375-9.
134. Liu, M., et al., *Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer: A meta-analysis.* Oncol Lett, 2013. **5**(3): p. 983-991.
135. Telli, M., *Optimizing chemotherapy in triple-negative breast cancer: the role of platinum.* Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2014: p. e37-42.
136. Turner, N.C. and A.N. Tutt, *Platinum chemotherapy for BRCA1-related breast cancer: do we need more evidence?* Breast Cancer Res, 2012. **14**(6): p. 115.
137. Lafarge, S., et al., *Inhibition of BRCA1 leads to increased chemoresistance to microtubule-interfering agents, an effect that involves the JNK pathway.* Oncogene, 2001. **20**(45): p. 6597-606.
138. Quinn, J.E., et al., *BRCA1 functions as a differential modulator of chemotherapy-induced apoptosis.* Cancer Res, 2003. **63**(19): p. 6221-8.
139. Hahnen, E., et al., *Germline mutation status, pathological complete response and disease-free survival rates in triple-negative breast cancer (GeparSixto trial), A Randomized Clinical Trial.* JAMA Oncology in press, 2017.
140. Tutt, A., et al., *Abstract S3-01: the TNT trial: a randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012).* 2015, AACR.
141. Bryant, H.E., et al., *Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase.* Nature, 2005. **434**(7035): p. 913-7.
142. Farmer, H., et al., *Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy.* Nature, 2005. **434**(7035): p. 917-21.
143. Li, X., et al., *Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review.* Clin Cancer Res, 2016. **22**(15): p. 3971-81.
144. De Felice, F., et al., *Bilateral risk-reduction mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis.* Ann Surg Oncol, 2015. **22**(9): p. 2876-80.
145. Domchek, S.M., et al., *Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality.* Jama, 2010. **304**(9): p. 967-75.
146. Evans, D.G., et al., *Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer.* Breast Cancer Res Treat, 2013. **140**(1): p. 135-42.
147. Lindor, N.M., et al., *BRCA1/2 sequence variants of uncertain significance: a primer for providers to assist in discussions and in medical management.* Oncologist, 2013. **18**(5): p. 518-24.
148. Heemskerk-Gerritsen, B.A., et al., *Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective analysis.* Ann Oncol, 2013. **24**(8): p. 2029-35.
149. Lostumbo, L., N.E. Carbine, and J. Wallace, *Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2010(11): p. Cd002748.
150. Meijers-Heijboer, H., et al., *Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation.* N Engl J Med, 2001. **345**(3): p. 159-64.
151. Rebbeck, T.R., et al., *Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group.* J Clin Oncol, 2004. **22**(6): p. 1055-62.
152. Kauff, N.D., et al., *Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study.* J Clin Oncol, 2008. **26**(8): p. 1331-7.
153. Metcalfe, K., et al., *Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.* J Clin Oncol, 2004. **22**(12): p. 2328-35.
154. Domchek, S.M., et al., *Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study.* Lancet Oncol, 2006. **7**(3): p. 223-9.
155. Kotsopoulos, J., et al., *Bilateral oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.* JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2017. **109**(1).

156. Heemskerk-Gerritsen, B.A., et al., *Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction.* J Natl Cancer Inst, 2015. **107**(5).
157. Robson, M., et al., *Appropriateness of breast-conserving treatment of breast carcinoma in women with germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a clinic-based series.* Cancer, 2005. **103**(1): p. 44-51.
158. Graeser, M.K., et al., *Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.* J Clin Oncol, 2009. **27**(35): p. 5887-92.
159. Metcalfe, K.A., et al., *The risk of ovarian cancer after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers.* Gynecol Oncol, 2005. **96**(1): p. 222-6.
160. Rhiem, K., et al., *The risk of contralateral breast cancer in patients from BRCA1/2 negative high risk families as compared to patients from BRCA1 or BRCA2 positive families: a retrospective cohort study.* Breast Cancer Res, 2012. **14**(6): p. R156.
161. van Sprundel, T.C., et al., *Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers.* Br J Cancer, 2005. **93**(3): p. 287-92.
162. Heemskerk-Gerritsen, B.A., et al., *Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis.* Int J Cancer, 2015. **136**(3): p. 668-77.
163. Pierce, L.J., et al., *Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer.* J Clin Oncol, 2006. **24**(16): p. 2437-43.
164. Fakkert, I.E., et al., *Breast Cancer Incidence After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers.* Cancer Prev Res (Phila), 2012. **5**(11): p. 1291-7.
165. van den Broek, A.J., et al., *Impact of Age at Primary Breast Cancer on Contralateral Breast Cancer Risk in BRCA1/2 Mutation Carriers.* J Clin Oncol, 2016. **34**(5): p. 409-18.
166. Marchetti, C., et al., *Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers.* BMC Womens Health, 2014. **14**: p. 150.
167. Metcalfe, K., et al., *Effect of Oophorectomy on Survival After Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers.* JAMA Oncol, 2015. **1**(3): p. 306-13.
168. Plon, S.E., et al., *Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results.* Hum Mutat, 2008. **29**(11): p. 1282-91.
169. Boughey, J.C., et al., *Contralateral prophylactic mastectomy is associated with a survival advantage in high-risk women with a personal history of breast cancer.* Ann Surg Oncol, 2010. **17**(10): p. 2702-9.
170. Fayanju, O.M., et al., *Contralateral prophylactic mastectomy after unilateral breast cancer: a systematic review and meta-analysis.* Ann Surg, 2014. **260**(6): p. 1000-10.
171. Speroff, L., *The meaning of mammographic breast density in users of postmenopausal hormone therapy.* Maturitas, 2002. **41**(3): p. 171-5.
172. Morrow, M., et al., *A prospective study of variability in mammographic density during the menstrual cycle.* Breast Cancer Res Treat, 2010. **121**(3): p. 565-74.
173. Scaranelo, A.M., et al., *Pilot study of quantitative analysis of background enhancement on breast MR images: association with menstrual cycle and mammographic breast density.* Radiology, 2013. **267**(3): p. 692-700.
174. Chiarelli, A.M., et al., *Digital versus screen-film mammography: impact of mammographic density and hormone therapy on breast cancer detection.* Breast Cancer Res Treat, 2015. **154**(2): p. 377-87.
175. Houssami, N. and D.F. Hayes, *Review of preoperative magnetic resonance imaging (MRI) in breast cancer: should MRI be performed on all women with newly diagnosed, early stage breast cancer?* CA Cancer J Clin, 2009. **59**(5): p. 290-302.
176. Kerlikowske, K., et al., *Outcomes of screening mammography by frequency, breast density, and postmenopausal hormone therapy.* JAMA Intern Med, 2013. **173**(9): p. 807-16.
177. Banks, E., et al., *Hormone replacement therapy and false positive recall in the Million Women Study: patterns of use, hormonal constituents and consistency of effect.* Breast Cancer Res, 2006. **8**(1): p. R8.
178. Holm, J., et al., *Risk factors and tumor characteristics of interval cancers by mammographic density.* J Clin Oncol, 2015. **33**(9): p. 1030-7.
179. Hendrick, R.E., *Radiation doses and cancer risks from breast imaging studies.* Radiology, 2010. **257**(1): p. 246-53.

180. NZGG. *Management of Early Breast Cancer - Evidence-based Best Practice Guideline.* New Zealand Guidelines Group 2009 01.09.2016]; Available from: https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/mgmt-of-early-breast-cancer-aug09.pdf.
181. Zuley, M.L., et al., *Digital breast tomosynthesis versus supplemental diagnostic mammographic views for evaluation of noncalcified breast lesions.* Radiology, 2013. **266**(1): p. 89-95.
182. Morel, J.C., et al., *The accuracy of digital breast tomosynthesis compared with coned compression magnification mammography in the assessment of abnormalities found on mammography.* Clin Radiol, 2014. **69**(11): p. 1112-6.
183. Cornford, E.J., et al., *Accuracy of GE digital breast tomosynthesis vs supplementary mammographic views for diagnosis of screen-detected soft-tissue breast lesions.* Br J Radiol, 2016. **89**(1058): p. 20150735.
184. Whelehan, P., et al., *Clinical performance of Siemens digital breast tomosynthesis versus standard supplementary mammography for the assessment of screen-detected soft-tissue abnormalities: a multi-reader study.* Clin Radiol, 2017. **72**(1): p. 95.e9-95.e15.
185. Houssami, N. and P. Skaane, *Overview of the evidence on digital breast tomosynthesis in breast cancer detection.* Breast, 2013. **22**(2): p. 101-8.
186. Garcia-Leon, F.J., A. Llanos-Mendez, and R. Isabel-Gomez, *Digital tomosynthesis in breast cancer: A systematic review.* Radiologia, 2015. **57**(4): p. 333-43.
187. Bernardi, D., et al., *Breast cancer screening with tomosynthesis (3D mammography) with acquired or synthetic 2D mammography compared with 2D mammography alone (STORM-2): a population-based prospective study.* Lancet Oncol, 2016. **17**(8): p. 1105-13.
188. Fallenberg, E.M., et al., *Contrast-enhanced spectral mammography: Does mammography provide additional clinical benefits or can some radiation exposure be avoided?* Breast Cancer Res Treat, 2014. **146**(2): p. 371-81.
189. Fallenberg, E.M., et al., *Contrast-enhanced spectral mammography vs. mammography and MRI - clinical performance in a multi-reader evaluation.* Eur Radiol, 2017. **27**(7): p. 2752-2764.
190. Lobbes, M.B., et al., *Contrast-enhanced spectral mammography in patients referred from the breast cancer screening programme.* Eur Radiol, 2014. **24**(7): p. 1668-76.
191. Lobbes, M.B., et al., *The quality of tumor size assessment by contrast-enhanced spectral mammography and the benefit of additional breast MRI.* J Cancer, 2015. **6**(2): p. 144-50.
192. Luczynska, E., et al., *Comparison between breast MRI and contrast-enhanced spectral mammography.* Med Sci Monit, 2015. **21**: p. 1358-67.
193. Tagliafico, A.S., et al., *Diagnostic performance of contrast-enhanced spectral mammography: Systematic review and meta-analysis.* Breast, 2016. **28**: p. 13-9.
194. Tennant, S.L., et al., *Contrast-enhanced spectral mammography improves diagnostic accuracy in the symptomatic setting.* Clin Radiol, 2016. **71**(11): p. 1148-55.
195. Mueller-Schimpfle, M.P., et al., *The Problem of Mammographic Breast Density - The Position of the DEGUM Working Group on Breast Ultrasound.* Ultraschall Med, 2016. **37**(2): p. 170-5.
196. Berg, W.A., et al., *Ultrasound as the Primary Screening Test for Breast Cancer: Analysis From ACRIN 6666.* J Natl Cancer Inst, 2016. **108**(4).
197. Houssami, N., et al., *Sydney Breast Imaging Accuracy Study: Comparative sensitivity and specificity of mammography and sonography in young women with symptoms.* AJR Am J Roentgenol, 2003. **180**(4): p. 935-40.
198. Kolb, T.M., J. Lichy, and J.H. Newhouse, *Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations.* Radiology, 2002. **225**(1): p. 165-75.
199. Müller-Schimpfle, M., et al., *Diskussionspapier - BI-RADS die 5. - eine Kurzmitteilung aus deutsch-/österreichischer Sicht.* Rofo, 2016(188): p. 346-352.
200. Berg, W.A., et al., *Shear-wave elastography improves the specificity of breast US: the BE1 multinational study of 939 masses.* Radiology, 2012. **262**(2): p. 435-49.
201. Madjar, H., et al., *[Color Doppler flow data of breast tumors].* Ultraschall Med, 1994. **15**(2): p. 69-73.
202. Svensson, W.E., A.J. Pandian, and H. Hashimoto, *The use of breast ultrasound color Doppler vascular pattern morphology improves diagnostic sensitivity with minimal change in specificity.* Ultraschall Med, 2010. **31**(5): p. 466-74.
203. Giuliano, V. and C. Giuliano, *Improved breast cancer detection in asymptomatic women using 3D-automated breast ultrasound in mammographically dense breasts.* Clin Imaging, 2013. **37**(3): p. 480-6.
204. Krekel, N.M., et al., *Intraoperative ultrasound guidance for palpable breast cancer excision (COBALT trial): a multicentre, randomised controlled trial.* Lancet Oncol, 2013. **14**(1): p. 48-54.

205. Eggemann, H., et al., *Ultrasonography-guided breast-conserving surgery is superior to palpation-guided surgery for palpable breast cancer.* Clin Breast Cancer, 2014. **14**(1): p. 40-5.
206. Eggemann, H., et al., *Intraoperative Ultrasound in the Treatment of Breast Cancer.* Geburtshilfe Frauenheilkd, 2013. **73**(10): p. 1028-1034.
207. Wurstlein, R., et al., *[Evaluation of the nationwide DEGUM breast ultrasound training program].* Ultraschall Med, 2014. **35**(4): p. 345-9.
208. Bennani-Baiti, B., N. Bennani-Baiti, and P.A. Baltzer, *Diagnostic Performance of Breast Magnetic Resonance Imaging in Non-Calcified Equivocal Breast Findings: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis.* PLoS One, 2016. **11**(8): p. e0160346.
209. Fancellu, A., et al., *Meta-analysis of the effect of preoperative breast MRI on the surgical management of ductal carcinoma in situ.* Br J Surg, 2015. **102**(8): p. 883-93.
210. Houssami, N., R. Turner, and M. Morrow, *Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: meta-analysis of surgical outcomes.* Ann Surg, 2013. **257**(2): p. 249-55.
211. Plana, M.N., et al., *Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis.* Eur Radiol, 2012. **22**(1): p. 26-38.
212. Di Leo, G., et al., *MR Imaging for Selection of Patients for Partial Breast Irradiation: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Radiology, 2015. **277**(3): p. 716-26.
213. Fortune-Greeley, A.K., et al., *Preoperative breast MRI and surgical outcomes in elderly women with invasive ductal and lobular carcinoma: a population-based study.* Breast Cancer Res Treat, 2014. **143**(1): p. 203-12.
214. Gonzalez, V., et al., *Preoperative MRI of the breast (POMB) influences primary treatment in breast cancer: a prospective, randomized, multicenter study.* World J Surg, 2014. **38**(7): p. 1685-93.
215. Mann, R.M., et al., *Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information.* Eur Radiol, 2015. **25**(12): p. 3669-78.
216. Dahabreh, I.J., et al., *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews*, in *Core Needle and Open Surgical Biopsy for Diagnosis of Breast Lesions: An Update to the 2009 Report*. 2014, Agency for Healthcare Research and Quality (US): Rockville (MD).
217. Ahn, H.S., et al., *Comparison of sonography with sonographically guided fine-needle aspiration biopsy and core-needle biopsy for initial axillary staging of breast cancer.* J Ultrasound Med, 2013. **32**(12): p. 2177-84.
218. Ganott, M.A., et al., *Ultrasound Guided Core Biopsy versus Fine Needle Aspiration for Evaluation of Axillary Lymphadenopathy in Patients with Breast Cancer.* ISRN Oncol, 2014. **2014**: p. 703160.
219. Rao, R., et al., *Axillary staging by percutaneous biopsy: sensitivity of fine-needle aspiration versus core needle biopsy.* Ann Surg Oncol, 2009. **16**(5): p. 1170-5.
220. Rautiainen, S., et al., *Axillary lymph node biopsy in newly diagnosed invasive breast cancer: comparative accuracy of fine-needle aspiration biopsy versus core-needle biopsy.* Radiology, 2013. **269**(1): p. 54-60.
221. Bolivar, A.V., et al., *Ultrasound-guided core needle biopsy of non-palpable breast lesions: a prospective analysis in 204 cases.* Acta Radiol, 2005. **46**(7): p. 690-5.
222. Fishman, J.E., et al., *US-guided core-needle biopsy of the breast: how many specimens are necessary?* Radiology, 2003. **226**(3): p. 779-82.
223. Schulz-Wendtland, R., et al., *[Sonographical breast biopsy: how many core biopsy specimens are needed?].* Rofo, 2003. **175**(1): p. 94-8.
224. Bruening, W., et al., *Systematic review: comparative effectiveness of core-needle and open surgical biopsy to diagnose breast lesions.* Ann Intern Med, 2010. **152**(4): p. 238-46.
225. Diaz, L.K., E.L. Wiley, and L.A. Venta, *Are malignant cells displaced by large-gauge needle core biopsy of the breast?* AJR Am J Roentgenol, 1999. **173**(5): p. 1303-13.
226. Knight, R., et al., *Risk of needle-track seeding after diagnostic image-guided core needle biopsy in breast cancer.* Jsls, 2002. **6**(3): p. 207-9.
227. Department of Health, *National Clinical Guideline - Diagnosis, staging and treatment of patients with Breast Cancer. National Clinical Guideline No. 7.* 2015.
228. Brennan, M. and N. Houssami, *Newly diagnosed early breast cancer - an update on pre-operative assessment and staging.* Aust Fam Physician, 2012. **41**(11): p. 871-4.
229. Sun, Z., et al., *Comparison of whole-body PET/PET-CT and conventional imaging procedures for distant metastasis staging in patients with breast cancer: a meta-analysis.* Eur J Gynaecol Oncol, 2015. **36**(6): p. 672-6.
230. Virnig, B.A., et al., *Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes.* J Natl Cancer Inst, 2010. **102**(3): p. 170-8.
231. Narod, S.A., et al., *Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ.* JAMA Oncol, 2015. **1**(7): p. 888-96.

232. Morrow, M. and S.J. Katz, *Addressing Overtreatment in DCIS: What Should Physicians Do Now?* J Natl Cancer Inst, 2015. **107**(12): p. djv290.
233. Lebeau, A. and T. Kuhn, *Updates in the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast.* Curr Opin Obstet Gynecol, 2016. **28**(1): p. 49-58.
234. Van Zee, K.J., A.V. Barrio, and J. Tchou, *Treatment and Long-Term Risks for Patients With a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ.* JAMA Oncol, 2016. **2**(3): p. 397-8.
235. Sanders, M.E., et al., *Continued observation of the natural history of low-grade ductal carcinoma in situ reaffirms proclivity for local recurrence even after more than 30 years of follow-up.* Mod Pathol, 2015. **28**(5): p. 662-9.
236. Collins, L.C., et al., *Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy: results from the Nurses' Health Study.* Cancer, 2005. **103**(9): p. 1778-84.
237. Shamliyan, T., et al., *Association between patient and tumor characteristics with clinical outcomes in women with ductal carcinoma in situ.* J Natl Cancer Inst Monogr, 2010. **2010**(41): p. 121-9.
238. Tunon-de-Lara, C., et al., *Ductal carcinoma in situ of the breast in younger women: a subgroup of patients at high risk.* Eur J Surg Oncol, 2010. **36**(12): p. 1165-71.
239. Wang, S.Y., et al., *Tumor characteristics as predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis.* Breast Cancer Res Treat, 2011. **127**(1): p. 1-14.
240. Habel, L.A., et al., *Mammographic density and breast cancer after ductal carcinoma in situ.* J Natl Cancer Inst, 2004. **96**(19): p. 1467-72.
241. Lagios, M., *Pathologic procedures for mammographically-detected ductal carcinomain situ*, in *Ductal carcinoma in situ of the breast.*, M.E.R.A.E.L.M.D. Silverstein, Editor. 2002, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 189–193.
242. Lakhani, S.R.A.E., I%A Schnitt, S%A Tan, P. H.%A Vijver, MJ van de, *WHO Classification of Tumours of the Breast.* World Health Organization classification of tumours, ed. Iarc. 2012, Lyon: IARC Press. 240 p.
243. Rakovitch, E., et al., *A population-based validation study of the DCIS Score predicting recurrence risk in individuals treated by breast-conserving surgery alone.* Breast Cancer Res Treat, 2015. **152**(2): p. 389-98.
244. Pinder, S.E., et al., *A new pathological system for grading DCIS with improved prediction of local recurrence: results from the UKCCCR/ANZ DCIS trial.* Br J Cancer, 2010. **103**(1): p. 94-100.
245. Solin, L.J., et al., *A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast.* J Natl Cancer Inst, 2013. **105**(10): p. 701-10.
246. McCormick, B., et al., *RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation.* J Clin Oncol, 2015. **33**(7): p. 709-15.
247. Wehner, P., M.D. Lagios, and M.J. Silverstein, *DCIS treated with excision alone using the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines.* Ann Surg Oncol, 2013. **20**(10): p. 3175-9.
248. Pang, J.M., K.L. Gorringe, and S.B. Fox, *Ductal carcinoma in situ - update on risk assessment and management.* Histopathology, 2016. **68**(1): p. 96-109.
249. Dillon, M.F., et al., *Factors affecting successful breast conservation for ductal carcinoma in situ.* Ann Surg Oncol, 2007. **14**(5): p. 1618-28.
250. Maffuz, A., et al., *Tumor size as predictor of microinvasion, invasion, and axillary metastasis in ductal carcinoma in situ.* J Exp Clin Cancer Res, 2006. **25**(2): p. 223-7.
251. Sigal-Zafrani, B., et al., *Histological margin assessment for breast ductal carcinoma in situ: precision and implications.* Mod Pathol, 2004. **17**(1): p. 81-8.
252. Kantor, O. and D.J. Winchester, *Breast conserving therapy for DCIS--does size matter?* J Surg Oncol, 2014. **110**(1): p. 75-81.
253. MacDonald, H.R., et al., *Local control in ductal carcinoma in situ treated by excision alone: incremental benefit of larger margins.* Am J Surg, 2005. **190**(4): p. 521-5.
254. Asjoe, F.T., et al., *The value of the Van Nuys Prognostic Index in ductal carcinoma in situ of the breast: a retrospective analysis.* Breast J, 2007. **13**(4): p. 359-67.
255. Lagios, M.D., et al., *Mammographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence.* Cancer, 1989. **63**(4): p. 618-24.
256. Pinder, S.E., *Ductal carcinoma in situ (DCIS): pathological features, differential diagnosis, prognostic factors and specimen evaluation.* Mod Pathol, 2010. **23 Suppl 2**: p. S8-13.
257. Lester, S.C., et al., *Protocol for the examination of specimens from patients with ductal carcinoma in situ of the breast.* Arch Pathol Lab Med, 2009. **133**(1): p. 15-25.
258. Marinovich, M.L., et al., *The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Ductal Carcinoma In Situ Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis.* Ann Surg Oncol, 2016. **23**(12): p. 3811-3821.

259. NICE. *Early and locally advanced breast cancer overview*. National Institute for Health and Care Excellence 2016; Available from: https://pathways.nice.org.uk/pathways/early-and-locally-advanced-breast-cancer.
260. SIGN. *Treatment of primary breast cancer. SIGN 134*. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2013; Available from: http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN134.pdf.
261. , N.C.C.N. *Breast cancer. Version 2.2016*. 2016 1.9.2016]; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
262. Morrow, M., et al., *Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ.* J Clin Oncol, 2016. **34**(33): p. 4040-4046.
263. Macdonald, H.R., et al., *Margin width as the sole determinant of local recurrence after breast conservation in patients with ductal carcinoma in situ of the breast.* Am J Surg, 2006. **192**(4): p. 420-2.
264. Hughes, L.L., et al., *Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group.* J Clin Oncol, 2009. **27**(32): p. 5319-24.
265. Rudloff, U., et al., *The influence of margin width and volume of disease near margin on benefit of radiation therapy for women with DCIS treated with breast-conserving therapy.* Ann Surg, 2010. **251**(4): p. 583-91.
266. Silverstein, M.J., et al., *The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast.* N Engl J Med, 1999. **340**(19): p. 1455-61.
267. Dunne, C., et al., *Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ.* J Clin Oncol, 2009. **27**(10): p. 1615-20.
268. Fitzsullivan, E., et al., *Incidence and consequence of close margins in patients with ductal carcinoma-in situ treated with mastectomy: is further therapy warranted?* Ann Surg Oncol, 2013. **20**(13): p. 4103-12.
269. Silverstein, M.J. and M.D. Lagios, *Postmastectomy irradiation for DCIS with narrow margins: not for the Festrunk Brothers.* Ann Surg Oncol, 2013. **20**(13): p. 4057-8.
270. Gradishar, W.J., et al., *Invasive Breast Cancer Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.* J Natl Compr Canc Netw, 2016. **14**(3): p. 324-54.
271. Lyman, G.H., et al., *Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update.* J Clin Oncol, 2014. **32**(13): p. 1365-83.
272. Shapiro-Wright, H.M. and T.B. Julian, *Sentinel lymph node biopsy and management of the axilla in ductal carcinoma in situ.* J Natl Cancer Inst Monogr, 2010. **2010**(41): p. 145-9.
273. Tunon-de-Lara, C., et al., *The Role of Sentinel Lymph Node Biopsy and Factors Associated with Invasion in Extensive DCIS of the Breast Treated by Mastectomy: The Cinnamome Prospective Multicenter Study.* Ann Surg Oncol, 2015. **22**(12): p. 3853-60.
274. Trentin, C., et al., *Predictors of invasive breast cancer and lymph node involvement in ductal carcinoma in situ initially diagnosed by vacuum-assisted breast biopsy: experience of 733 cases.* Breast, 2012. **21**(5): p. 635-40.
275. Chin-Lenn, L., et al., *Predictors of treatment with mastectomy, use of sentinel lymph node biopsy and upstaging to invasive cancer in patients diagnosed with breast ductal carcinoma in situ (DCIS) on core biopsy.* Ann Surg Oncol, 2014. **21**(1): p. 66-73.
276. Schulz, S., et al., *Prediction of underestimated invasiveness in patients with ductal carcinoma in situ of the breast on percutaneous biopsy as rationale for recommending concurrent sentinel lymph node biopsy.* Breast, 2013. **22**(4): p. 537-42.
277. Yen, T.W., et al., *Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: a guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ.* J Am Coll Surg, 2005. **200**(4): p. 516-26.
278. Kim, J., et al., *Factors associated with upstaging from ductal carcinoma in situ following core needle biopsy to invasive cancer in subsequent surgical excision.* Breast, 2012. **21**(5): p. 641-5.
279. Prendeville, S., et al., *Sentinel lymph node biopsy is not warranted following a core needle biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast.* Breast, 2015. **24**(3): p. 197-200.
280. Nicholson, S., et al., *Variations in the management of the axilla in screen-detected ductal carcinoma in situ: evidence from the UK NHS breast screening programme audit of screen detected DCIS.* Eur J Surg Oncol, 2015. **41**(1): p. 86-93.
281. Goodwin, A., et al., *Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast.* Cochrane Database Syst Rev, 2013(11): p. Cd000563.
282. Warnberg, F., et al., *Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ: 20 years follow-up in the randomized SweDCIS Trial.* J Clin Oncol, 2014. **32**(32): p. 3613-8.

283. Sagara, Y., et al., *Patient Prognostic Score and Associations With Survival Improvement Offered by Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Ductal Carcinoma In Situ: A Population-Based Longitudinal Cohort Study.* J Clin Oncol, 2016. **34**(11): p. 1190-6.
284. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G.A.C., C.%A McGale, P.%A Taylor, C.%A Wang, Y.%A Clarke, M.%A Davies, C.%A Peto, R.%A Bijker, N.%A Solin, L.%A Darby, S., *Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast.* J Natl Cancer Inst Monogr, 2010. **2010**(41): p. 162-77.
285. Stuart, K.E., et al., *Long-term outcomes of ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis.* BMC Cancer, 2015. **15**: p. 890.
286. Subhedar, P., et al., *Decreasing Recurrence Rates for Ductal Carcinoma In Situ: Analysis of 2996 Women Treated with Breast-Conserving Surgery Over 30 Years.* Ann Surg Oncol, 2015. **22**(10): p. 3273-81.
287. Miller, K.L., et al., *Increased sectioning of pathologic specimens with ductal carcinoma in situ of the breast: are there clinical consequences?* Clin Breast Cancer, 2003. **4**(3): p. 198-202.
288. Rutgers, E.J., *Quality control in the locoregional treatment of breast cancer.* Eur J Cancer, 2001. **37**(4): p. 447-53.
289. Sagara, Y., et al., *Survival Benefit of Breast Surgery for Low-Grade Ductal Carcinoma In Situ: A Population-Based Cohort Study.* JAMA Surg, 2015. **150**(8): p. 739-45.
290. Cante, D., et al., *Hypofractionation and concomitant boost to deliver adjuvant whole-breast radiation in ductal carcinoma in situ (DCIS): a subgroup analysis of a prospective case series.* Med Oncol, 2014. **31**(2): p. 838.
291. Nilsson, C. and A. Valachis, *The role of boost and hypofractionation as adjuvant radiotherapy in patients with DCIS: a meta-analysis of observational studies.* Radiother Oncol, 2015. **114**(1): p. 50-5.
292. Allred, D.C., et al., *Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24.* J Clin Oncol, 2012. **30**(12): p. 1268-73.
293. Staley, H., I. McCallum, and J. Bruce, *Postoperative tamoxifen for ductal carcinoma in situ.* Cochrane Database Syst Rev, 2012. **10**: p. Cd007847.
294. Wapnir, I.L., et al., *Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS.* J Natl Cancer Inst, 2011. **103**(6): p. 478-88.
295. Cuzick, J., et al., *Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial.* Lancet Oncol, 2011. **12**(1): p. 21-9.
296. Forbes, J.F., et al., *Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial.* Lancet, 2016. **387**(10021): p. 866-73.
297. Morrow, M., *Refining the use of endocrine therapy for ductal carcinoma in situ.* J Clin Oncol, 2012. **30**(12): p. 1249-51.
298. Guerrieri-Gonzaga, A., et al., *Effect of low-dose tamoxifen after surgical excision of ductal intraepithelial neoplasia: results of a large retrospective monoinstitutional cohort study.* Ann Oncol, 2013. **24**(7): p. 1859-66.
299. Calhoun, B.C. and L.C. Collins, *Recommendations for excision following core needle biopsy of the breast: a contemporary evaluation of the literature.* Histopathology, 2016. **68**(1): p. 138-51.
300. Ellis, I.O., *Intraductal proliferative lesions of the breast: morphology, associated risk and molecular biology.* Mod Pathol, 2010. **23 Suppl 2**: p. S1-7.
301. (EUREF), E.R.O.f.Q.A.B.S.a.D.S. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis.* 2017; Available from: http://www.euref.org/european-guidelines.
302. Collins, L.C., et al., *Breast cancer risk by extent and type of atypical hyperplasia: An update from the Nurses' Health Studies.* Cancer, 2016. **122**(4): p. 515-20.
303. Buckley, E., et al., *Risk profile of breast cancer following atypical hyperplasia detected through organized screening.* Breast, 2015. **24**(3): p. 208-12.
304. Hartmann, L.C., et al., *Understanding the premalignant potential of atypical hyperplasia through its natural history: a longitudinal cohort study.* Cancer Prev Res (Phila), 2014. **7**(2): p. 211-7.
305. Degnim, A.C., et al., *Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study.* J Clin Oncol, 2007. **25**(19): p. 2671-7.
306. Page, D.L., et al., *Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study.* Cancer, 1985. **55**(11): p. 2698-708.

307. Youn, I., et al., *Absence of Residual Microcalcifications in Atypical Ductal Hyperplasia Diagnosed via Stereotactic Vacuum-Assisted Breast Biopsy: Is Surgical Excision Obviated?* J Breast Cancer, 2014. **17**(3): p. 265-9.
308. Mesurolle, B., et al., *Atypical ductal hyperplasia diagnosed at sonographically guided core needle biopsy: frequency, final surgical outcome, and factors associated with underestimation.* AJR Am J Roentgenol, 2014. **202**(6): p. 1389-94.
309. Khoury, T., et al., *Nomogram to predict the likelihood of upgrade of atypical ductal hyperplasia diagnosed on a core needle biopsy in mammographically detected lesions.* Histopathology, 2015. **67**(1): p. 106-20.
310. Caplain, A., et al., *Management of patients diagnosed with atypical ductal hyperplasia by vacuum-assisted core biopsy: a prospective assessment of the guidelines used at our institution.* Am J Surg, 2014. **208**(2): p. 260-7.
311. Eby, P.R., et al., *Frequency and upgrade rates of atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotactic vacuum-assisted breast biopsy: 9-versus 11-gauge.* AJR Am J Roentgenol, 2009. **192**(1): p. 229-34.
312. Degnim, A.C. and T.A. King, *Surgical management of high-risk breast lesions.* Surg Clin North Am, 2013. **93**(2): p. 329-40.
313. Yu, Y.H.A.L., C.%A Yuan, X. Z., *Diagnostic value of vacuum-assisted breast biopsy for breast carcinoma: a meta-analysis and systematic review.* Breast Cancer Res Treat, 2010. **120**(2): p. 469-79.
314. Sneige, N., et al., *Atypical ductal hyperplasia diagnosis by directional vacuum-assisted stereotactic biopsy of breast microcalcifications. Considerations for surgical excision.* Am J Clin Pathol, 2003. **119**(2): p. 248-53.
315. Ely, K.A., et al., *Core biopsy of the breast with atypical ductal hyperplasia: a probabilistic approach to reporting.* Am J Surg Pathol, 2001. **25**(8): p. 1017-21.
316. Nguyen, C.V., et al., *Atypical ductal hyperplasia in directional vacuum-assisted biopsy of breast microcalcifications: considerations for surgical excision.* Ann Surg Oncol, 2011. **18**(3): p. 752-61.
317. Allison, K.H., et al., *Atypical ductal hyperplasia on vacuum-assisted breast biopsy: suspicion for ductal carcinoma in situ can stratify patients at high risk for upgrade.* Hum Pathol, 2011. **42**(1): p. 41-50.
318. Wagoner, M.J., C. Laronga, and G. Acs, *Extent and histologic pattern of atypical ductal hyperplasia present on core needle biopsy specimens of the breast can predict ductal carcinoma in situ in subsequent excision.* Am J Clin Pathol, 2009. **131**(1): p. 112-21.
319. Kohr, J.R., et al., *Risk of upgrade of atypical ductal hyperplasia after stereotactic breast biopsy: effects of number of foci and complete removal of calcifications.* Radiology, 2010. **255**(3): p. 723-30.
320. Morrow, M., S.J. Schnitt, and L. Norton, *Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer.* Nat Rev Clin Oncol, 2015. **12**(4): p. 227-38.
321. Page, D.L., et al., *Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease.* Hum Pathol, 1991. **22**(12): p. 1232-9.
322. Dabbs, D.J., et al., *Lobular neoplasia of the breast revisited with emphasis on the role of E-cadherin immunohistochemistry.* Am J Surg Pathol, 2013. **37**(7): p. e1-11.
323. Ottesen, G.L., et al., *Lobular carcinoma in situ of the female breast. Short-term results of a prospective nationwide study. The Danish Breast Cancer Cooperative Group.* Am J Surg Pathol, 1993. **17**(1): p. 14-21.
324. Andersen, J.A., *Lobular carcinoma in situ. A long-term follow-up in 52 cases.* Acta Pathol Microbiol Scand A, 1974. **82**(4): p. 519-33.
325. Middleton, L.P., et al., *Pleomorphic lobular carcinoma: morphology, immunohistochemistry, and molecular analysis.* Am J Surg Pathol, 2000. **24**(12): p. 1650-6.
326. Cancer_Australia. *Clinical guidance for the management of lobular carcinoma in situ*. 2016 1.9.2016]; Available from: https://canceraustralia.gov.au/publications-and-resources/clinical-practice-guidelines/clinical-guidance-management-lobular-carcinoma-situ.
327. Nakhlis, F., et al., *Incidence of Adjacent Synchronous Invasive Carcinoma and/or Ductal Carcinoma In-situ in Patients with Lobular Neoplasia on Core Biopsy: Results from a Prospective Multi-Institutional Registry (TBCRC 020).* Ann Surg Oncol, 2016. **23**(3): p. 722-8.
328. Bagaria, S.P., et al., *The florid subtype of lobular carcinoma in situ: marker or precursor for invasive lobular carcinoma?* Ann Surg Oncol, 2011. **18**(7): p. 1845-51.
329. Ross, D.S. and S.A. Hoda, *Microinvasive (T1mic) lobular carcinoma of the breast: clinicopathologic profile of 16 cases.* Am J Surg Pathol, 2011. **35**(5): p. 750-6.
330. Reis-Filho, J.S., et al., *Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: role of comprehensive molecular pathology in characterization of an entity.* J Pathol, 2005. **207**(1): p. 1-13.

331. Masannat, Y.A., et al., *Challenges in the management of pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast.* Breast, 2013. **22**(2): p. 194-6.
332. Brogi, E., M.P. Murray, and A.D. Corben, *Lobular carcinoma, not only a classic.* Breast J, 2010. **16 Suppl 1**: p. S10-4.
333. Sinn, H.P., et al., *[Lobular neoplasms and invasive lobular breast cancer].* Pathologe, 2014. **35**(1): p. 45-53.
334. Schnitt, S.J. and A. Vincent-Salomon, *Columnar cell lesions of the breast.* Adv Anat Pathol, 2003. **10**(3): p. 113-24.
335. Abdel-Fatah, T.M., et al., *Morphologic and molecular evolutionary pathways of low nuclear grade invasive breast cancers and their putative precursor lesions: further evidence to support the concept of low nuclear grade breast neoplasia family.* Am J Surg Pathol, 2008. **32**(4): p. 513-23.
336. Brandt, S.M., G.Q. Young, and S.A. Hoda, *The "Rosen Triad": tubular carcinoma, lobular carcinoma in situ, and columnar cell lesions.* Adv Anat Pathol, 2008. **15**(3): p. 140-6.
337. Aulmann, S., et al., *Transitions between flat epithelial atypia and low-grade ductal carcinoma in situ of the breast.* Am J Surg Pathol, 2012. **36**(8): p. 1247-52.
338. Sinn, H.P., *Breast cancer precursors: lessons learned from molecular genetics.* J Mol Med (Berl), 2009. **87**(2): p. 113-5.
339. Lopez-Garcia, M.A., et al., *Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways.* Histopathology, 2010. **57**(2): p. 171-92.
340. Becker, A.K., et al., *Flat ductal intraepithelial neoplasia 1A diagnosed at stereotactic core needle biopsy: is excisional biopsy indicated?* AJR Am J Roentgenol, 2013. **200**(3): p. 682-8.
341. Dialani, V., et al., *Does isolated flat epithelial atypia on vacuum-assisted breast core biopsy require surgical excision?* Breast J, 2014. **20**(6): p. 606-14.
342. Calhoun, B.C., et al., *Management of flat epithelial atypia on breast core biopsy may be individualized based on correlation with imaging studies.* Mod Pathol, 2015. **28**(5): p. 670-6.
343. Yu, C.C., et al., *Predictors of underestimation of malignancy after image-guided core needle biopsy diagnosis of flat epithelial atypia or atypical ductal hyperplasia.* Breast J, 2015. **21**(3): p. 224-32.
344. Lerwill, M.F., *Flat epithelial atypia of the breast.* Arch Pathol Lab Med, 2008. **132**(4): p. 615-21.
345. Pinder, S.E., E. Provenzano, and J.S. Reis-Filho, *Lobular in situ neoplasia and columnar cell lesions: diagnosis in breast core biopsies and implications for management.* Pathology, 2007. **39**(2): p. 208-16.
346. Villa, A., et al., *Flat epithelial atypia: comparison between 9-gauge and 11-gauge devices.* Clin Breast Cancer, 2013. **13**(6): p. 450-4.
347. Chester, R., et al., *UK national survey of management of breast lobular carcinoma in situ.* Ann R Coll Surg Engl, 2015. **97**(8): p. 574-7.
348. Shin, S.J., et al., *Florid lobular carcinoma in situ: molecular profiling and comparison to classic lobular carcinoma in situ and pleomorphic lobular carcinoma in situ.* Hum Pathol, 2013. **44**(10): p. 1998-2009.
349. Wen, X. and W. Cheng, *Nonmalignant breast papillary lesions at core-needle biopsy: a meta-analysis of underestimation and influencing factors.* Ann Surg Oncol, 2013. **20**(1): p. 94-101.
350. Liberman, L., et al., *Is surgical excision warranted after benign, concordant diagnosis of papilloma at percutaneous breast biopsy?* AJR Am J Roentgenol, 2006. **186**(5): p. 1328-34.
351. Skandarajah, A.R., et al., *Benign papilloma on core biopsy requires surgical excision.* Ann Surg Oncol, 2008. **15**(8): p. 2272-7.
352. Shouhed, D., et al., *Intraductal papillary lesions of the breast: clinical and pathological correlation.* Am Surg, 2012. **78**(10): p. 1161-5.
353. Holley, S.O., et al., *Pathologic outcomes of nonmalignant papillary breast lesions diagnosed at imaging-guided core needle biopsy.* Radiology, 2012. **265**(2): p. 379-84.
354. Mulligan, A.M. and F.P. O'Malley, *Papillary lesions of the breast: a review.* Adv Anat Pathol, 2007. **14**(2): p. 108-19.
355. Rageth, C.J., et al., *First International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions).* Breast Cancer Res Treat, 2016. **159**(2): p. 203-13.
356. Ni, Y.B. and G.M. Tse, *Pathological criteria and practical issues in papillary lesions of the breast - a review.* Histopathology, 2016. **68**(1): p. 22-32.
357. Ueng, S.H., T. Mezzetti, and F.A. Tavassoli, *Papillary neoplasms of the breast: a review.* Arch Pathol Lab Med, 2009. **133**(6): p. 893-907.
358. Moran, M.S., et al., *Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer.* J Clin Oncol, 2014. **32**(14): p. 1507-15.

359. Committee, N.C.E., *Diagnosis, staging and treatment of patients with breast cancer: national clinical guideline no. 7.* 2015.
360. Houssami, N., et al., *The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis.* Ann Surg Oncol, 2014. **21**(3): p. 717-30.
361. Buchholz, T.A., et al., *Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the Society of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncology consensus guideline.* J Clin Oncol, 2014. **32**(14): p. 1502-6.
362. Jones, H.A., et al., *Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial.* J Clin Oncol, 2009. **27**(30): p. 4939-47.
363. *Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.* Lancet, 2005. **365**(9472): p. 1687-717.
364. Fisher, B., et al., *Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23.* J Clin Oncol, 2001. **19**(4): p. 931-42.
365. Veronesi, U., et al., *Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer.* N Engl J Med, 2002. **347**(16): p. 1227-32.
366. Fisher, B., et al., *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. **347**(16): p. 1233-41.
367. Wald, N.J., et al., *UKCCCR multicentre randomised controlled trial of one and two view mammography in breast cancer screening.* Bmj, 1995. **311**(7014): p. 1189-93.
368. Weaver, D.L., et al., *Pathologic analysis of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast carcinoma: a multicenter study.* Cancer, 2000. **88**(5): p. 1099-107.
369. McCahill, L.E., et al., *Variability in reexcision following breast conservation surgery.* Jama, 2012. **307**(5): p. 467-75.
370. Brackstone, M., et al., *Locoregional therapy of locally advanced breast cancer: a clinical practice guideline.* Curr Oncol, 2014. **22**(Suppl 1): p. S54-66.
371. Fisher, B. and S. Anderson, *Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project.* World J Surg, 1994. **18**(1): p. 63-9.
372. Voogd, A.C., et al., *Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials.* J Clin Oncol, 2001. **19**(6): p. 1688-97.
373. Jaeger, K., C. Rudde-Teufel, and J. Ladra, *Fehler und Gefahren bei der brusterhaltenden Therapie.* Chir AZ, 2000. **1**: p. 130-134.
374. Gentilini, O., et al., *Conservative surgery in patients with multifocal/multicentric breast cancer.* Breast Cancer Res Treat, 2009. **113**(3): p. 577-83.
375. Lynch, S.P., et al., *Breast cancer multifocality and multicentricity and locoregional recurrence.* Oncologist, 2013. **18**(11): p. 1167-73.
376. Neri, A., et al., *"Clinical significance of multifocal and multicentric breast cancers and choice of surgical treatment: a retrospective study on a series of 1158 cases".* BMC Surg, 2015. **15**: p. 1.
377. Patani, N. and R. Carpenter, *Oncological and aesthetic considerations of conservational surgery for multifocal/multicentric breast cancer.* Breast J, 2010. **16**(3): p. 222-32.
378. Shaikh, T., et al., *Multifocal and multicentric breast cancer is associated with increased local recurrence regardless of surgery type.* Breast J, 2015. **21**(2): p. 121-6.
379. Tan, M.P., N.Y. Sitoh, and A.S. Sim, *Breast conservation treatment for multifocal and multicentric breast cancers in women with small-volume breast tissue.* ANZ J Surg, 2014.
380. Wolters, R., et al., *Comparing the outcome between multicentric and multifocal breast cancer: what is the impact on survival, and is there a role for guideline-adherent adjuvant therapy? A retrospective multicenter cohort study of 8,935 patients.* Breast Cancer Res Treat, 2013. **142**(3): p. 579-90.
381. Yerushalmi, R., et al., *Is breast-conserving therapy a safe option for patients with tumor multicentricity and multifocality?* Ann Oncol, 2012. **23**(4): p. 876-81.
382. Blamey, R.W., *The British Association of Surgical Oncology Guidelines for surgeons in the management of symptomatic breast disease in the UK (1998 revision). BASO Breast Specialty Group.* Eur J Surg Oncol, 1998. **24**(6): p. 464-76.

383. Blichert-Toft, M., et al., *Principles and guidelines for surgeons--management of symptomatic breast cancer. On behalf of the European Society of Surgical Oncology.* Ann Chir Gynaecol, 1998. **87**(1): p. 101-9.
384. O'Higgins, N., et al., *European guidelines for quality assurance in the surgical management of mammographically detected lesions.* Eur J Surg Oncol, 1998. **24**(2): p. 96-8.
385. Bartelink, H., 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.* J Clin Oncol, 2007. **25**(22): p. 3259-65.
386. Hoffmann, J. and D. Wallwiener, *Classifying breast cancer surgery: a novel, complexity-based system for oncological, oncoplastic and reconstructive procedures, and proof of principle by analysis of 1225 operations in 1166 patients.* BMC Cancer, 2009. **9**: p. 108.
387. De La Cruz, L., et al., *Overall Survival, Disease-Free Survival, Local Recurrence, and Nipple-Areolar Recurrence in the Setting of Nipple-Sparing Mastectomy: A Meta-Analysis and Systematic Review.* Ann Surg Oncol, 2015. **22**(10): p. 3241-9.
388. Endara, M., et al., *Breast reconstruction following nipple-sparing mastectomy: a systematic review of the literature with pooled analysis.* Plast Reconstr Surg, 2013. **132**(5): p. 1043-54.
389. Lanitis, S., et al., *Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies.* Ann Surg, 2010. **251**(4): p. 632-9.
390. Piper, M., et al., *Total skin-sparing mastectomy: a systematic review of oncologic outcomes and postoperative complications.* Ann Plast Surg, 2013. **70**(4): p. 435-7.
391. Kurian, A.W., et al., *Use of and mortality after bilateral mastectomy compared with other surgical treatments for breast cancer in California, 1998-2011.* Jama, 2014. **312**(9): p. 902-14.
392. Potter, S., et al., *Reporting clinical outcomes of breast reconstruction: a systematic review.* J Natl Cancer Inst, 2011. **103**(1): p. 31-46.
393. SIGN 2013, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Treatment of primary breast cancer – a national clinical guideline.* SIGN publication no. 134.
394. Audretsch, W.P., et al., *Tumor-specific immediate reconstruction in breast cancer patients.* Perspectives in plastic surgery, 1998. **11**(01): p. 71-100.
395. Calabrese, C., V. Distante, and L. Orzalesi, *Immediate reconstruction with mammaplasty in conservative breast cancer treatment: Long-term results. Focus Rec Breast Cancer Surg.* Osp Ital Chir, 2001. **7**: p. 38-46.
396. Kroll, S.S., et al., *Local recurrence risk after skin-sparing and conventional mastectomy: a 6-year follow-up.* Plast Reconstr Surg, 1999. **104**(2): p. 421-5.
397. Bohmert, H. and C. Gabka, *Plastic and reconstructive surgery of the breast*. Thieme.
398. *Plastische Chirurgie.* 1994: Krupp, S. .
399. Krag, D.N., et al., *Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2010. **11**(10): p. 927-33.
400. Houssami, N., et al., *Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla.* Ann Surg, 2011. **254**(2): p. 243-51.
401. Straver, M.E., et al., *Role of axillary clearance after a tumor-positive sentinel node in the administration of adjuvant therapy in early breast cancer.* J Clin Oncol, 2010. **28**(5): p. 731-7.
402. Giuliano, A.E., et al., *Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial.* Jama, 2011. **305**(6): p. 569-75.
403. Galimberti, V., et al., *Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial.* Lancet Oncol, 2013. **14**(4): p. 297-305.
404. Classe, J.M., et al., *Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study.* J Clin Oncol, 2009. **27**(5): p. 726-32.
405. Xing, Y., et al., *Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer.* Br J Surg, 2006. **93**(5): p. 539-46.
406. Kuehn, T., et al., *Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study.* The lancet oncology, 2013. **14**(7): p. 609-618.
407. Boughey, J.C., et al., *Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial.* Jama, 2013. **310**(14): p. 1455-61.
408. Giuliano, A.E., et al., *Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up*

From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. Ann Surg, 2016. **264**(3): p. 413-20.
409. Gartlehner, G., et al. *Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit von alleiniger Sentinel-Lymphknoten-Biopsie oder kompletter Axilladissektion bei Sentinel-positivem Mammakarzinom: Systematische Übersichtsarbeit.* 2011; Available from: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/032_D_Krebsgesellschaft/032-045OL_e1_S3__Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf.
410. Martelli, G., et al., *A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: results after 5 years of follow-up.* Ann Surg, 2005. **242**(1): p. 1-6; discussion 7-9.
411. Rudenstam, C.M., et al., *Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93.* J Clin Oncol, 2006. **24**(3): p. 337-44.
412. Veronesi, U., et al., *The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial.* Eur J Cancer, 1999. **35**(9): p. 1320-5.
413. Veronesi, U., et al., *Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy.* Ann Oncol, 2005. **16**(3): p. 383-8.
414. Vogt, H., et al., *[Procedure guideline for sentinel lymph node diagnosis].* Nuklearmedizin, 2010. **49**(4): p. 167-72; quiz N19.
415. Caudle, A.S., et al., *Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection.* J Clin Oncol, 2016. **34**(10): p. 1072-8.
416. Amendoeira, I., et al., *Quality assurance guidelines for pathology: Cytological and histological non-operative procedures*, in *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*, N. Perry, et al., Editors. 2006, European Communities. p. 221-256.
417. Hammond, M.E., et al., *American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer.* J Clin Oncol, 2010. **28**(16): p. 2784-95.
418. Lester, S., et al., *Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Invasive Carcinoma of the Breast. InvasiveBreast 3.2.0.0.* 2013: College of American Pathologists. 1-37.
419. Lester, S.E., et al., *Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast. DCIS 3.2.0.0.* 2013: College of American Pathologists. 1-20.
420. Ellis, I.O., et al., *Pathology reporting of breast disease in surgical excision specimens incorporating the dataset for histological reporting of breast cancer. G 148 LR.* 2016: The Royal College of Pathologists. 1-160.
421. Lee, A.H., et al., *Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening. G 150.* 2016: The Royal College of Pathologists. 1-74.
422. Wolff, A.C., et al., *Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update.* J Clin Oncol, 2013. **31**(31): p. 3997-4013.
423. Lyman, G.H., et al., *Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update.* J Clin Oncol, 2014. **32**(13): p. 1365-83.
424. Wells, C.A., et al., *Pathology update. Quality assurance guidelines for pathology.* , in *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4th ed.-Supplements.*, N. Perry, et al., Editors. 2013, European Commission, Office for Official Publications of the European Union.: Luxembourg.
425. Brierley, J., M.K. Gospodarowicz, and C.H. Wittekind, *TNM classification of malignant tumours.* Eighth edition. ed. 2017, Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.
426. Jorns, J.M., et al., *Intraoperative frozen section analysis of margins in breast conserving surgery significantly decreases reoperative rates: one-year experience at an ambulatory surgical center.* Am J Clin Pathol, 2012. **138**(5): p. 657-69.
427. Schnitt, S.J. and M. Morrow, *Should intraoperative frozen section evaluation of breast lumpectomy margins become routine practice?* Am J Clin Pathol, 2012. **138**(5): p. 635-8.
428. Cserni, G., et al., *Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for the formulation of guidelines.* Eur J Cancer, 2003. **39**(12): p. 1654-67.
429. Langer, I., et al., *Accuracy of frozen section of sentinel lymph nodes: a prospective analysis of 659 breast cancer patients of the Swiss multicenter study.* Breast Cancer Res Treat, 2009. **113**(1): p. 129-36.

430. Rakha, E.A. and I.O. Ellis, *An overview of assessment of prognostic and predictive factors in breast cancer needle core biopsy specimens.* J Clin Pathol, 2007. **60**(12): p. 1300-6.
431. Moran, M.S., et al., *Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer.* J Clin Oncol, 2014. **32**(14): p. 1507-15.
432. Schnitt, S.J., et al., *The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy.* Cancer, 1994. **74**(6): p. 1746-51.
433. Sinn, H.P., et al., *Extensive and predominant in situ component in breast carcinoma: their influence on treatment results after breast-conserving therapy.* Eur J Cancer, 1998. **34**(5): p. 646-53.
434. Schnitt, S.J., et al., *Pathologic findings on re-excision of the primary site in breast cancer patients considered for treatment by primary radiation therapy.* Cancer, 1987. **59**(4): p. 675-81.
435. Elston, C.W. and I.O. Ellis, *Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up.* Histopathology, 1991. **19**(5): p. 403-10.
436. Andrade, V.P. and H. Gobbi, *Accuracy of typing and grading invasive mammary carcinomas on core needle biopsy compared with the excisional specimen.* Virchows Arch, 2004. **445**(6): p. 597-602.
437. Badoual, C., et al., *Pathological prognostic factors of invasive breast carcinoma in ultrasound-guided large core biopsies-correlation with subsequent surgical excisions.* Breast, 2005. **14**(1): p. 22-7.
438. Burge, C.N., H.R. Chang, and S.K. Apple, *Do the histologic features and results of breast cancer biomarker studies differ between core biopsy and surgical excision specimens?* Breast, 2006. **15**(2): p. 167-72.
439. Cahill, R.A., et al., *Preoperative profiling of symptomatic breast cancer by diagnostic core biopsy.* Ann Surg Oncol, 2006. **13**(1): p. 45-51.
440. Di Loreto, C., et al., *Large core biopsy for diagnostic and prognostic evaluation of invasive breast carcinomas.* Eur J Cancer, 1996. **32A**(10): p. 1693-700.
441. Harris, G.C., et al., *Correlation of histologic prognostic factors in core biopsies and therapeutic excisions of invasive breast carcinoma.* Am J Surg Pathol, 2003. **27**(1): p. 11-5.
442. Ough, M., J. Velasco, and T.J. Hieken, *A comparative analysis of core needle biopsy and final excision for breast cancer: histology and marker expression.* Am J Surg, 2011. **201**(5): p. 692-4.
443. Park, S.Y., et al., *The accuracy of preoperative core biopsy in determining histologic grade, hormone receptors, and human epidermal growth factor receptor 2 status in invasive breast cancer.* Am J Surg, 2009. **197**(2): p. 266-9.
444. Richter-Ehrenstein, C., et al., *Diagnostic accuracy and prognostic value of core biopsy in the management of breast cancer: a series of 542 patients.* Int J Surg Pathol, 2009. **17**(4): p. 323-6.
445. Sharifi, S., et al., *Assessment of pathologic prognostic factors in breast core needle biopsies.* Mod Pathol, 1999. **12**(10): p. 941-5.
446. Usami, S., et al., *Reliability of prognostic factors in breast carcinoma determined by core needle biopsy.* Jpn J Clin Oncol, 2007. **37**(4): p. 250-5.
447. Kwok, T.C., et al., *Histological grading of breast cancer on needle core biopsy: the role of immunohistochemical assessment of proliferation.* Histopathology, 2010. **57**(2): p. 212-9.
448. O'Shea, A.M., et al., *Histological grade of invasive carcinoma of the breast assessed on needle core biopsy - modifications to mitotic count assessment to improve agreement with surgical specimens.* Histopathology, 2011. **59**(3): p. 543-8.
449. Lee, A.H., et al., *Re-audit of revised method for assessing the mitotic component of histological grade in needle core biopsies of invasive carcinoma of the breast.* Histopathology, 2012. **60**(7): p. 1166-7.
450. Christgen, M., F. Langer, and H. Kreipe, *[Histological grading of breast cancer].* Pathologe, 2016. **37**(4): p. 328-36.
451. Committee, T.C.C., *Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ.* Cancer, 1997. **80**(9): p. 1798-802.
452. Cserni, G., et al., *Unifocal, multifocal and diffuse carcinomas: a reproducibility study of breast cancer distribution.* Breast, 2013. **22**(1): p. 34-8.
453. Tot, T., et al., *Breast cancer multifocality, disease extent, and survival.* Hum Pathol, 2011. **42**(11): p. 1761-9.
454. Faverly, D.R., et al., *Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications.* Semin Diagn Pathol, 1994. **11**(3): p. 193-8.

455. Gujam, F.J., et al., *The role of lymphatic and blood vessel invasion in predicting survival and methods of detection in patients with primary operable breast cancer.* Crit Rev Oncol Hematol, 2014. **89**(2): p. 231-41.
456. Rakha, E.A., et al., *The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma.* Cancer, 2012. **118**(15): p. 3670-80.
457. Lee, A.K., et al., *Lymph node negative invasive breast carcinoma 1 centimeter or less in size (T1a,bNOMO): clinicopathologic features and outcome.* Cancer, 1997. **79**(4): p. 761-71.
458. Leitner, S.P., et al., *Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b N0 M0).* Cancer, 1995. **76**(11): p. 2266-74.
459. Schnitt, S.J. and L.C. Collins, *Biopsy interpretation of the breast.* 2nd ed. Biopsy interpretation series. 2013, Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. xi, 540 p.
460. Zaorsky, N.G., et al., *Differentiating lymphovascular invasion from retraction artifact on histological specimen of breast carcinoma and their implications on prognosis.* J Breast Cancer, 2012. **15**(4): p. 478-80.
461. NICE, *Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. CG80*. 2009 (last update 2017): National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 1-26.
462. NZGG, *Management of Early Breast Cancer*. Evidence-based Best Practice Guideline. 2009: New Zealand Guidelines Group (NZGG) 1-255.
463. Nothacker, M., et al., *Evidenzbericht 2007 zur S3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland.* 2007: Ärztliches Zentrum für Qualität in der der Medizin (ÄZQ). 1-281.
464. Wolff, A.C., et al., *Reply to E.A. Rakha et al.* J Clin Oncol, 2015. **33**(11): p. 1302-4.
465. Lebeau, A., et al., *Reliability of human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemistry in breast core needle biopsies.* J Clin Oncol, 2010. **28**(20): p. 3264-70.
466. Rüschoff, J., et al., *Assessing HER2 testing quality in breast cancer: variables that influence HER2 positivity rate from a large, multicenter, observational study in Germany.* Mod Pathol, 2017. **30**(2): p. 217-226.
467. Coates, A.S., et al., *Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015.* Ann Oncol, 2015. **26**(8): p. 1533-46.
468. Curigliano, G., et al., *De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017.* Ann Oncol, 2017. **28**(8): p. 1700-1712.
469. Nofech-Mozes, S., et al., *Systematic review on hormone receptor testing in breast cancer.* Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2012. **20**(3): p. 214-63.
470. Deyarmin, B., et al., *Effect of ASCO/CAP guidelines for determining ER status on molecular subtype.* Ann Surg Oncol, 2013. **20**(1): p. 87-93.
471. Iwamoto, T., et al., *Estrogen receptor (ER) mRNA and ER-related gene expression in breast cancers that are 1% to 10% ER-positive by immunohistochemistry.* J Clin Oncol, 2012. **30**(7): p. 729-34.
472. Prabhu, J.S., et al., *A Majority of Low (1-10%) ER Positive Breast Cancers Behave Like Hormone Receptor Negative Tumors.* J Cancer, 2014. **5**(2): p. 156-65.
473. Sanford, R.A., et al., *High incidence of germline BRCA mutation in patients with ER low-positive/PR low-positive/HER-2 neu negative tumors.* Cancer, 2015. **121**(19): p. 3422-7.
474. Yi, M., et al., *Which threshold for ER positivity? a retrospective study based on 9639 patients.* Ann Oncol, 2014. **25**(5): p. 1004-11.
475. Nofech-Mozes, S., et al., *Cancer care Ontario guideline recommendations for hormone receptor testing in breast cancer.* Clin Oncol (R Coll Radiol), 2012. **24**(10): p. 684-96.
476. Harvey, J.M., et al., *Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer.* J Clin Oncol, 1999. **17**(5): p. 1474-81.
477. Remmele, W. and H.E. Stegner, *[Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue].* Pathologe, 1987. **8**(3): p. 138-40.
478. Wolff, A.C., et al., *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer.* J Clin Oncol, 2007. **25**(1): p. 118-45.
479. Wolff, A.C., M.E. Hammond, and D.F. Hayes, *Re: predictability of adjuvant trastuzumab benefit in N9831 patients using the ASCO/CAP HER2-positivity criteria.* J Natl Cancer Inst, 2012. **104**(12): p. 957-8.
480. Rakha, E.A., et al., *Human epidermal growth factor receptor 2 testing in invasive breast cancer: should histological grade, type and oestrogen receptor status influence the decision to repeat testing?* Histopathology, 2016. **69**(1): p. 20-4.

481. Petrelli, F., et al., *Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients.* Breast Cancer Res Treat, 2015. **153**(3): p. 477-91.
482. Harris, L.N., et al., *Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline.* J Clin Oncol, 2016. **34**(10): p. 1134-50.
483. Mengel, M., et al., *Inter-laboratory and inter-observer reproducibility of immunohistochemical assessment of the Ki-67 labelling index in a large multi-centre trial.* J Pathol, 2002. **198**(3): p. 292-9.
484. Varga, Z., et al., *How reliable is Ki-67 immunohistochemistry in grade 2 breast carcinomas? A QA study of the Swiss Working Group of Breast- and Gynecopathologists.* PLoS One, 2012. **7**(5): p. e37379.
485. Dowsett, M., et al., *Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group.* J Natl Cancer Inst, 2011. **103**(22): p. 1656-64.
486. Leung, S.C.Y., et al., *Analytical validation of a standardized scoring protocol for Ki67: phase 3 of an international multicenter collaboration.* Npj Breast Cancer, 2016. **2**: p. 16014.
487. Polley, M.Y., et al., *An international study to increase concordance in Ki67 scoring.* Mod Pathol, 2015. **28**(6): p. 778-86.
488. Varga, Z., et al., *Standardization for Ki-67 assessment in moderately differentiated breast cancer. A retrospective analysis of the SAKK 28/12 study.* PLoS One, 2015. **10**(4): p. e0123435.
489. Gluz, O., et al., *West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment.* J Clin Oncol, 2016. **34**(20): p. 2341-9.
490. Nitz, U., et al., *Final analysis of the prospective WSG-AGO EC-Doc versus FEC phase III trial in intermediate-risk (pN1) early breast cancer: efficacy and predictive value of Ki67 expression.* Ann Oncol, 2014. **25**(8): p. 1551-7.
491. Inwald, E.C., et al., *Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry.* Breast Cancer Res Treat, 2013. **139**(2): p. 539-52.
492. O'Shaughnessy, J., et al., *Patients with Slowly Proliferative Early Breast Cancer Have Low Five-Year Recurrence Rates in a Phase III Adjuvant Trial of Capecitabine.* Clin Cancer Res, 2015. **21**(19): p. 4305-11.
493. Sonnenblick, A., et al., *Final 10-year results of the Breast International Group 2-98 phase III trial and the role of Ki67 in predicting benefit of adjuvant docetaxel in patients with oestrogen receptor positive breast cancer.* Eur J Cancer, 2015. **51**(12): p. 1481-9.
494. Christgen, M., W. Winkens, and H.H. Kreipe, *[Determination of proliferation in breast cancer by immunohistochemical detection of Ki-67].* Pathologe, 2014. **35**(1): p. 54-60.
495. Denkert, C., et al., *Strategies for developing Ki67 as a useful biomarker in breast cancer.* Breast, 2015. **24 Suppl 2**: p. S67-72.
496. Klauschen, F., et al., *Standardized Ki67 Diagnostics Using Automated Scoring--Clinical Validation in the GeparTrio Breast Cancer Study.* Clin Cancer Res, 2015. **21**(16): p. 3651-7.
497. Christgen, M., et al., *The region-of-interest size impacts on Ki67 quantification by computer-assisted image analysis in breast cancer.* Hum Pathol, 2015. **46**(9): p. 1341-9.
498. Bundred, N.J., *Prognostic and predictive factors in breast cancer.* Cancer Treat Rev, 2001. **27**(3): p. 137-42.
499. Carter, C.L., C. Allen, and D.E. Henson, *Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases.* Cancer, 1989. **63**(1): p. 181-7.
500. Page, D.L., R.A. Jensen, and J.F. Simpson, *Routinely available indicators of prognosis in breast cancer.* Breast Cancer Res Treat, 1998. **51**(3): p. 195-208.
501. Page, D.L. and L.W. Rogers, *Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia.* Hum Pathol, 1992. **23**(10): p. 1095-7.
502. Rakha, E.A., et al., *Prognostic stratification of oestrogen receptor-positive HER2-negative lymph node-negative class of breast cancer.* Histopathology, 2017. **70**(4): p. 622-631.
503. Rosen, P.P., S. Groshen, and D.W. Kinne, *Prognosis in T2N0M0 stage I breast carcinoma: a 20-year follow-up study.* J Clin Oncol, 1991. **9**(9): p. 1650-61.
504. Rosen, P.P., et al., *Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up.* J Clin Oncol, 1993. **11**(11): p. 2090-100.
505. Fisher, E.R., et al., *Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (NSABP). Prognostic discriminants for 8-year survival for node-negative invasive breast cancer patients.* Cancer, 1990. **65**(9 Suppl): p. 2121-8.
506. Rakha, E.A., et al., *Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma.* J Clin Oncol, 2008. **26**(19): p. 3153-8.

507. Schwartz, A.M., et al., *Histologic Grade Remains a Prognostic Factor for Breast Cancer Regardless of the Number of Positive Lymph Nodes and Tumor Size: A Study of 161 708 Cases of Breast Cancer From the SEER Program.* Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2014. **138**(8): p. 1048-1052.
508. Colleoni, M., et al., *Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer.* Ann Oncol, 2007. **18**(10): p. 1632-40.
509. Buus, R., et al., *Comparison of EndoPredict and EPclin With Oncotype DX Recurrence Score for Prediction of Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy.* J Natl Cancer Inst, 2016. **108**(11).
510. Cardoso, F., et al., *70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer.* N Engl J Med, 2016. **375**(8): p. 717-29.
511. Sparano, J.A., et al., *Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer.* N Engl J Med, 2015. **373**(21): p. 2005-14.
512. Giuliano, A.E., et al., *Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual.* CA Cancer J Clin, 2017.
513. Harbeck, N., et al., *Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients.* Eur J Cancer, 2013. **49**(8): p. 1825-35.
514. Schmidt, M., et al., *Zusammenhang zwischen urokinase-typ Plasminogen Aktivator (uPA)/Plasminogen Aktivator Inhibitor-1 (PAI-1) und intrinsischen Subtypen beim frühen Mammakarzinom.* Geburtshilfe Frauenheilkd, 2014. **74**(S 01): p. PO_Onko07_18.
515. Witzel, I., et al., *Role of urokinase plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor mRNA expression as prognostic factors in molecular subtypes of breast cancer.* Onco Targets Ther, 2014. **7**: p. 2205-13.
516. IQWiG, *Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation. D13-02*. 2014: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 1-78.
517. Perou, C.M., et al., *Molecular portraits of human breast tumours.* Nature, 2000. **406**(6797): p. 747-52.
518. Sorlie, T., et al., *Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(19): p. 10869-74.
519. Parker, J.S., et al., *Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes.* J Clin Oncol, 2009. **27**(8): p. 1160-7.
520. Cheang, M.C., et al., *Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer.* J Natl Cancer Inst, 2009. **101**(10): p. 736-50.
521. Hugh, J., et al., *Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial.* J Clin Oncol, 2009. **27**(8): p. 1168-76.
522. Prat, A., et al., *Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer.* J Clin Oncol, 2013. **31**(2): p. 203-9.
523. Goldhirsch, A., et al., *Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013.* Ann Oncol, 2013. **24**(9): p. 2206-23.
524. Goldhirsch, A., et al., *Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011.* Ann Oncol, 2011. **22**(8): p. 1736-47.
525. Prat, A., et al., *Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer.* Oncologist, 2013. **18**(2): p. 123-33.
526. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G., et al., *Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials.* Lancet, 2012. **379**(9814): p. 432-44.
527. Koppelmans, V., et al., *Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy.* J Clin Oncol, 2012. **30**(10): p. 1080-6.
528. Lange, M., et al., *Decline in Cognitive Function in Older Adults With Early-Stage Breast Cancer After Adjuvant Treatment.* Oncologist, 2016.
529. Shapiro, C.L. and A. Recht, *Side effects of adjuvant treatment of breast cancer.* N Engl J Med, 2001. **344**(26): p. 1997-2008.
530. Tao, J.J., K. Visvanathan, and A.C. Wolff, *Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer.* Breast, 2015. **24 Suppl 2**: p. S149-53.

531. Mayer, E.L., *Early and late long-term effects of adjuvant chemotherapy.* Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2013: p. 9-14.
532. Simon, R.M., S. Paik, and D.F. Hayes, *Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers.* J Natl Cancer Inst, 2009. **101**(21): p. 1446-52.
533. Dubsky, P., et al., *The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients.* Br J Cancer, 2013. **109**(12): p. 2959-64.
534. Dubsky, P., et al., *EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer.* Ann Oncol, 2013. **24**(3): p. 640-7.
535. Filipits, M., et al., *A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors.* Clin Cancer Res, 2011. **17**(18): p. 6012-20.
536. Martin, M., et al., *Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial.* Breast Cancer Res, 2014. **16**(2): p. R38.
537. Paik, S., et al., *A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer.* N Engl J Med, 2004. **351**(27): p. 2817-26.
538. Paik, S., et al., *Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer.* J Clin Oncol, 2006. **24**(23): p. 3726-34.
539. Wolmark, N., et al., *Prognostic Impact of the Combination of Recurrence Score and Quantitative Estrogen Receptor Expression (ESR1) on Predicting Late Distant Recurrence Risk in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer After 5 Years of Tamoxifen: Results From NRG Oncology/National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-28 and B-14.* J Clin Oncol, 2016. **34**(20): p. 2350-8.
540. Albain, K.S., et al., *Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial.* Lancet Oncol, 2010. **11**(1): p. 55-65.
541. Sgroi, D.C., et al., *Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population.* Lancet Oncol, 2013. **14**(11): p. 1067-76.
542. Filipits, M., et al., *The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer.* Clin Cancer Res, 2014. **20**(5): p. 1298-305.
543. Martin, M., et al., *PAM50 proliferation score as a predictor of weekly paclitaxel benefit in breast cancer.* Breast Cancer Res Treat, 2013. **138**(2): p. 457-66.
544. Gnant, M., et al., *Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone.* Ann Oncol, 2014. **25**(2): p. 339-45.
545. Gnant, M., et al., *Identifying clinically relevant prognostic subgroups of postmenopausal women with node-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer treated with endocrine therapy: a combined analysis of ABCSG-8 and ATAC using the PAM50 risk of recurrence score and intrinsic subtype.* Ann Oncol, 2015. **26**(8): p. 1685-91.
546. Bartlett, J.M., et al., *Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test Is More Equal Than the Others.* J Natl Cancer Inst, 2016. **108**(9).
547. Stein, R.C., et al., *OPTIMA prelim: a randomised feasibility study of personalised care in the treatment of women with early breast cancer.* Health Technol Assess, 2016. **20**(10): p. xxiii-xxix, 1-201.
548. Dowsett, M., et al., *Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy.* J Clin Oncol, 2013. **31**(22): p. 2783-90.
549. Martin, M., et al., *Prognostic ability of EndoPredict compared to research-based versions of the PAM50 risk of recurrence (ROR) scores in node-positive, estrogen receptor-positive, and HER2-negative breast cancer. A GEICAM/9906 sub-study.* Breast Cancer Res Treat, 2016. **156**(1): p. 81-9.
550. Krop, I., et al., *Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update.* J Clin Oncol, 2017. **35**(24): p. 2838-2847.
551. IQWiG, *Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom. Abschlussbericht. Version 1.0. D14-01.* Vol.

IQWIG-Bericht Nr. 457. 2016: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 1-225.
552. Fitzal, F., et al., *The genomic expression test EndoPredict is a prognostic tool for identifying risk of local recurrence in postmenopausal endocrine receptor-positive, her2neu-negative breast cancer patients randomised within the prospective ABCSG 8 trial.* Br J Cancer, 2015. **112**(8): p. 1405-10.
553. Sestak, I., et al., *Abstract S6-05: Comprehensive comparison of prognostic signatures for breast cancer in TransATAC.* Cancer Research, 2017. **77**(4 Supplement): p. S6-05-S6-05.
554. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G., et al., *Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials.* Lancet, 2011. **378**(9793): p. 771-84.
555. Freedman, O.C., et al., *Adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: a systematic review of the evidence for the 2014 Cancer Care Ontario systemic therapy guideline.* Curr Oncol, 2015. **22**(Suppl 1): p. S95-S113.
556. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G., *Ovarian ablation for early breast cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2000(3): p. CD000485.
557. Houssami, N., et al., *Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy.* Eur J Cancer, 2012. **48**(18): p. 3342-54.
558. von Minckwitz, G., et al., *Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials.* Breast Cancer Res Treat, 2011. **125**(1): p. 145-56.
559. Amoroso, V., et al., *International Expert Consensus on Primary Systemic Therapy in the Management of Early Breast Cancer: Highlights of the Fifth Symposium on Primary Systemic Therapy in the Management of Operable Breast Cancer, Cremona, Italy (2013).* J Natl Cancer Inst Monogr, 2015. **2015**(51): p. 90-6.
560. Cortazar, P., et al., *Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis.* Lancet, 2014. **384**(9938): p. 164-72.
561. Berruti, A., et al., *Pathologic complete response as a potential surrogate for the clinical outcome in patients with breast cancer after neoadjuvant therapy: a meta-regression of 29 randomized prospective studies.* J Clin Oncol, 2014. **32**(34): p. 3883-91.
562. Denkert, C., et al., *Ki67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant GeparTrio trial.* Ann Oncol, 2013. **24**(11): p. 2786-93.
563. Caldarella, A., E. Crocetti, and E. Paci, *Ki67 in breast cancer: a useful prognostic marker?* Ann Oncol, 2014. **25**(2): p. 542.
564. Denkert, C. and G. von Minckwitz, *Reply to Ki67 in breast cancer: a useful prognostic marker!* Ann Oncol, 2014. **25**(2): p. 542-3.
565. Ingold Heppner, B., et al., *Tumor-Infiltrating Lymphocytes: A Predictive and Prognostic Biomarker in Neoadjuvant-Treated HER2-Positive Breast Cancer.* Clin Cancer Res, 2016. **22**(23): p. 5747-5754.
566. Pruneri, G., et al., *Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) are a powerful prognostic marker in patients with triple-negative breast cancer enrolled in the IBCSG phase III randomized clinical trial 22-00.* Breast Cancer Res Treat, 2016. **158**(2): p. 323-31.
567. Wang, K., et al., *Tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer predict the response to chemotherapy and survival outcome: A meta-analysis.* Oncotarget, 2016. **7**(28): p. 44288-44298.
568. Salgado, R., et al., *The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014.* Ann Oncol, 2015. **26**(2): p. 259-71.
569. Lee, A.H., et al., *The value of examination of multiple levels of mammary needle core biopsy specimens taken for investigation of lesions other than calcification.* J Clin Pathol, 2012. **65**(12): p. 1097-9.
570. Thomas, J., et al., *Radiological and pathological size estimations of pure ductal carcinoma in situ of the breast, specimen handling and the influence on the success of breast conservation surgery: a review of 2564 cases from the Sloane Project.* Br J Cancer, 2010. **102**(2): p. 285-93.
571. Lebeau, A., *[Prognostic factors in ductal carcinoma in situ].* Pathologe, 2006. **27**(5): p. 326-36.
572. Kühn, T., et al., *A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance.* Cancer, 2005. **103**(3): p. 451-61.
573. Cserni, G., et al., *Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer.* Br J Surg, 2004. **91**(10): p. 1245-52.
574. Viale, G., et al., *Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy.* Ann Surg, 2005. **241**(2): p. 319-25.

575. Clarke, M., 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**(9503): p. 2087-106.
576. Darby, S., et al., *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): p. 1707-16.
577. Potter, R., et al., *Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **68**(2): p. 334-40.
578. Hughes, K.S., et al., *Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343.* J Clin Oncol, 2013. **31**(19): p. 2382-7.
579. Kunkler, I.H., et al., *Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial.* Lancet Oncol, 2015. **16**(3): p. 266-73.
580. Blamey, R.W., et al., *Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial.* Eur J Cancer, 2013. **49**(10): p. 2294-302.
581. Fyles, A.W., et al., *Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer.* New England Journal of Medicine, 2004. **351**(10): p. 963-970.
582. Kauer-Dorner, D., et al., *Partial breast irradiation for locally recurrent breast cancer within a second breast conserving treatment: alternative to mastectomy? Results from a prospective trial.* Radiother Oncol, 2012. **102**(1): p. 96-101.
583. Sedlmayer, F., et al., *DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer I: radiotherapy following breast conserving therapy for invasive breast cancer.* Strahlenther Onkol, 2013. **189**(10): p. 825-33.
584. Bantema-Joppe, E.J., et al., *Five year outcomes of hypofractionated simultaneous integrated boost irradiation in breast conserving therapy; patterns of recurrence.* Radiother Oncol, 2013. **108**(2): p. 269-72.
585. Pötter, R., et al., *Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer.* International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2007. **68**(2): p. 334-340.
586. Matuschek, C., et al., *The benefit of adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery in older patients with low risk breast cancer- a meta-analysis of randomized trials.* Radiat Oncol, 2017. **12**(1): p. 60.
587. Hancke, K., et al., *Standard treatment of female patients with breast cancer decreases substantially for women aged 70 years and older: a German clinical cohort study.* Ann Oncol, 2010. **21**(4): p. 748-53.
588. Houssami, N., et al., *Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy.* Eur J Cancer, 2010. **46**(18): p. 3219-32.
589. Darby, S.C., et al., *Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer.* N Engl J Med, 2013. **368**(11): p. 987-98.
590. Poortmans, P.M., et al., *Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer.* New England Journal of Medicine, 2015. **373**(4): p. 317-327.
591. Thorsen, L.B., et al., *DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer.* J Clin Oncol, 2016. **34**(4): p. 314-20.
592. Whelan, T.J., et al., *Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer.* New England Journal of Medicine, 2015. **373**(4): p. 307-316.
593. Halyard, M.Y., et al., *Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831.* J Clin Oncol, 2009. **27**(16): p. 2638-44.
594. Donovan, E., et al., *Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy.* Radiother Oncol, 2007. **82**(3): p. 254-64.
595. Mukesh, M.B., et al., *Randomized controlled trial of intensity-modulated radiotherapy for early breast cancer: 5-year results confirm superior overall cosmesis.* J Clin Oncol, 2013. **31**(36): p. 4488-95.
596. McCormick, B. and M. Hunt, *Intensity-modulated radiation therapy for breast: is it for everyone?* Semin Radiat Oncol, 2011. **21**(1): p. 51-4.

597. Staffurth, J., *A review of the clinical evidence for intensity-modulated radiotherapy.* Clinical oncology, 2010. **22**(8): p. 643-657.
598. Bartlett, F.R., et al., *The UK HeartSpare Study (Stage IB): randomised comparison of a voluntary breath-hold technique and prone radiotherapy after breast conserving surgery.* Radiother Oncol, 2015. **114**(1): p. 66-72.
599. Berrington de Gonzalez, A., et al., *Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries.* Lancet Oncol, 2011. **12**(4): p. 353-60.
600. Wiltink, L.M., et al., *No increased risk of second cancer after radiotherapy in patients treated for rectal or endometrial cancer in the randomized TME, PORTEC-1, and PORTEC-2 trials.* Journal of Clinical Oncology, 2014. **33**(15): p. 1640-1646.
601. Owen, J.R., et al., *Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial.* Lancet Oncol, 2006. **7**(6): p. 467-71.
602. Haviland, J.S., et al., *The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials.* Lancet Oncol, 2013. **14**(11): p. 1086-94.
603. Whelan, T.J., et al., *Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer.* New England Journal of Medicine, 2010. **362**(6): p. 513-520.
604. Yarnold, J., et al., *Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial.* Radiother Oncol, 2005. **75**(1): p. 9-17.
605. Bentzen, S.M., et al., *The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial.* Lancet Oncol, 2008. **9**(4): p. 331-41.
606. Trialists' Group, T.S., *The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial.* The Lancet, 2008. **371**(9618): p. 1098-1107.
607. Shaitelman, S.F., et al., *Acute and Short-term Toxic Effects of Conventionally Fractionated vs Hypofractionated Whole-Breast Irradiation: A Randomized Clinical Trial.* JAMA Oncol, 2015. **1**(7): p. 931-41.
608. Agrawal, R.K., et al., *First results of the randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015).* Radiother Oncol, 2011. **100**(1): p. 93-100.
609. Brunt, A.M., et al., *Acute skin toxicity associated with a 1-week schedule of whole breast radiotherapy compared with a standard 3-week regimen delivered in the UK FAST-Forward Trial.* Radiother Oncol, 2016. **120**(1): p. 114-8.
610. Zhou, Z.R., et al., *Systematic review and meta-analysis comparing hypofractionated with conventional fraction radiotherapy in treatment of early breast cancer.* Surg Oncol, 2015. **24**(3): p. 200-11.
611. Bane, A.L., et al., *Tumor factors predictive of response to hypofractionated radiotherapy in a randomized trial following breast conserving therapy.* Ann Oncol, 2014. **25**(5): p. 992-8.
612. Galecki, J., et al., *Radiation-induced brachial plexopathy and hypofractionated regimens in adjuvant irradiation of patients with breast cancer--a review.* Acta Oncol, 2006. **45**(3): p. 280-4.
613. Antonini, N., et al., *Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882.* Radiother Oncol, 2007. **82**(3): p. 265-71.
614. Bartelink, H., et al., *Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2015. **16**(1): p. 47-56.
615. Vrieling, C., et al., *Prognostic Factors for Local Control in Breast Cancer After Long-term Follow-up in the EORTC Boost vs No Boost Trial: A Randomized Clinical Trial.* JAMA Oncol, 2017. **3**(1): p. 42-48.
616. Romestaing, P., et al., *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): p. 963-8.
617. Collette, S., et al., *Predictors of the risk of fibrosis at 10 years after breast conserving therapy for early breast cancer: a study based on the EORTC Trial 22881-10882 'boost versus no boost'.* Eur J Cancer, 2008. **44**(17): p. 2587-99.
618. Poortmans, P.M., et al., *The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of EORTC 22881-10882 "boost versus no boost" trial.* Cancer Radiother, 2008. **12**(6-7): p. 565-70.

619. Wickberg, A., et al., *Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: 20-year results of a randomized trial.* J Clin Oncol, 2014. **32**(8): p. 791-7.
620. Aly, M.M., et al., *Comparison of breast sequential and simultaneous integrated boost using the biologically effective dose volume histogram (BEDVH).* Radiat Oncol, 2016. **11**: p. 16.
621. Van Parijs, H., et al., *Breast conserving treatment for breast cancer: dosimetric comparison of sequential versus simultaneous integrated photon boost.* BioMed research international, 2014. **2014**.
622. McDonald, M.W., et al., *Three-year outcomes of breast intensity-modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **77**(2): p. 523-30.
623. (DEGRO), D.G.f.R. *Brustkrebs: Neue Techniken ermöglichen kürzere Bestrahlungszeiten.* 2013; Available from: https://www.degro.org/brustkrebs-neue-techniken-ermoeglichen-kuerzere-bestrahlungszeiten/.
624. Polgar, C., et al., *Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Europeen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009).* Radiother Oncol, 2010. **94**(3): p. 264-73.
625. Polgar, C., et al., *Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial.* Radiother Oncol, 2013. **108**(2): p. 197-202.
626. Veronesi, U., et al., *Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial.* Lancet Oncol, 2013. **14**(13): p. 1269-77.
627. Vaidya, J.S., et al., *Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial.* Lancet, 2014. **383**(9917): p. 603-13.
628. Strnad, V., et al., *5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial.* Lancet, 2016. **387**(10015): p. 229-38.
629. Polgar, C., et al., *Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2017. **18**(2): p. 259-268.
630. Chen, P.Y., et al., *Four-year efficacy, cosmesis, and toxicity using three-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **76**(4): p. 991-7.
631. Herskind, C., 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**(5): p. 1575-81.
632. Ivanov, O., et al., *Twelve-month follow-up results of a trial utilizing Axxent electronic brachytherapy to deliver intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancer.* Ann Surg Oncol, 2011. **18**(2): p. 453-8.
633. Jeruss, J.S., et al., *Update on DCIS outcomes from the American Society of Breast Surgeons accelerated partial breast irradiation registry trial.* Ann Surg Oncol, 2011. **18**(1): p. 65-71.
634. Livi, L., et al., *Accelerated partial breast irradiation with IMRT: new technical approach and interim analysis of acute toxicity in a phase III randomized clinical trial.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **77**(2): p. 509-15.
635. Lemanski, C., et al., *Intraoperative radiotherapy in early-stage breast cancer: results of the montpellier phase II trial.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **76**(3): p. 698-703.
636. Nelson, J.C., et al., *Four-year clinical update from the American Society of Breast Surgeons MammoSite brachytherapy trial.* Am J Surg, 2009. **198**(1): p. 83-91.
637. Njeh, C.F., M.W. Saunders, and C.M. Langton, *Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A review of available techniques.* Radiat Oncol, 2010. **5**: p. 90.
638. Offersen, B.V., et al., *Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy of early breast carcinoma: a systematic review.* Radiother Oncol, 2009. **90**(1): p. 1-13.
639. Strauss, J.B. and A. Dickler, *Accelerated partial breast irradiation utilizing balloon brachytherapy techniques.* Radiotherapy and Oncology, 2009. **91**(2): p. 157-165.
640. Wenz, F., 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): p. 1309-1314.
641. Strnad, V., 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, 2011. **80**(1): p. 17-24.

642. Vaidya, J.S., et al., *Long-term results of targeted intraoperative radiotherapy (Targit) boost during breast-conserving surgery.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **81**(4): p. 1091-7.
643. Veronesi, U., et al., *Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons.* Breast Cancer Res Treat, 2010. **124**(1): p. 141-51.
644. Vaidya, J.S., 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): p. 91-102.
645. Livi, L., et al., *Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial.* Eur J Cancer, 2015. **51**(4): p. 451-63.
646. Meattini, I., et al., *Accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: Health-related quality of life final analysis from the Florence phase 3 trial.* Eur J Cancer, 2017. **76**: p. 17-26.
647. Vaidya, J.S., et al., *Reduced Mortality With Partial-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Trials.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. **96**(2): p. 259-65.
648. Keshtgar, M.R., et al., *Targeted intraoperative radiotherapy for breast cancer in patients in whom external beam radiation is not possible.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **80**(1): p. 31-8.
649. Kraus-Tiefenbacher, U., et al., *Intraoperative radiotherapy (IORT) is an option for patients with localized breast recurrences after previous external-beam radiotherapy.* BMC Cancer, 2007. **7**: p. 178.
650. McGale, P., et al., *Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials.* Lancet, 2014. **383**(9935): p. 2127-35.
651. Wang, H., et al., *Should all breast cancer patients with four or more positive lymph nodes who underwent modified radical mastectomy be treated with postoperative radiotherapy? A population-based study.* Oncotarget, 2016. **7**(46): p. 75492-75502.
652. Elmore, L., et al., *Postmastectomy radiation therapy in T3 node-negative breast cancer.* Journal of Surgical Research, 2015. **199**(1): p. 90-96.
653. Francis, S.R., et al., *Outcomes and utilization of postmastectomy radiotherapy for T3N0 breast cancers.* Breast, 2017. **32**: p. 156-161.
654. Karlsson, P., et al., *Patterns and risk factors for locoregional failures after mastectomy for breast cancer: an International Breast Cancer Study Group report.* Ann Oncol, 2012. **23**(11): p. 2852-8.
655. Kyndi, M., et al., *High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: a subgroup analysis of DBCG 82 b&c.* Radiotherapy and Oncology, 2009. **90**(1): p. 74-79.
656. Nagao, T., et al., *Locoregional recurrence risk factors in breast cancer patients with positive axillary lymph nodes and the impact of postmastectomy radiotherapy.* Int J Clin Oncol, 2013. **18**(1): p. 54-61.
657. Nielsen, H.M., et al., *Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies.* J Clin Oncol, 2006. **24**(15): p. 2268-75.
658. Recht, A., et al., *Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update.* J Clin Oncol, 2016. **34**(36): p. 4431-4442.
659. Wang, H., et al., *Better survival in PMRT of female breast cancer patients with >5 negative lymph nodes: A population-based study.* Medicine (Baltimore), 2017. **96**(4): p. e5998.
660. Headon, H., et al., *Improvement of survival with postmastectomy radiotherapy in patients with 1-3 positive axillary lymph nodes: A systematic review and meta-analysis of the current literature.* Molecular and Clinical Oncology, 2016. **5**(4): p. 429-436.
661. Valli, M.C., *Controversies in loco-regional treatment: post-mastectomy radiation for pT2-pT3N0 breast cancer arguments in favour.* Crit Rev Oncol Hematol, 2012. **84 Suppl 1**: p. e70-4.
662. Overgaard, M., et al., *Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial.* N Engl J Med, 1997. **337**(14): p. 949-55.
663. Overgaard, M., et al., *Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial.* Lancet, 1999. **353**(9165): p. 1641-8.
664. Rusthoven, C.G., et al., *The impact of postmastectomy and regional nodal radiation after neoadjuvant chemotherapy for clinically lymph node-positive breast cancer: a National Cancer Database (NCDB) analysis.* Ann Oncol, 2016. **27**(5): p. 818-27.

665. Mamounas, E.P., et al., *Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27.* J Clin Oncol, 2012. **30**(32): p. 3960-6.
666. Kishan, A.U. and S.A. McCloskey, *Postmastectomy radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy: review and interpretation of available data.* Ther Adv Med Oncol, 2016. **8**(1): p. 85-97.
667. Kantor, O., et al., *Post-mastectomy radiation therapy and overall survival after neoadjuvant chemotherapy.* J Surg Oncol, 2017.
668. De Felice, F., et al., *Critical decision-making in radiotherapy for early stage breast cancer in a neo-adjuvant treatment era.* Expert Rev Anticancer Ther, 2017. **17**(5): p. 481-485.
669. McGuire, S.E., et al., *Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **68**(4): p. 1004-9.
670. Nagar, H., et al., *Local-regional recurrence with and without radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy for clinically staged T3N0 breast cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **81**(3): p. 782-7.
671. Nagar, H., et al., *Disease-free survival according to the use of postmastectomy radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy.* Clin Breast Cancer, 2015. **15**(2): p. 128-34.
672. Huang, E.H., et al., *Predictors of locoregional recurrence in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **62**(2): p. 351-7.
673. Le Scodan, R., et al., *Radiotherapy for stage II and stage III breast cancer patients with negative lymph nodes after preoperative chemotherapy and mastectomy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **82**(1): p. e1-7.
674. Shim, S.J., et al., *The role of postmastectomy radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy in clinical stage II-III breast cancer patients with pN0: a multicenter, retrospective study (KROG 12-05).* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014. **88**(1): p. 65-72.
675. Committee, A.B. *Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Recommendations 2017.* 2017; Available from: http://www.ago-online.de/de/start/.
676. Conference, S.G.I.B.C., *Primary Therapy of Early Breast Cancer.*, in *St. Gallen international consensus session on the optimal primary treatment of breast cancer 2017 at the 15th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2017*. 2017: Vienna, Austria.
677. Selz, J., et al., *[Indication of radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer].* Cancer Radiother, 2014. **18**(3): p. 229-34.
678. Fowble, B.L., et al., *Role of postmastectomy radiation after neoadjuvant chemotherapy in stage II-III breast cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **83**(2): p. 494-503.
679. Bernier, J., *Post-mastectomy radiotherapy after neodjuvant chemotherapy in breast cancer patients: A review.* Crit Rev Oncol Hematol, 2015. **93**(3): p. 180-9.
680. Rueth, N.M., et al., *Underuse of trimodality treatment affects survival for patients with inflammatory breast cancer: an analysis of treatment and survival trends from the National Cancer Database.* J Clin Oncol, 2014. **32**(19): p. 2018-24.
681. van Uden, D.J., et al., *Inflammatory breast cancer in the Netherlands; improved survival over the last decades.* Breast Cancer Res Treat, 2017. **162**(2): p. 365-374.
682. Hennequin, C., et al., *Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. **86**(5): p. 860-6.
683. Budach, W., et al., *Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials- an update.* Radiat Oncol, 2015. **10**: p. 258.
684. Recht, A., et al., *Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology.* J Clin Oncol, 2001. **19**(5): p. 1539-69.
685. Yates, L., et al., *Risk factors for regional nodal relapse in breast cancer patients with one to three positive axillary nodes.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **82**(5): p. 2093-103.
686. Caussa, L., et al., *The acute skin and heart toxicity of a concurrent association of trastuzumab and locoregional breast radiotherapy including internal mammary chain: a single-institution study.* Eur J Cancer, 2011. **47**(1): p. 65-73.
687. Shaffer, R., et al., *Acute cardiotoxicity with concurrent trastuzumab and radiotherapy including internal mammary chain nodes: a retrospective single-institution study.* Radiother Oncol, 2009. **90**(1): p. 122-6.
688. Donker, M., et al., *Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial.* Lancet Oncol, 2014. **15**(12): p. 1303-10.

689. Thorsen, L.B., et al., *CT-planned internal mammary node radiotherapy in the DBCG-IMN study: benefit versus potentially harmful effects.* Acta Oncol, 2014. **53**(8): p. 1027-34.
690. Popescu, C.C., et al., *Volumetric modulated arc therapy improves dosimetry and reduces treatment time compared to conventional intensity-modulated radiotherapy for locoregional radiotherapy of left-sided breast cancer and internal mammary nodes.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **76**(1): p. 287-95.
691. Hjelstuen, M.H., et al., *Radiation during deep inspiration allows loco-regional treatment of left breast and axillary-, supraclavicular-and internal mammary lymph nodes without compromising target coverage or dose restrictions to organs at risk.* Acta Oncologica, 2012. **51**(3): p. 333-344.
692. Gruber, G., et al., *Extracapsular tumor spread and the risk of local, axillary and supraclavicular recurrence in node-positive, premenopausal patients with breast cancer.* Ann Oncol, 2008. **19**(8): p. 1393-401.
693. Jagsi, R., et al., *Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial.* J Clin Oncol, 2014. **32**(32): p. 3600-6.
694. van Wely, B.J., et al., *Systematic review of the effect of external beam radiation therapy to the breast on axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy.* Br J Surg, 2011. **98**(3): p. 326-33.
695. Gentile, M.S., et al., *Contouring Guidelines for the Axillary Lymph Nodes for the Delivery of Radiation Therapy in Breast Cancer: Evaluation of the RTOG Breast Cancer Atlas.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015. **93**(2): p. 257-65.
696. Offersen, B.V., et al., *ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1.* Radiother Oncol, 2016. **118**(1): p. 205-8.
697. Nottegar, A., et al., *Extra-nodal extension of sentinel lymph node metastasis is a marker of poor prognosis in breast cancer patients: A systematic review and an exploratory meta-analysis.* Eur J Surg Oncol, 2016. **42**(7): p. 919-25.
698. Swaminathan, S., et al., *Extracapsular Extension in the Sentinel Lymph Node: Guidelines for Therapy.* Clin Breast Cancer, 2016. **16**(3): p. e65-8.
699. Gebski, V., et al., *Survival effects of postmastectomy adjuvant radiation therapy using biologically equivalent doses: a clinical perspective.* J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(1): p. 26-38.
700. Bartelink, H., et al., *Hormonal therapy prolongs survival in irradiated locally advanced breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Phase III Trial.* J Clin Oncol, 1997. **15**(1): p. 207-15.
701. Scotti, V., et al., *Management of inflammatory breast cancer: focus on radiotherapy with an evidence-based approach.* Cancer Treat Rev, 2013. **39**(2): p. 119-24.
702. De Lena, M., et al., *Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer.* Cancer Chemother Pharmacol, 1978. **1**(1): p. 53-9.
703. Ragaz, J., et al., *Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial.* J Natl Cancer Inst, 2005. **97**(2): p. 116-26.
704. Merajver, S.D., et al., *Breast conservation and prolonged chemotherapy for locally advanced breast cancer: the University of Michigan experience.* J Clin Oncol, 1997. **15**(8): p. 2873-81.
705. Ring, A., et al., *Is surgery necessary after complete clinical remission following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer?* J Clin Oncol, 2003. **21**(24): p. 4540-5.
706. Daveau, C., et al., *Is radiotherapy an option for early breast cancers with complete clinical response after neoadjuvant chemotherapy?* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **79**(5): p. 1452-9.
707. Huang, E.H., et al., *Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy.* J Clin Oncol, 2004. **22**(23): p. 4691-9.
708. Garg, A.K., et al., *Effect of postmastectomy radiotherapy in patients <35 years old with stage II-III breast cancer treated with doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy and mastectomy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **69**(5): p. 1478-83.
709. Badwe, R., et al., *Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial.* Lancet Oncol, 2015. **16**(13): p. 1380-8.
710. Bellon, J.R., et al., *Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial.* J Clin Oncol, 2005. **23**(9): p. 1934-40.
711. Hickey, B.E., D. Francis, and M.H. Lehman, *Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2006(4): p. Cd005212.
712. Hickey, B.E., D.P. Francis, and M. Lehman, *Sequencing of chemotherapy and radiotherapy for early breast cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2013(4): p. Cd005212.

713. Pinnaro, P., et al., *Long-term results of a randomized trial on the sequencing of radiotherapy and chemotherapy in breast cancer.* Am J Clin Oncol, 2011. **34**(3): p. 238-44.
714. Chen, Z., et al., *The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature.* Radiother Oncol, 2008. **87**(1): p. 3-16.
715. Huang, J., et al., *Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review.* J Clin Oncol, 2003. **21**(3): p. 555-63.
716. Li, Y.F., et al., *Radiotherapy concurrent versus sequential with endocrine therapy in breast cancer: A meta-analysis.* Breast, 2016. **27**: p. 93-8.
717. Balduzzi, A., et al., *Timing of adjuvant systemic therapy and radiotherapy after breast-conserving surgery and mastectomy.* Cancer Treat Rev, 2010. **36**(6): p. 443-50.
718. Benchalal, M., et al., *Influence of the time between surgery and radiotherapy on local recurrence in patients with lymph node-positive, early-stage, invasive breast carcinoma undergoing breast-conserving surgery: results of the French Adjuvant Study Group.* Cancer, 2005. **104**(2): p. 240-50.
719. Azria, D., et al., *Concurrent or sequential adjuvant letrozole and radiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer (CO-HO-RT): a phase 2 randomised trial.* Lancet Oncol, 2010. **11**(3): p. 258-65.
720. Bourgier, C., et al., *Concurrent or sequential letrozole with adjuvant breast radiotherapy: final results of the CO-HO-RT phase II randomized trial.* Ann Oncol, 2016. **27**(3): p. 474-80.
721. Ishitobi, M., et al., *Retrospective analysis of concurrent vs. sequential administration of radiotherapy and hormone therapy using aromatase inhibitor for hormone receptor-positive postmenopausal breast cancer.* Anticancer Res, 2009. **29**(11): p. 4791-4.
722. Ishitobi, M., et al., *Risk of Ipsilateral breast tumor recurrence in patients treated with Tamoxifen or Anastrozole following breast-conserving surgery with or without radiotherapy.* Anticancer Res, 2011. **31**(1): p. 367-71.
723. Ishitobi, M., et al., *Treatment sequence of aromatase inhibitors and radiotherapy and long-term outcomes of breast cancer patients.* Anticancer Res, 2014. **34**(8): p. 4311-4.
724. Tsoutsou, P.G., et al., *Optimal sequence of implied modalities in the adjuvant setting of breast cancer treatment: an update on issues to consider.* Oncologist, 2010. **15**(11): p. 1169-78.
725. Advani, P.P., et al., *Long-Term Cardiac Safety Analysis of NCCTG N9831 (Alliance) Adjuvant Trastuzumab Trial.* J Clin Oncol, 2016. **34**(6): p. 581-7.
726. *Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.* Lancet, 1998. **352**(9132): p. 930-42.
727. Davies, C., et al., *Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials.* Lancet, 2011. **378**(9793): p. 771-84.
728. Fisher, B., et al., *Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer.* J Natl Cancer Inst, 1997. **89**(22): p. 1673-82.
729. Thuerlimann, B., et al., *Randomized controlled trial of ovarian function suppression plus tamoxifen versus the same endocrine therapy plus chemotherapy: Is chemotherapy necessary for premenopausal women with node-positive, endocrine-responsive breast cancer? First results of International Breast Cancer Study Group Trial 11–93.* The Breast, 2001. **10**: p. 130-138.
730. Eisen, A., et al., *Optimal Systemic Therapy for Early Female Breast Cancer.* Evidence-based series, 2014: p. 1-21.
731. Gloyeske, N.C., D.J. Dabbs, and R. Bhargava, *Low ER+ breast cancer: Is this a distinct group?* Am J Clin Pathol, 2014. **141**(5): p. 697-701.
732. Cserni, G., et al., *Estrogen receptor negative and progesterone receptor positive breast carcinomas-how frequent are they?* Pathol Oncol Res, 2011. **17**(3): p. 663-8.
733. Hefti, M.M., et al., *Estrogen receptor negative/progesterone receptor positive breast cancer is not a reproducible subtype.* Breast Cancer Res, 2013. **15**(4): p. R68.
734. Delozier, T., et al., *Delayed adjuvant tamoxifen: ten-year results of a collaborative randomized controlled trial in early breast cancer (TAM-02 trial).* Ann Oncol, 2000. **11**(5): p. 515-9.
735. Veronesi, A., et al., *Late tamoxifen in patients previously operated for breast cancer without postoperative tamoxifen: 5-year results of a single institution randomised study.* BMC Cancer, 2010. **10**: p. 205.
736. Goss, P.E., et al., *Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17.* J Natl Cancer Inst, 2005. **97**(17): p. 1262-71.
737. Burstein, H.J., et al., *Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update.* J Clin Oncol, 2014. **32**(21): p. 2255-69.

738. Davies, C., et al., *Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial.* Lancet, 2013. **381**(9869): p. 805-16.
739. Gray, R.G., et al., *aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer*. 2013, American Society of Clinical Oncology.
740. Petrelli, F., et al., *Five or more years of adjuvant endocrine therapy in breast cancer: a meta-analysis of published randomised trials.* Breast Cancer Res Treat, 2013. **140**(2): p. 233-40.
741. Rea, D., et al. *Overall and subgroup findings of the aTTom trial: A randomised comparison of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years compared to stopping after 5 years in 6953 women with ER positive or ER untested early breast cancer*. 2013.
742. Pagani, O., et al., *Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer.* N Engl J Med, 2014. **371**(2): p. 107-18.
743. Chlebowski, R.T., K. Pan, and N.F. Col, *Ovarian suppression in combination endocrine adjuvant therapy in premenopausal women with early breast cancer.* Breast Cancer Res Treat, 2017. **161**(2): p. 185-190.
744. Hackshaw, A., et al., *Long-term effectiveness of adjuvant goserelin in premenopausal women with early breast cancer.* J Natl Cancer Inst, 2009. **101**(5): p. 341-9.
745. Ryden, L., et al., *Aromatase inhibitors alone or sequentially combined with tamoxifen in postmenopausal early breast cancer compared with tamoxifen or placebo - Meta-analyses on efficacy and adverse events based on randomized clinical trials.* Breast, 2016. **26**: p. 106-14.
746. Burstein, H.J., et al., *Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor–positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update.* Journal of Clinical Oncology, 2014. **32**(21): p. 2255-2269.
747. Mamounas, E., et al., *Abstract S1-05: A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial of extended adjuvant endocrine therapy (tx) with letrozole (L) in postmenopausal women with hormone-receptor (+) breast cancer (BC) who have completed previous adjuvant tx with an aromatase inhibitor (AI): Results from NRG Oncology/NSABP B-42*. 2017, AACR.
748. Van de Velde, C., et al., *Optimal duration of extended letrozole treatment after 5 years of adjuvant endocrine therapy; results of the randomized phase III IDEAL trial (BOOG 2006–05).* European Journal of Cancer, 2017. **72**: p. S9.
749. Goss, P.E., et al., *Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years.* N Engl J Med, 2016. **375**(3): p. 209-19.
750. Gnant, M. *Discussion*. in *San Antonio Breast Cancer Symposium*. 2016.
751. Ferguson, T., et al., *Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): p. Cd004421.
752. Sparano, J.A., et al., *Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer.* J Clin Oncol, 2015. **33**(21): p. 2353-60.
753. Peto, R., et al., *Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials.* Lancet, 2012. **379**(9814): p. 432-44.
754. Reviews., E., *Multi-agent chemotherapy for early breast cancer.* Cochrane Database of Systematic Review., 2003.
755. Budman, D.R., et al., *Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B.* J Natl Cancer Inst, 1998. **90**(16): p. 1205-11.
756. Fisher, B., et al., *Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22.* J Clin Oncol, 1997. **15**(5): p. 1858-69.
757. *Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial.* J Clin Oncol, 2001. **19**(3): p. 602-11.
758. Fumoleau, P., et al., *Randomized trial comparing six versus three cycles of epirubicin-based adjuvant chemotherapy in premenopausal, node-positive breast cancer patients: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 01 trial.* J Clin Oncol, 2003. **21**(2): p. 298-305.
759. Swain, S.M., et al., *Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer.* N Engl J Med, 2010. **362**(22): p. 2053-65.
760. Bonadonna, G., M. Zambetti, and P. Valagussa, *Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-year results.* Jama, 1995. **273**(7): p. 542-7.

761. Citron, M.L., et al., *Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741.* J Clin Oncol, 2003. **21**(8): p. 1431-9.
762. Eiermann, W., et al., *Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial.* J Clin Oncol, 2011. **29**(29): p. 3877-84.
763. Francis, P., et al., *Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02-98 randomized trial.* J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(2): p. 121-33.
764. Moebus, V., et al., *Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study.* J Clin Oncol, 2010. **28**(17): p. 2874-80.
765. Del Mastro, L., et al., *Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 x 2 factorial, randomised phase 3 trial.* Lancet, 2015. **385**(9980): p. 1863-72.
766. Bria, E., et al., *Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients.* Cancer, 2006. **106**(11): p. 2337-44.
767. Clavarezza, M., L. Del Mastro, and M. Venturini, *Taxane-containing chemotherapy in the treatment of early breast cancer patients.* Ann Oncol, 2006. **17 Suppl 7**: p. vii22-6.
768. Estevez, L.G., et al., *Evidence-based use of taxanes in the adjuvant setting of breast cancer. A review of randomized phase III trials.* Cancer Treat Rev, 2007. **33**(5): p. 474-83.
769. Henderson, I.C., et al., *Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer.* J Clin Oncol, 2003. **21**(6): p. 976-83.
770. Mamounas, E.P., et al., *Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28.* J Clin Oncol, 2005. **23**(16): p. 3686-96.
771. Roche, H., et al., *Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial.* J Clin Oncol, 2006. **24**(36): p. 5664-71.
772. Blum, J.L., et al., *Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology).* J Clin Oncol, 2017: p. Jco2016714147.
773. Ejlertsen, B., et al., *Adjuvant Cyclophosphamide and Docetaxel With or Without Epirubicin for Early TOP2A-Normal Breast Cancer: DBCG 07-READ, an Open-Label, Phase III, Randomized Trial.* J Clin Oncol, 2017: p. Jco2017723494.
774. Harbeck, N., et al., *Prospective WSG phase III PlanB trial: Final analysis of adjuvant 4xEC→ 4x doc vs. 6x docetaxel/cyclophosphamide in patients with high clinical risk and intermediate-to-high genomic risk HER2-negative, early breast cancer.* 2017, American Society of Clinical Oncology.
775. Martin, M., et al., *Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer.* N Engl J Med, 2010. **363**(23): p. 2200-10.
776. Bedard, P.L., A. Di Leo, and M.J. Piccart-Gebhart, *Taxanes: optimizing adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer.* Nat Rev Clin Oncol, 2010. **7**(1): p. 22-36.
777. Mamounas, E.P. *Evaluating the use of paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide in patients with breast cancer and positive axillary node.* in *Proceedings from the NIH Consensus Development Conference on Adjuvant Therapy for Breast Cancer*. 2000.
778. Martin, M., et al., *Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer.* N Engl J Med, 2005. **352**(22): p. 2302-13.
779. Martín, M., et al., *Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer.* Journal of the National Cancer Institute, 2008. **100**(11): p. 805-814.
780. Sparano, J.A., et al., *Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer.* N Engl J Med, 2008. **358**(16): p. 1663-71.
781. Burnell, M., et al., *Cyclophosphamide, epirubicin, and Fluorouracil versus dose-dense epirubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel versus Doxorubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel in node-positive or high-risk node-negative breast cancer.* J Clin Oncol, 2010. **28**(1): p. 77-82.
782. Jones, S., et al., *Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735.* J Clin Oncol, 2009. **27**(8): p. 1177-83.

783. Poole, C., et al., *tAnGo: a randomized phase III trial of gemcitabine (gem) in paclitaxel-containing, epirubicin/cyclophosphamide-based, adjuvant chemotherapy (CT) for women with early-stage breast cancer (EBC).* Journal of Clinical Oncology, 2008. **26**(15_suppl): p. 506-506.
784. Joensuu, H., et al., *Adjuvant capecitabine in combination with docetaxel and cyclophosphamide plus epirubicin for breast cancer: an open-label, randomised controlled trial.* Lancet Oncol, 2009. **10**(12): p. 1145-51.
785. O'Shaughnessy, J., et al., *Abstract S4-2: First Efficacy Results of a Randomized, Open-Label, Phase III Study of Adjuvant Doxorubicin Plus Cyclophosphamide, Followed by Docetaxel with or without Capecitabine, in High-Risk Early Breast Cancer.* 2010, AACR.
786. Joensuu, H., et al., *Adjuvant capecitabine, docetaxel, cyclophosphamide, and epirubicin for early breast cancer: final analysis of the randomized FinXX trial.* J Clin Oncol, 2012. **30**(1): p. 11-8.
787. Foukakis, T., et al., *Effect of Tailored Dose-Dense Chemotherapy vs Standard 3-Weekly Adjuvant Chemotherapy on Recurrence-Free Survival Among Women With High-Risk Early Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial.* Jama, 2016. **316**(18): p. 1888-1896.
788. Swain, S.M., et al., *Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with operable, node-positive breast cancer: the NSABP B-38 trial.* J Clin Oncol, 2013. **31**(26): p. 3197-204.
789. Cameron, D., et al., *Abstract S3-3: The UK TACT2 Trial: comparison of standard vs accelerated epirubicin in patients requiring chemotherapy for early breast cancer (EBC)(CRUK/05/019).* 2012, AACR.
790. Berry, D.A., et al., *High-dose chemotherapy with autologous stem-cell support as adjuvant therapy in breast cancer: overview of 15 randomized trials.* J Clin Oncol, 2011. **29**(24): p. 3214-23.
791. Farquhar, C.M., et al., *High dose chemotherapy for poor prognosis breast cancer: systematic review and meta-analysis.* Cancer Treat Rev, 2007. **33**(4): p. 325-37.
792. Farquhar, C., et al., *High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2005(3): p. Cd003142.
793. Kaufmann, M., et al., *Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update.* J Clin Oncol, 2006. **24**(12): p. 1940-9.
794. Bear, H.D., et al., *Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer:National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27.* J Clin Oncol, 2006. **24**(13): p. 2019-27.
795. von Minckwitz, G., et al., *In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study.* Ann Oncol, 2005. **16**(1): p. 56-63.
796. Mieog, J.S., J.A. van der Hage, and C.J. van de Velde, *Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2007(2): p. Cd005002.
797. Mauri, D., N. Pavlidis, and J.P. Ioannidis, *Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis.* J Natl Cancer Inst, 2005. **97**(3): p. 188-94.
798. Buzdar, A.U., et al., *Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer.* J Clin Oncol, 2005. **23**(16): p. 3676-85.
799. Gianni, L., et al., *Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort.* Lancet, 2010. **375**(9712): p. 377-84.
800. Untch, M., et al., *Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups.* J Clin Oncol, 2011. **29**(25): p. 3351-7.
801. Gianni, L., et al., *Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial.* Lancet Oncol, 2012. **13**(1): p. 25-32.
802. Gianni, L., et al., *5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial.* Lancet Oncol, 2016. **17**(6): p. 791-800.
803. Schneeweiss, A., et al., *Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA).* Annals of oncology, 2013. **24**(9): p. 2278-2284.

804. Korn, E.L., M.C. Sachs, and L.M. McShane, *Statistical controversies in clinical research: assessing pathologic complete response as a trial-level surrogate end point for early-stage breast cancer.* Ann Oncol, 2016. **27**(1): p. 10-5.
805. Bazzola, L., et al., *Combination of letrozole, metronomic cyclophosphamide and sorafenib is well-tolerated and shows activity in patients with primary breast cancer.* British Journal of Cancer, 2015. **112**(1): p. 52-60.
806. Ellis, M.J., et al., *Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial.* J Clin Oncol, 2001. **19**(18): p. 3808-16.
807. Smith, I.E., et al., *Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial.* J Clin Oncol, 2005. **23**(22): p. 5108-16.
808. Spring, L.M., et al., *Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis.* JAMA Oncol, 2016. **2**(11): p. 1477-1486.
809. Moja, L., et al., *Trastuzumab containing regimens for early breast cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2012(4): p. Cd006243.
810. Petrelli, F. and S. Barni, *Meta-analysis of concomitant compared to sequential adjuvant trastuzumab in breast cancer: the sooner the better.* Medical Oncology, 2012. **29**(2): p. 503-510.
811. Bartlett, J.M., et al., *A UK NEQAS ISH multicenter ring study using the Ventana HER2 dual-color ISH assay.* Am J Clin Pathol, 2011. **135**(1): p. 157-62.
812. Ellis, I.O., et al., *Best Practice No 176: Updated recommendations for HER2 testing in the UK.* J Clin Pathol, 2004. **57**(3): p. 233-7.
813. Penault-Llorca, F., et al., *Emerging technologies for assessing HER2 amplification.* Am J Clin Pathol, 2009. **132**(4): p. 539-48.
814. Ruschoff, J., et al., *Assessing HER2 testing quality in breast cancer: variables that influence HER2 positivity rate from a large, multicenter, observational study in Germany.* Mod Pathol, 2016.
815. Choritz, H., G. Busche, and H. Kreipe, *Quality assessment of HER2 testing by monitoring of positivity rates.* Virchows Arch, 2011. **459**(3): p. 283-9.
816. DKG. *Erhebungsbogen Pathologie.* 2017; Available from: https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html.
817. Dahabreh, I.J., et al., *Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Oncologist, 2008. **13**(6): p. 620-30.
818. Gianni, L., et al., *Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial.* Lancet Oncol, 2011. **12**(3): p. 236-44.
819. Joensuu, H., et al., *Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer.* N Engl J Med, 2006. **354**(8): p. 809-20.
820. Madarnas, Y., et al., *Adjuvant/neoadjuvant trastuzumab therapy in women with HER-2/neu-overexpressing breast cancer: a systematic review.* Cancer Treat Rev, 2008. **34**(6): p. 539-57.
821. Perez, E.A., et al., *Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31.* J Clin Oncol, 2011. **29**(25): p. 3366-73.
822. Piccart-Gebhart, M.J., et al., *Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer.* N Engl J Med, 2005. **353**(16): p. 1659-72.
823. Romond, E.H., et al., *Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer.* N Engl J Med, 2005. **353**(16): p. 1673-84.
824. Slamon, D.J., E.H. Romond, and E.A. Perez, *Advances in adjuvant therapy for breast cancer.* Clin Adv Hematol Oncol, 2006. **4**(3 Suppl 7): p. suppl 1, 4-9; discussion suppl 10; quiz 2 p following suppl 10.
825. Smith, I., et al., *2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial.* Lancet, 2007. **369**(9555): p. 29-36.
826. Spielmann, M., et al., *Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial.* J Clin Oncol, 2009. **27**(36): p. 6129-34.
827. Viani, G.A., et al., *Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials.* BMC Cancer, 2007. **7**: p. 153.
828. Yin, W., et al., *Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials.* PLoS One, 2011. **6**(6): p. e21030.

829. Fehrenbacher, L., et al., *Distant invasive breast cancer recurrence risk in human epidermal growth factor receptor 2-positive T1a and T1b node-negative localized breast cancer diagnosed from 2000 to 2006: a cohort from an integrated health care delivery system.* J Clin Oncol, 2014. **32**(20): p. 2151-8.
830. Gonzalez-Angulo, A.M., et al., *High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller.* J Clin Oncol, 2009. **27**(34): p. 5700-6.
831. Park, Y.H., et al., *A risk stratification by hormonal receptors (ER, PgR) and HER-2 status in small (≤ 1 cm) invasive breast cancer: who might be possible candidates for adjuvant treatment?* Breast cancer research and treatment, 2010. **119**(3): p. 653-661.
832. Banerjee, S. and I.E. Smith, *Management of small HER2-positive breast cancers.* Lancet Oncol, 2010. **11**(12): p. 1193-9.
833. Curigliano, G., et al., *Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer.* J Clin Oncol, 2009. **27**(34): p. 5693-9.
834. Horio, A., et al., *High recurrence risk and use of adjuvant trastuzumab in patients with small, HER2-positive, node-negative breast cancers.* International journal of clinical oncology, 2012. **17**(2): p. 131-136.
835. Kelly, C.M., et al., *Coping with uncertainty: T1a,bN0M0 HER2-positive breast cancer, do we have a treatment threshold?* Ann Oncol, 2011. **22**(11): p. 2387-93.
836. McArthur, H.L., et al., *Adjuvant trastuzumab with chemotherapy is effective in women with small, node-negative, HER2-positive breast cancer.* Cancer, 2011. **117**(24): p. 5461-8.
837. Rodrigues, M.J., et al., *Trastuzumab treatment in t1ab, node-negative, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast carcinomas.* J Clin Oncol, 2010. **28**(28): p. e541-2.
838. Theriault, R.L., et al., *Age and survival estimates in patients who have node-negative T1ab breast cancer by breast cancer subtype.* Clin Breast Cancer, 2011. **11**(5): p. 325-31.
839. Untch, M., et al., *Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial.* Ann Oncol, 2008. **19**(6): p. 1090-6.
840. Zhou, Q., et al., *For or against adjuvant trastuzumab for pT1a-bN0M0 breast cancer patients with HER2-positive tumors: a meta-analysis of published literatures.* PLoS One, 2014. **9**(1): p. e83646.
841. Cameron, D., et al., *11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial.* Lancet, 2017. **389**(10075): p. 1195-1205.
842. Pivot, X., et al., *Cardiac toxicity events in the PHARE trial, an adjuvant trastuzumab randomised phase III study.* Eur J Cancer, 2015. **51**(13): p. 1660-6.
843. Dang, C.T., et al., *Cardiac Surveillance Guidelines for Trastuzumab-Containing Therapy in Early-Stage Breast Cancer: Getting to the Heart of the Matter.* J Clin Oncol, 2016. **34**(10): p. 1030-3.
844. Tan-Chiu, E., et al., *Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31.* J Clin Oncol, 2005. **23**(31): p. 7811-9.
845. Pfeilschifter, J. and I.J. Diel, *Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management.* J Clin Oncol, 2000. **18**(7): p. 1570-93.
846. Gnant, M., et al., *Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer.* N Engl J Med, 2009. **360**(7): p. 679-91.
847. Gnant, M., et al., *Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial.* Lancet Oncol, 2011. **12**(7): p. 631-41.
848. Hadji, P., et al., *Effects of zoledronic acid on bone mineral density in premenopausal women receiving neoadjuvant or adjuvant therapies for HR+ breast cancer: the ProBONE II study.* Osteoporos Int, 2014. **25**(4): p. 1369-78.
849. Gnant, M., et al., *Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* Lancet, 2015. **386**(9992): p. 433-43.
850. Kalder, M., et al., *Effects of Exemestane and Tamoxifen treatment on bone texture analysis assessed by TBS in comparison with bone mineral density assessed by DXA in women with breast cancer.* J Clin Densitom, 2014. **17**(1): p. 66-71.
851. Hadji, P., et al., *The effect of exemestane and tamoxifen on bone health within the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) trial: a meta-analysis of the US, German, Netherlands, and Belgium sub-studies.* J Cancer Res Clin Oncol, 2011. **137**(6): p. 1015-25.
852. Rabaglio, M., et al., *Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial.* Ann Oncol, 2009. **20**(9): p. 1489-98.

853. Greep, N.C., et al., *The effects of adjuvant chemotherapy on bone density in postmenopausal women with early breast cancer.* Am J Med, 2003. **114**(8): p. 653-9.
854. Hadji, P., et al., *The influence of chemotherapy on bone mineral density, quantitative ultrasonometry and bone turnover in pre-menopausal women with breast cancer.* Eur J Cancer, 2009. **45**(18): p. 3205-12.
855. Kanis, J.A., et al., *The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women.* Osteoporos Int, 2007. **18**(8): p. 1033-46.
856. Frost, S.A., et al., *Timing of repeat BMD measurements: development of an absolute risk-based prognostic model.* J Bone Miner Res, 2009. **24**(11): p. 1800-7.
857. Coleman, R., et al., *Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2014. **15**(9): p. 997-1006.
858. Col, N.F., et al., *Hormone replacement therapy after breast cancer: a systematic review and quantitative assessment of risk.* J Clin Oncol, 2001. **19**(8): p. 2357-63.
859. Coleman, R.E., et al., *Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid.* N Engl J Med, 2011. **365**(15): p. 1396-405.
860. Eidtmann, H., et al., *Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study.* Ann Oncol, 2010. **21**(11): p. 2188-94.
861. Brufsky, A.M., et al., *Final 5-year results of Z-FAST trial: adjuvant zoledronic acid maintains bone mass in postmenopausal breast cancer patients receiving letrozole.* Cancer, 2012. **118**(5): p. 1192-201.
862. Pantel, K., C. Alix-Panabieres, and S. Riethdorf, *Cancer micrometastases.* Nat Rev Clin Oncol, 2009. **6**(6): p. 339-51.
863. Wilson, C., I. Holen, and R.E. Coleman, *Seed, soil and secreted hormones: potential interactions of breast cancer cells with their endocrine/paracrine microenvironment and implications for treatment with bisphosphonates.* Cancer Treat Rev, 2012. **38**(7): p. 877-89.
864. Domschke, C., et al., *Prognostic value of disseminated tumor cells in the bone marrow of patients with operable primary breast cancer: a long-term follow-up study.* Ann Surg Oncol, 2013. **20**(6): p. 1865-71.
865. Banys, M., et al., *Influence of zoledronic acid on disseminated tumor cells in bone marrow and survival: results of a prospective clinical trial.* BMC Cancer, 2013. **13**: p. 480.
866. Ben-Aharon, I., et al., *Bisphosphonates in the adjuvant setting of breast cancer therapy--effect on survival: a systematic review and meta-analysis.* PLoS One, 2013. **8**(8): p. e70044.
867. Coleman, R., et al., *Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials.* Lancet, 2015. **386**(10001): p. 1353-61.
868. Coleman, R., et al., *Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines.* Ann Oncol, 2014. **25 Suppl 3**: p. iii124-37.
869. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen-Konsultationsfassung, Langversion, 2016], AWMF Registernummer: 032-054OL, 2016.
870. Runowicz, C.D., et al., *American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline.* J Clin Oncol, 2016. **34**(6): p. 611-35.
871. Grunfeld, E., S. Dhesy-Thind, and M. Levine, *Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: follow-up after treatment for breast cancer (summary of the 2005 update).* Cmaj, 2005. **172**(10): p. 1319-20.
872. Hauner, D., et al., *The effect of overweight and nutrition on prognosis in breast cancer.* Dtsch Arztebl Int, 2011. **108**(47): p. 795-801.
873. Rijnsburger, A.J., et al., *BRCA1-associated breast cancers present differently from BRCA2-associated and familial cases: long-term follow-up of the Dutch MRISC Screening Study.* Journal of Clinical Oncology, 2010. **28**(36): p. 5265-73.
874. Voskuil, D.W., et al., *Maintenance of physical activity and body weight in relation to subsequent quality of life in postmenopausal breast cancer patients.* Ann Oncol, 2010. **21**(10): p. 2094-101.
875. Rock, C.L., et al., *Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors.* CA Cancer J Clin, 2012. **62**(4): p. 243-74.
876. Calle, E.E., et al., *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults.* N Engl J Med, 2003. **348**(17): p. 1625-38.
877. Ewertz, M., et al., *Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer.* J Clin Oncol, 2011. **29**(1): p. 25-31.

878. Friedenreich, C.M., et al., *Prospective cohort study of lifetime physical activity and breast cancer survival.* Int J Cancer, 2009. **124**(8): p. 1954-62.
879. Gralow, J.R., et al., *NCCN Task Force Report: Bone Health In Cancer Care.* J Natl Compr Canc Netw, 2013. **11 Suppl 3**: p. S1-50; quiz S51.
880. Underwood, J.M., et al., *Surveillance of demographic characteristics and health behaviors among adult cancer survivors--Behavioral Risk Factor Surveillance System, United States, 2009.* MMWR Surveill Summ, 2012. **61**(1): p. 1-23.
881. Ballard-Barbash, R., et al., *Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review.* J Natl Cancer Inst, 2012. **104**(11): p. 815-40.
882. Forbes, C.C., et al., *Prevalence and correlates of strength exercise among breast, prostate, and colorectal cancer survivors.* Oncol Nurs Forum, 2015. **42**(2): p. 118-27.
883. Cheema, B.S., et al., *Safety and efficacy of progressive resistance training in breast cancer: a systematic review and meta-analysis.* Breast Cancer Res Treat, 2014. **148**(2): p. 249-68.
884. Courneya, K.S., et al., *Subgroup effects in a randomised trial of different types and doses of exercise during breast cancer chemotherapy.* Br J Cancer, 2014. **111**(9): p. 1718-25.
885. Irwin, M.L., et al., *Randomized exercise trial of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer survivors.* J Clin Oncol, 2015. **33**(10): p. 1104-11.
886. Steindorf, K., et al., *Randomized, controlled trial of resistance training in breast cancer patients receiving adjuvant radiotherapy: results on cancer-related fatigue and quality of life.* Ann Oncol, 2014. **25**(11): p. 2237-43.
887. De Groef, A., et al., *Effectiveness of postoperative physical therapy for upper-limb impairments after breast cancer treatment: a systematic review.* Arch Phys Med Rehabil, 2015. **96**(6): p. 1140-53.
888. Loh, S.Y. and A.N. Musa, *Methods to improve rehabilitation of patients following breast cancer surgery: a review of systematic reviews.* Breast Cancer (Dove Med Press), 2015. **7**: p. 81-98.
889. Crew, K.D., et al., *Randomized, blinded, sham-controlled trial of acupuncture for the management of aromatase inhibitor-associated joint symptoms in women with early-stage breast cancer.* J Clin Oncol, 2010. **28**(7): p. 1154-60.
890. Mishra, S.I., et al., *Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors.* Cochrane Database Syst Rev, 2012(8): p. Cd007566.
891. Furmaniak, A.C., M. Menig, and M.H. Markes, *Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2016. **9**: p. Cd005001.
892. Meneses-Echavez, J.F., E. Gonzalez-Jimenez, and R. Ramirez-Velez, *Effects of supervised exercise on cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis.* BMC Cancer, 2015. **15**: p. 77.
893. Bower, J.E., et al., *Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation.* J Clin Oncol, 2014. **32**(17): p. 1840-50.
894. Carayol, M., et al., *Psychological effect of exercise in women with breast cancer receiving adjuvant therapy: what is the optimal dose needed?* Ann Oncol, 2013. **24**(2): p. 291-300.
895. Streckmann, F., et al., *Exercise program improves therapy-related side-effects and quality of life in lymphoma patients undergoing therapy.* Ann Oncol, 2014. **25**(2): p. 493-9.
896. Gollhofer, A., et al., *Motor control and injury prevention.* DEUTSCHE ZEITSCHRIFT FUR SPORTMEDIZIN, 2006. **57**(11-12): p. 266-270.
897. Steimann, M., C. Kerschgens, and J. Barth, *Rehabilitation bei chemotherapieinduzierter Polyneuropathie.* Der Onkologe, 2011. **17**(10): p. 940.
898. Khan, F. and B. Amatya, *Rehabilitation interventions in patients with acute demyelinating inflammatory polyneuropathy: a systematic review.* Eur J Phys Rehabil Med, 2012. **48**(3): p. 507-22.
899. McLeod, H.L., *Precision medicine to improve the risk and benefit of cancer care: genetic factors in vincristine-related neuropathy.* Jama, 2015. **313**(8): p. 803-4.
900. Keilani, M., et al., *Resistance exercise and secondary lymphedema in breast cancer survivors-a systematic review.* Support Care Cancer, 2016. **24**(4): p. 1907-16.
901. Nelson, N.L., *Breast Cancer-Related Lymphedema and Resistance Exercise: A Systematic Review.* J Strength Cond Res, 2016. **30**(9): p. 2656-65.
902. Bok, S.K., Y. Jeon, and P.S. Hwang, *Ultrasonographic Evaluation of the Effects of Progressive Resistive Exercise in Breast Cancer-Related Lymphedema.* Lymphat Res Biol, 2016. **14**(1): p. 18-24.
903. Letellier, M.E., et al., *Breast cancer-related lymphedema: a randomized controlled pilot and feasibility study.* Am J Phys Med Rehabil, 2014. **93**(9): p. 751-9; quiz 760-1.
904. Cormie, P., et al., *Neither heavy nor light load resistance exercise acutely exacerbates lymphedema in breast cancer survivor.* Integr Cancer Ther, 2013. **12**(5): p. 423-32.

905. Cormie, P., et al., *Is it safe and efficacious for women with lymphedema secondary to breast cancer to lift heavy weights during exercise: a randomised controlled trial.* J Cancer Surviv, 2013. **7**(3): p. 413-24.
906. Global, B.M.I.M.C., et al., *Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents.* Lancet, 2016. **388**(10046): p. 776-86.
907. Lauby-Secretan, B., et al., *Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group.* N Engl J Med, 2016. **375**(8): p. 794-8.
908. Arnold, M., et al., *Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study.* Lancet Oncol, 2015. **16**(1): p. 36-46.
909. Chan, D.S., et al., *Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies.* Ann Oncol, 2014. **25**(10): p. 1901-14.
910. Reeves, M.M., et al., *Weight loss intervention trials in women with breast cancer: a systematic review.* Obes Rev, 2014. **15**(9): p. 749-68.
911. Demark-Wahnefried, W., et al., *Quality of life outcomes from the Exercise and Nutrition Enhance Recovery and Good Health for You (ENERGY)-randomized weight loss trial among breast cancer survivors.* Breast Cancer Res Treat, 2015. **154**(2): p. 329-37.
912. Batsis, J.A., et al., *Weight Loss Interventions in Older Adults with Obesity: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials Since 2005.* J Am Geriatr Soc, 2017. **65**(2): p. 257-268.
913. Chlebowski, R.T., et al., *Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study.* J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(24): p. 1767-76.
914. Pierce, J.P., et al., *Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial.* Jama, 2007. **298**(3): p. 289-98.
915. Toledo, E., et al., *Mediterranean Diet and Invasive Breast Cancer Risk Among Women at High Cardiovascular Risk in the PREDIMED Trial: A Randomized Clinical Trial.* JAMA Intern Med, 2015. **175**(11): p. 1752-60.
916. Aune, D., et al., *Dietary fiber and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies.* Ann Oncol, 2012. **23**(6): p. 1394-402.
917. Guo, J., W. Wei, and L. Zhan, *Red and processed meat intake and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies.* Breast Cancer Res Treat, 2015. **151**(1): p. 191-8.
918. Dong, J.Y., et al., *Dairy consumption and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies.* Breast Cancer Res Treat, 2011. **127**(1): p. 23-31.
919. Oberritter, H., et al., *The DGE nutrition circle—Presentation and basis of the food-related recommendations from the German Nutrition Society (DGE).* Ernaehrungs Umschau international, 2013. **60**(2): p. 24-29.
920. Scoccianti, C., et al., *Female breast cancer and alcohol consumption: a review of the literature.* Am J Prev Med, 2014. **46**(3 Suppl 1): p. S16-25.
921. Force, U.P.S.T., *Obesity in adults: screening and management.* Rockville, MD: US Preventive Services Task Force, 2012.
922. Berube, S., et al., *Smoking at time of diagnosis and breast cancer-specific survival: new findings and systematic review with meta-analysis.* Breast Cancer Res, 2014. **16**(2): p. R42.
923. Nechuta, S., et al., *A pooled analysis of post-diagnosis lifestyle factors in association with late estrogen-receptor-positive breast cancer prognosis.* Int J Cancer, 2016. **138**(9): p. 2088-97.
924. Bruce, J., D.C. Carter, and J. Fraser, *Patterns of recurrent disease in breast cancer.* Lancet, 1970. **1**(7644): p. 433-5.
925. Kurtz, J.M., et al., *Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis.* Cancer, 1989. **63**(10): p. 1912-7.
926. Dunst, J., et al., *Prognostic significance of local recurrence in breast cancer after postmastectomy radiotherapy.* Strahlenther Onkol, 2001. **177**(10): p. 504-10.
927. Haffty, B.G., et al., *Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991. **21**(2): p. 293-8.
928. Karabali-Dalamaga, S., et al., *Natural history and prognosis of recurrent breast cancer.* Br Med J, 1978. **2**(6139): p. 730-3.
929. Halverson, K.J., et al., *Survival following locoregional recurrence of breast cancer: univariate and multivariate analysis.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992. **23**(2): p. 285-91.
930. Jobsen, J.J., J. van der Palen, and J.H. Meerwaldt, *The impact of age on local control in women with pT1 breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy.* Eur J Cancer, 2001. **37**(15): p. 1820-7.
931. Katz, A., et al., *The influence of pathologic tumor characteristics on locoregional recurrence rates following mastectomy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. **50**(3): p. 735-42.

932. van Tienhoven, G., et al., *Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group.* Eur J Cancer, 1999. **35**(1): p. 32-8.
933. *Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.* Lancet, 1998. **351**(9114): p. 1451-67.
934. Haylock, B.J., et al., *Locoregional first recurrence after mastectomy: prospective cohort studies with and without immediate chemotherapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **46**(2): p. 355-62.
935. Huang, E., et al., *Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences.* Cancer, 2002. **95**(10): p. 2059-67.
936. Newman, L.A., et al., *Presentation, treatment, and outcome of local recurrence afterskin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction.* Ann Surg Oncol, 1998. **5**(7): p. 620-6.
937. Taylor, M.E., et al., *Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. **31**(4): p. 753-64.
938. Schwaibold, F., et al., *The results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991. **21**(2): p. 299-310.
939. Moy, L., et al., *ACR Appropriateness Criteria stage I breast cancer: initial workup and surveillance for local recurrence and distant metastases in asymptomatic women.* J Am Coll Radiol, 2014. **11**(12 Pt A): p. 1160-8.
940. Shah, C., et al., *The Role of MRI in the Follow-up of Women Undergoing Breast-conserving Therapy.* Am J Clin Oncol, 2016. **39**(3): p. 314-9.
941. Moossdorff, M., et al., *Maastricht Delphi consensus on event definitions for classification of recurrence in breast cancer research.* J Natl Cancer Inst, 2014. **106**(12).
942. Witteveen, A., et al., *Survival after locoregional recurrence or second primary breast cancer: impact of the disease-free interval.* PloS one, 2015. **10**(4): p. e0120832.
943. Houssami, N., et al., *Early detection of second breast cancers improves prognosis in breast cancer survivors.* Annals of oncology, 2009. **20**(9): p. 1505-1510.
944. Lu, W.L., et al., *Impact on survival of early detection of isolated breast recurrences after the primary treatment for breast cancer: a meta-analysis.* Breast Cancer Res Treat, 2009. **114**(3): p. 403-12.
945. Houssami, N., et al., *Accuracy and outcomes of screening mammography in women with a personal history of early-stage breast cancer.* Jama, 2011. **305**(8): p. 790-9.
946. Robertson, C., et al., *Surveillance mammography for detecting ipsilateral breast tumour recurrence and metachronous contralateral breast cancer: a systematic review.* Eur Radiol, 2011. **21**(12): p. 2484-91.
947. Robertson, C., et al., *The clinical effectiveness and cost-effectiveness of different surveillance mammography regimens after the treatment for primary breast cancer: systematic reviews registry database analyses and economic evaluation.* Health Technol Assess, 2011. **15**(34): p. v-vi, 1-322.
948. Hölzel, D., et al., *Modell zur primären und sekundären Metastasierung beim Mammakarzinom und dessen klinische Bedeutung.* Strahlentherapie und Onkologie, 2001. **177**(1): p. 10-24.
949. Veronesi, U., et al., *Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events.* Journal of the National Cancer Institute, 1995. **87**(1): p. 19-27.
950. Deutsch, M., *Repeat high-dose external beam irradiation for in-breast tumor recurrence after previous lumpectomy and whole breast irradiation.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **53**(3): p. 687-91.
951. Haffty, B.G., et al., *Ipsilateral breast tumor recurrence as a predictor of distant disease: implications for systemic therapy at the time of local relapse.* J Clin Oncol, 1996. **14**(1): p. 52-7.
952. Kurtz, J.M., et al., *Is breast conservation after local recurrence feasible?* Eur J Cancer, 1991. **27**(3): p. 240-4.
953. Whelan, T., et al., *Ipsilateral breast tumor recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality: results from a randomized trial. Investigators of the Ontario Clinical Oncology Group.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994. **30**(1): p. 11-6.
954. Alpert, T.E., et al., *Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **63**(3): p. 845-51.
955. van der Sangen, M.J., et al., *The prognosis of patients with local recurrence more than five years after breast conservation therapy for invasive breast carcinoma.* Eur J Surg Oncol, 2006. **32**(1): p. 34-8.

956. Maulard, C., et al., *Use of perioperative or split-course interstitial brachytherapy techniques for salvage irradiation of isolated local recurrences after conservative management of breast cancer.* Am J Clin Oncol, 1995. **18**(4): p. 348-52.
957. Newman, L.A. and H.M. Kuerer, *Advances in breast conservation therapy.* J Clin Oncol, 2005. **23**(8): p. 1685-97.
958. Resch, A., et al., *Locally recurrent breast cancer: pulse dose rate brachytherapy for repeat irradiation following lumpectomy-- a second chance to preserve the breast.* Radiology, 2002. **225**(3): p. 713-8.
959. Engel, J., et al., *Determinants and prognoses of locoregional and distant progression in breast cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **55**(5): p. 1186-95.
960. Perez, C.A., et al., *Breast: Stage T1 and T2 tumors.* Principles and practice of radiation oncology, 1992. **4**: p. 1331-1501.
961. Feigenberg, S.J., et al., *Postmastectomy radiotherapy: patterns of recurrence and long-term disease control using electrons.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **56**(3): p. 716-25.
962. Moran, M.S. and B.G. Haffty, *Local-regional breast cancer recurrence: prognostic groups based on patterns of failure.* Breast J, 2002. **8**(2): p. 81-7.
963. Schmoor, C., et al., *Role of isolated locoregional recurrence of breast cancer: results of four prospective studies.* J Clin Oncol, 2000. **18**(8): p. 1696-708.
964. Wapnir, I.L., et al., *Progress on BIG 1-02/IBCSG 27-02/NSABP B-37, a prospective randomized trial evaluating chemotherapy after local therapy for isolated locoregional recurrences of breast cancer.* Ann Surg Oncol, 2008. **15**(11): p. 3227-31.
965. Borner, M., et al., *First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. Swiss Group for Clinical Cancer Research.* J Clin Oncol, 1994. **12**(10): p. 2071-7.
966. Voduc, K.D., et al., *Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse.* J Clin Oncol, 2010. **28**(10): p. 1684-91.
967. Metzger-Filho, O., et al., *Patterns of Recurrence and outcome according to breast cancer subtypes in lymph node-negative disease: results from international breast cancer study group trials VIII and IX.* J Clin Oncol, 2013. **31**(25): p. 3083-90.
968. Buchanan, C.L., et al., *Locoregional recurrence after mastectomy: incidence and outcomes.* J Am Coll Surg, 2006. **203**(4): p. 469-74.
969. van der Pol, C.C., et al., *Prognostic factors in 77 curative chest wall resections for isolated breast cancer recurrence.* Ann Surg Oncol, 2009. **16**(12): p. 3414-21.
970. Aberizk, W.J., et al., *The use of radiotherapy for treatment of isolated locoregional recurrence of breast carcinoma after mastectomy.* Cancer, 1986. **58**(6): p. 1214-8.
971. van Dongen, J.A., et al., *Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer.* Eur J Cancer, 1992. **28a**(4-5): p. 801-5.
972. Rapiti, E., et al., *Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis.* J Clin Oncol, 2006. **24**(18): p. 2743-9.
973. Andersson, Y., et al., *Axillary recurrence rate 5 years after negative sentinel node biopsy for breast cancer.* Br J Surg, 2012. **99**(2): p. 226-31.
974. Newman, L.A., et al., *Presentation, management and outcome of axillary recurrence from breast cancer.* Am J Surg, 2000. **180**(4): p. 252-6.
975. Feyerabend, T., et al., *Local hyperthermia, radiation, and chemotherapy in recurrent breast cancer is feasible and effective except for inflammatory disease.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. **49**(5): p. 1317-25.
976. Sherar, M., et al., *Relationship between thermal dose and outcome in thermoradiotherapy treatments for superficial recurrences of breast cancer: data from a phase III trial.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997. **39**(2): p. 371-80.
977. van der Zee, J., et al., *Reirradiation combined with hyperthermia in recurrent breast cancer results in a worthwhile local palliation.* Br J Cancer, 1999. **79**(3-4): p. 483-90.
978. Vernon, C.C., et al., *Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. **35**(4): p. 731-44.
979. Waeber, M., et al., *Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation.* Ann Oncol, 2003. **14**(8): p. 1215-21.

980. Yarbro, J.W., et al., *American Joint Committee on Cancer prognostic factors consensus conference.* Cancer, 1999. **86**(11): p. 2436-46.
981. Aebi, S., et al., *Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial.* Lancet Oncol, 2014. **15**(2): p. 156-63.
982. Cardoso, F., et al., *Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol, 2012. **23 Suppl 7**: p. vii11-9.
983. McCormick, B., *Counterpoint: Hyperthermia with radiation therapy for chest wall recurrences.* J Natl Compr Canc Netw, 2007. **5**(3): p. 345-8.
984. Nederland., N.B.O., *Richtlijn Mammacarcinoom (Niederländische Leitlinie).* 2011.
985. Fossati, R., et al., *Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women.* J Clin Oncol, 1998. **16**(10): p. 3439-60.
986. Stockler, M., et al., *The management of advanced breast cancer: systemic reviews of randomised controlled trials regarding the use of cytotoxic chemotherapy and endocrine therapy.* Woolloomooloo, NHMRC National Breast Cancer Centre, 1997.
987. Stockler, M., et al., *Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer.* Cancer Treat Rev, 2000. **26**(3): p. 151-68.
988. Rugo, H.S., et al., *Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline.* J Clin Oncol, 2016. **34**(25): p. 3069-103.
989. *Cancer Australia. Recommendations for the management of early breast cancer in women with an identified BRCA1 or BRCA2 gene mutation or at high risk of a gene mutation*. 2014 Available from: http://guidelines.canceraustralia.gov.au/guidelines/guideline_17.pdf.
990. Partridge, A.H., et al., *Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline.* J Clin Oncol, 2014. **32**(29): p. 3307-29.
991. Wilcken, N., J. Hornbuckle, and D. Ghersi, *Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2003(2): p. Cd002747.
992. De Laurentiis, M., et al., *A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer.* Clin Cancer Res, 2005. **11**(13): p. 4741-8.
993. Gibson, L., et al., *Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women.* Cochrane Database Syst Rev, 2009(4): p. Cd003370.
994. Ferretti, G., et al., *Second- and third-generation aromatase inhibitors as first-line endocrine therapy in postmenopausal metastatic breast cancer patients: a pooled analysis of the randomised trials.* Br J Cancer, 2006. **94**(12): p. 1789-96.
995. Nabholtz, J.M., et al., *Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group.* J Clin Oncol, 2000. **18**(22): p. 3758-67.
996. Thurlimann, B., et al., *Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women.* Eur J Cancer, 2003. **39**(16): p. 2310-7.
997. Bonneterre, J., et al., *Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma.* Cancer, 2001. **92**(9): p. 2247-58.
998. Buzdar, A., et al., *Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate.* J Clin Oncol, 2001. **19**(14): p. 3357-66.
999. Mouridsen, H., et al., *Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group.* J Clin Oncol, 2003. **21**(11): p. 2101-9.
1000. Kaufmann, M., et al., *Exemestane improves survival compared with megoestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer who have failed on tamoxifen. results Of a double-blind randomised phase III trial.* Eur J Cancer, 2000. **36 Suppl 4**: p. S86-7.
1001. Paridaens, R., et al., *Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer.* Ann Oncol, 2003. **14**(9): p. 1391-8.
1002. Mauri, D., et al., *Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis.* J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(18): p. 1285-91.
1003. Carrick, S., et al., *Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2005(2): p. Cd003372.

1004. Sledge, G.W., Jr., et al., *Comparison of chemotherapy with chemohormonal therapy as first-line therapy for metastatic, hormone-sensitive breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study.* J Clin Oncol, 2000. **18**(2): p. 262-6.
1005. Klijn, J.G., et al., *Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials.* J Clin Oncol, 2001. **19**(2): p. 343-53.
1006. (NBOCC)., N.B.a.O.C.C., *Recommendations for use of Chemotherapy for the treatment of advanced breast cancer.* 2010, Surry Hills.
1007. Taylor, C.W., et al., *Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study.* J Clin Oncol, 1998. **16**(3): p. 994-9.
1008. Loibl, S., et al., *Palbociclib (PAL) in combination with fulvestrant (F) in pre-/peri-menopausal (PreM) women with metastatic breast cancer (MBC) and prior progression on endocrine therapy–results from Paloma-3.* J Clin Oncol, 2016. **34**(suppl): p. abstr 524.
1009. Klijn, J.G., et al., *Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study.* J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(11): p. 903-11.
1010. Jonat, W., et al., *A randomised study to compare the effect of the luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue goserelin with or without tamoxifen in pre- and perimenopausal patients with advanced breast cancer.* Eur J Cancer, 1995. **31a**(2): p. 137-42.
1011. Boccardo, F., et al., *Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study.* Ann Oncol, 1994. **5**(4): p. 337-42.
1012. Forward, D.P., et al., *Clinical and endocrine data for goserelin plus anastrozole as second-line endocrine therapy for premenopausal advanced breast cancer.* Br J Cancer, 2004. **90**(3): p. 590-4.
1013. Bartsch, R., et al., *Ovarian function suppression and fulvestrant as endocrine therapy in premenopausal women with metastatic breast cancer.* Eur J Cancer, 2012. **48**(13): p. 1932-8.
1014. Ellis, M., D. Hayes, and M. Lippman, *Treatment of metastatic breast cancer.* Cancer, 2000. **2000**: p. 749-797.
1015. Hayes, D.F., I.C. Henderson, and C.L. Shapiro, *Treatment of metastatic breast cancer: present and future prospects.* Semin Oncol, 1995. **22**(2 Suppl 5): p. 5-19; discussion 19-21.
1016. Mouridsen, H., et al., *Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group.* J Clin Oncol, 2001. **19**(10): p. 2596-606.
1017. Mouridsen, H., et al., *First-line therapy with letrozole (femara®) for advanced breast cancer prolongs time to worsening of Karnofsky Performance Status compared with tamoxifen.* Breast Cancer Research and Treatment, 2001. **69**(3): p. 291.
1018. Sledge, G.W., Jr., et al., *MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy.* J Clin Oncol, 2017. **35**(25): p. 2875-2884.
1019. Goetz, M.P., et al., *MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer.* J Clin Oncol, 2017: p. Jco2017756155.
1020. Gershanovich, M., et al., *Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. Letrozole International Trial Group (AR/BC3).* Ann Oncol, 1998. **9**(6): p. 639-45.
1021. Robertson, J.F., et al., *Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials.* Cancer, 2003. **98**(2): p. 229-38.
1022. Finn, R.S., et al., *The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study.* Lancet Oncol, 2015. **16**(1): p. 25-35.
1023. Cristofanilli, M., et al., *Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial.* Lancet Oncol, 2016. **17**(4): p. 425-39.
1024. Harbeck, N., et al., *Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial.* Ann Oncol, 2016. **27**(6): p. 1047-54.
1025. Bell, T., et al., *Impact of palbociclib plus letrozole on pain severity and pain interference with daily activities in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-*

negative advanced breast cancer as first-line treatment. Curr Med Res Opin, 2016. **32**(5): p. 959-65.
1026. Finn, R.S., et al., *Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18.* Breast Cancer Res, 2016. **18**(1): p. 67.
1027. Finn, R.S., et al., *Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer.* N Engl J Med, 2016. **375**(20): p. 1925-1936.
1028. Verma, S., et al., *Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3).* Oncologist, 2016. **21**(10): p. 1165-1175.
1029. Hortobagyi, G.N., et al., *Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer.* N Engl J Med, 2016. **375**(18): p. 1738-1748.
1030. Baselga, J., et al., *Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer.* N Engl J Med, 2012. **366**(6): p. 520-9.
1031. Piccart, M., et al., *Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2dagger.* Ann Oncol, 2014. **25**(12): p. 2357-62.
1032. Dear, R.F., et al., *Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2013(12): p. Cd008792.
1033. Sledge, G.W., et al., *Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193).* J Clin Oncol, 2003. **21**(4): p. 588-92.
1034. Miller, K., et al., *Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer.* N Engl J Med, 2007. **357**(26): p. 2666-76.
1035. Gray, R., et al., *Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer.* J Clin Oncol, 2009. **27**(30): p. 4966-72.
1036. Robert, N.J., et al., *RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2–negative, locally recurrent or metastatic breast cancer.* Journal of Clinical Oncology, 2011. **29**(10): p. 1252-1260.
1037. Welt, A., et al., *Capecitabine and bevacizumab with or without vinorelbine in first-line treatment of HER2/neu-negative metastatic or locally advanced breast cancer: final efficacy and safety data of the randomised, open-label superiority phase 3 CARIN trial.* Breast Cancer Res Treat, 2016. **156**(1): p. 97-107.
1038. Lang, I., et al., *Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: interim efficacy results of the randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 TURANDOT trial.* Lancet Oncol, 2013. **14**(2): p. 125-33.
1039. Zielinski, C., et al., *Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer (TURANDOT): primary endpoint results of a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2016. **17**(9): p. 1230-9.
1040. Ghersi, D., et al., *Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2015(6): p. Cd003366.
1041. Nabholtz, J.M., et al., *Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial.* J Clin Oncol, 2003. **21**(6): p. 968-75.
1042. Chan, S., et al., *Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer.* Ann Oncol, 2004. **15**(10): p. 1527-34.
1043. Luck, H.J., et al., *Capecitabine plus paclitaxel versus epirubicin plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer: efficacy and safety results of a randomized, phase III trial by the AGO Breast Cancer Study Group.* Breast Cancer Res Treat, 2013. **139**(3): p. 779-87.
1044. Hu, X.C., et al., *Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBCSG006): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2015. **16**(4): p. 436-46.
1045. Harvey, V., et al., *Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer.* J Clin Oncol, 2006. **24**(31): p. 4963-70.
1046. Chan, S., et al., *Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer.* J Clin Oncol, 1999. **17**(8): p. 2341-54.
1047. Rivera, E., et al., *Phase 3 study comparing the use of docetaxel on an every-3-week versus weekly schedule in the treatment of metastatic breast cancer.* Cancer, 2008. **112**(7): p. 1455-61.

1048. Malinovszky, K., et al., *TEXAS (Taxotere EXperience with Anthracyclines Study) trial: mature results of activity/toxicity of docetaxel given with anthracyclines in a community setting, as first line therapy for MBC.* Cancer Chemother Pharmacol, 2007. **59**(3): p. 413-8.
1049. Langley, R.E., et al., *Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom National Cancer Research Institute trial AB01.* J Clin Oncol, 2005. **23**(33): p. 8322-30.
1050. Cortes, J., et al., *Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study.* Lancet, 2011. **377**(9769): p. 914-23.
1051. Kaufman, P.A., et al., *Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane.* J Clin Oncol, 2015. **33**(6): p. 594-601.
1052. Beck, J.T., et al., *Everolimus plus exemestane as first-line therapy in HR(+), HER2(-) advanced breast cancer in BOLERO-2.* Breast Cancer Res Treat, 2014. **143**(3): p. 459-67.
1053. Di Leo, A., et al., *Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer.* J Clin Oncol, 2010. **28**(30): p. 4594-600.
1054. Di Leo, A., et al., *Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial.* J Natl Cancer Inst, 2014. **106**(1): p. djt337.
1055. Yardley, D.A., et al., *A phase II trial of gemcitabine/carboplatin with or without trastuzumab in the first-line treatment of patients with metastatic breast cancer.* Clin Breast Cancer, 2008. **8**(5): p. 425-31.
1056. Geyer, C.E., et al., *Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer.* N Engl J Med, 2006. **355**(26): p. 2733-43.
1057. Yardley, D.A., et al., *Erratum to: 'Phase II/III weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine or carboplatin versus gemcitabine/carboplatin as first-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer (the tnAcity study): study protocol for a randomized controlled trial.* Trials, 2016. **17**: p. 63.
1058. Hamilton, E., et al., *Nab-paclitaxel/bevacizumab/carboplatin chemotherapy in first-line triple negative metastatic breast cancer.* Clin Breast Cancer, 2013. **13**(6): p. 416-20.
1059. Mirtsching, B., et al., *A phase II study of weekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel with or without trastuzumab in metastatic breast cancer.* Clin Breast Cancer, 2011. **11**(2): p. 121-8.
1060. Blum, J.L., et al., *Phase II study of weekly albumin-bound paclitaxel for patients with metastatic breast cancer heavily pretreated with taxanes.* Clin Breast Cancer, 2007. **7**(11): p. 850-6.
1061. Brodowicz, T., et al., *Selecting first-line bevacizumab-containing therapy for advanced breast cancer: TURANDOT risk factor analyses.* Br J Cancer, 2014. **111**(11): p. 2051-7.
1062. Lang, I., et al., *Safety results from a phase III study (TURANDOT trial by CECOG) of first-line bevacizumab in combination with capecitabine or paclitaxel for HER-2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer.* Eur J Cancer, 2012. **48**(17): p. 3140-9.
1063. Albain, K.S., et al., *Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment.* J Clin Oncol, 2008. **26**(24): p. 3950-7.
1064. Turner, N.C., et al., *Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer.* N Engl J Med, 2015. **373**(3): p. 209-19.
1065. Baselga, J., et al., *Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer.* N Engl J Med, 2012. **366**(2): p. 109-19.
1066. Andersson, M., et al., *Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study.* J Clin Oncol, 2011. **29**(3): p. 264-71.
1067. Huober, J., et al., *Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - results of the eLEcTRA trial.* Breast, 2012. **21**(1): p. 27-33.
1068. Verma, S., et al., *Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer.* N Engl J Med, 2012. **367**(19): p. 1783-91.
1069. Krop, I.E., et al., *Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2014. **15**(7): p. 689-99.
1070. Mross, K., et al., *Tumor growth control by oral trofosfamide in patients with metastatic breast cancer.* Oncology Research and Treatment, 1998. **21**(1): p. 52-56.

1071. Zelek, L., et al., *Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma.* Cancer, 2001. **92**(9): p. 2267-72.
1072. Weber, B.L., et al., *Intravenous vinorelbine as first-line and second-line therapy in advanced breast cancer.* J Clin Oncol, 1995. **13**(11): p. 2722-30.
1073. Martin, M., et al., *Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial.* Lancet Oncol, 2007. **8**(3): p. 219-25.
1074. Addeo, R., et al., *Low-dose metronomic oral administration of vinorelbine in the first-line treatment of elderly patients with metastatic breast cancer.* Clin Breast Cancer, 2010. **10**(4): p. 301-6.
1075. Giordano, S.H., et al., *Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline.* J Clin Oncol, 2014. **32**(19): p. 2078-99.
1076. Balduzzi, S., et al., *Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2014(6): p. Cd006242.
1077. Cardoso, F., et al., *3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3).* Ann Oncol, 2016.
1078. Heindel, W., et al., *The diagnostic imaging of bone metastases.* Deutsches Ärzteblatt International, 2014. **111**(44): p. 741.
1079. Chow, E., et al., *Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases.* Clinical oncology, 2012. **24**(2): p. 112-124.
1080. Chow, E., et al., *Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial.* The Lancet Oncology, 2014. **15**(2): p. 164-171.
1081. Lutz, S., et al., *Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline.* International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2011. **79**(4): p. 965-976.
1082. Roque, I.F.M., et al., *Radioisotopes for metastatic bone pain.* Cochrane Database Syst Rev, 2011(7): p. Cd003347.
1083. Patchell, R.A., et al., *Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial.* Lancet, 2005. **366**(9486): p. 643-8.
1084. Leithner, A., W. Maurer-Ertl, and R. Windhager, *Biopsy of bone and soft tissue tumours: hints and hazards.* Treatment of bone and soft tissue sarcomas, 2009: p. 3-10.
1085. Berenson, J., et al., *Balloon kyphoplasty versus non-surgical fracture management for treatment of painful vertebral body compression fractures in patients with cancer: a multicentre, randomised controlled trial.* Lancet Oncol, 2011. **12**(3): p. 225-35.
1086. Eck, J.C., et al., *Comparison of vertebroplasty and balloon kyphoplasty for treatment of vertebral compression fractures: a meta-analysis of the literature.* Spine J, 2008. **8**(3): p. 488-97.
1087. Wong, M.H., M.R. Stockler, and N. Pavlakis, *Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer.* The Cochrane Library, 2012.
1088. Lipton, A., et al., *Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials.* Eur J Cancer, 2012. **48**(16): p. 3082-92.
1089. Ibrahim, M., et al., *Should de-escalation of bone-targeting agents be standard of care for patients with bone metastases from breast cancer? A systematic review and meta-analysis.* Annals of Oncology, 2015. **26**(11): p. 2205-2213.
1090. Stopeck, A.T., et al., *Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study.* J Clin Oncol, 2010. **28**(35): p. 5132-9.
1091. Grötz, K., J. Piesold, and B. Al-Nawas, *Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen.* AWMF online, 2012. **4**: p. 2012.
1092. Kalkanis, S.N., et al., *The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline.* J Neurooncol, 2010. **96**(1): p. 33-43.
1093. Patchell, R.A., et al., *A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain.* N Engl J Med, 1990. **322**(8): p. 494-500.
1094. Vecht, C.J., et al., *Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery.* Annals of neurology, 1993. **33**(6): p. 583-590.
1095. Patchell, R.A., et al., *Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial.* Jama, 1998. **280**(17): p. 1485-9.

1096. Kondziolka, D., et al., *Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. **45**(2): p. 427-34.
1097. Andrews, D.W., et al., *Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial.* Lancet, 2004. **363**(9422): p. 1665-72.
1098. Aoyama, H., et al., *Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial.* Jama, 2006. **295**(21): p. 2483-91.
1099. Chang, E.L., et al., *Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial.* The lancet oncology, 2009. **10**(11): p. 1037-1044.
1100. Kocher, M., et al., *Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study.* J Clin Oncol, 2011. **29**(2): p. 134-41.
1101. Brown, P.D., et al., *Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial.* Jama, 2016. **316**(4): p. 401-9.
1102. Lin, N.U., J.R. Bellon, and E.P. Winer, *CNS metastases in breast cancer.* J Clin Oncol, 2004. **22**(17): p. 3608-17.
1103. Leone, J.P. and B.A. Leone, *Breast cancer brain metastases: the last frontier.* Exp Hematol Oncol, 2015. **4**: p. 33.
1104. Aversa, C., et al., *Metastatic breast cancer subtypes and central nervous system metastases.* Breast, 2014. **23**(5): p. 623-8.
1105. Gaspar, L.E., et al., *Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases.* International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2000. **47**(4): p. 1001-1006.
1106. Sperduto, P.W., et al., *Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases.* J Clin Oncol, 2012. **30**(4): p. 419-25.
1107. Mintz, A.H., et al., *A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis.* Cancer, 1996. **78**(7): p. 1470-6.
1108. Rades, D., et al., *Surgical resection followed by whole brain radiotherapy versus whole brain radiotherapy alone for single brain metastasis.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **70**(5): p. 1319-24.
1109. Yamamoto, M., et al., *Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study.* The Lancet Oncology, 2014. **15**(4): p. 387-395.
1110. Mehta, M.P., et al., *The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline.* J Neurooncol, 2010. **96**(1): p. 71-83.
1111. Soffietti, R., et al., *Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO).* Neuro Oncol, 2017. **19**(2): p. 162-174.
1112. Le Rhun, E., et al., *EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with leptomeningeal metastasis from solid tumours.* Ann Oncol, 2017. **28**(suppl_4): p. iv84-iv99.
1113. Scott, B.J., N.A. Oberheim-Bush, and S. Kesari, *Leptomeningeal metastasis in breast cancer - a systematic review.* Oncotarget, 2016. **7**(4): p. 3740-7.
1114. Boogerd, W., et al., *The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastasis in breast cancer: a randomised study.* European Journal of Cancer, 2004. **40**(18): p. 2726-2733.
1115. Jones, J., et al., *Lapatinib for the treatment of HER2-overexpressing breast cancer.* Health technology assessment (Winchester, England), 2009. **13**: p. 1-6.
1116. Lin, N.U., et al., *Randomized phase II study of lapatinib plus capecitabine or lapatinib plus topotecan for patients with HER2-positive breast cancer brain metastases.* J Neurooncol, 2011. **105**(3): p. 613-20.
1117. Kaplan, M.A., et al., *Clinical outcomes in patients who received lapatinib plus capecitabine combination therapy for HER2-positive breast cancer with brain metastasis and a comparison of survival with those who received trastuzumab-based therapy: a study by the Anatolian Society of Medical Oncology.* Breast Cancer, 2014. **21**(6): p. 677-83.

1118. Bachelot, T., et al., *Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study.* Lancet Oncol, 2013. **14**(1): p. 64-71.
1119. Pivot, X., et al., *CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer.* J Clin Oncol, 2015. **33**(14): p. 1564-73.
1120. Krop, I.E., et al., *Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA.* Ann Oncol, 2015. **26**(1): p. 113-9.
1121. Larsen, P.B., I. Kumler, and D.L. Nielsen, *A systematic review of trastuzumab and lapatinib in the treatment of women with brain metastases from HER2-positive breast cancer.* Cancer Treat Rev, 2013. **39**(7): p. 720-7.
1122. Witzel, I., et al., *Breast cancer brain metastases: biology and new clinical perspectives.* Breast Cancer Res, 2016. **18**(1): p. 8.
1123. Li, X.P., et al., *Treatment for liver metastases from breast cancer: results and prognostic factors.* World J Gastroenterol, 2005. **11**(24): p. 3782-7.
1124. Mariani, P., et al., *Liver metastases from breast cancer: Surgical resection or not? A case-matched control study in highly selected patients.* European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2013. **39**(12): p. 1377-1383.
1125. Tasci, Y., et al., *A comparison of laparoscopic radiofrequency ablation versus systemic therapy alone in the treatment of breast cancer metastasis to the liver.* HPB (Oxford), 2013. **15**(10): p. 789-93.
1126. Fairhurst, K., et al., *The safety and effectiveness of liver resection for breast cancer liver metastases: A systematic review.* Breast, 2016. **30**: p. 175-184.
1127. Sadot, E., et al., *Hepatic Resection or Ablation for Isolated Breast Cancer Liver Metastasis: A Case-control Study With Comparison to Medically Treated Patients.* Ann Surg, 2016. **264**(1): p. 147-54.
1128. Ruiz, A., et al., *Predictive Profile-Nomogram for Liver Resection for Breast Cancer Metastases: An Aggressive Approach with Promising Results.* Ann Surg Oncol, 2017. **24**(2): p. 535-545.
1129. Ruiz, A., et al., *Repeat Hepatectomy for Breast Cancer Liver Metastases.* Ann Surg Oncol, 2015. **22 Suppl 3**: p. S1057-66.
1130. Zhou, J.H., et al., *Residual tumor thickness at the tumor-normal tissue interface predicts the recurrence-free survival in patients with liver metastasis of breast cancer.* Ann Diagn Pathol, 2014. **18**(5): p. 266-70.
1131. Polistina, F., et al., *Aggressive treatment for hepatic metastases from breast cancer: results from a single center.* World J Surg, 2013. **37**(6): p. 1322-32.
1132. van Walsum, G.A., et al., *Resection of liver metastases in patients with breast cancer: survival and prognostic factors.* Eur J Surg Oncol, 2012. **38**(10): p. 910-7.
1133. Abbott, D.E., et al., *Resection of liver metastases from breast cancer: estrogen receptor status and response to chemotherapy before metastasectomy define outcome.* Surgery, 2012. **151**(5): p. 710-6.
1134. Spolverato, G., et al., *Liver Resection for Breast Cancer Liver Metastases: A Cost-utility Analysis.* Ann Surg, 2016.
1135. Wang, M., et al., *Transarterial chemoembolisation for breast cancer with liver metastasis: A systematic review.* Breast, 2017. **36**: p. 25-30.
1136. Gordon, A.C., et al., *Yttrium-90 radioembolization stops progression of targeted breast cancer liver metastases after failed chemotherapy.* J Vasc Interv Radiol, 2014. **25**(10): p. 1523-32, 1532.e1-2.
1137. Caralt, M., et al., *Hepatic resection for liver metastases as part of the "oncosurgical" treatment of metastatic breast cancer.* Ann Surg Oncol, 2008. **15**(10): p. 2804-10.
1138. Chua, T.C., et al., *Hepatic resection for metastatic breast cancer: a systematic review.* Eur J Cancer, 2011. **47**(15): p. 2282-90.
1139. Groeschl, R.T., et al., *Hepatectomy for noncolorectal non-neuroendocrine metastatic cancer: a multi-institutional analysis.* Journal of the American College of Surgeons, 2012. **214**(5): p. 769-777.
1140. Hoffmann, K., et al., *Liver resection for multimodal treatment of breast cancer metastases: identification of prognostic factors.* Annals of surgical oncology, 2010. **17**(6): p. 1546-1554.
1141. Fan, J., et al., *Prognostic factors for resection of isolated pulmonary metastases in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis.* J Thorac Dis, 2015. **7**(8): p. 1441-51.
1142. Meimarakis, G., et al., *Prolonged overall survival after pulmonary metastasectomy in patients with breast cancer.* Ann Thorac Surg, 2013. **95**(4): p. 1170-80.

1143. Kycler, W. and P. Laski, *Surgical approach to pulmonary metastases from breast cancer.* Breast J, 2012. **18**(1): p. 52-7.
1144. García-Yuste, M., S. Cassivi, and C. Paleru, *Pulmonary metastasectomy in breast cancer.* Journal of Thoracic Oncology, 2010. **5**(6): p. S170-S171.
1145. Yhim, H.Y., et al., *Prognostic factors for recurrent breast cancer patients with an isolated, limited number of lung metastases and implications for pulmonary metastasectomy.* Cancer, 2010. **116**(12): p. 2890-901.
1146. Clive, A.O., et al., *Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis.* Cochrane Database Syst Rev, 2016(5): p. Cd010529.
1147. Leonard, R., et al., *Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of 6% miltefosine solution, a topical chemotherapy in cutaneous metastases from breast cancer.* J Clin Oncol, 2001. **19**(21): p. 4150-9.
1148. Spratt, D.E., et al., *Efficacy of skin-directed therapy for cutaneous metastases from advanced cancer: a meta-analysis.* J Clin Oncol, 2014. **32**(28): p. 3144-55.
1149. Adderley, U.J. and I.G. Holt, *Topical agents and dressings for fungating wounds.* Cochrane Database Syst Rev, 2014(5): p. Cd003948.
1150. Cabula, C., et al., *Electrochemotherapy in the Treatment of Cutaneous Metastases from Breast Cancer: A Multicenter Cohort Analysis.* Ann Surg Oncol, 2015. **22 Suppl 3**: p. S442-50.
1151. Campana, L.G., et al., *Bleomycin electrochemotherapy in elderly metastatic breast cancer patients: clinical outcome and management considerations.* J Cancer Res Clin Oncol, 2014. **140**(9): p. 1557-65.
1152. Matthiessen, L.W., et al., *Electrochemotherapy for large cutaneous recurrence of breast cancer: a phase II clinical trial.* Acta Oncol, 2012. **51**(6): p. 713-21.
1153. Jarvis, V., *The range and role of palliative interventions for locally advanced breast cancer.* Current opinion in supportive and palliative care, 2014. **8**(1): p. 70-76.
1154. Lund-Nielsen, B., et al., *The effect of honey-coated bandages compared with silver-coated bandages on treatment of malignant wounds-a randomized study.* Wound Repair Regen, 2011. **19**(6): p. 664-70.
1155. Jull, A.B., et al., *Honey as a topical treatment for wounds.* The Cochrane Library, 2015.
1156. Tryfonidis, K., et al., *Management of locally advanced breast cancer-perspectives and future directions.* Nat Rev Clin Oncol, 2015. **12**(3): p. 147-62.
1157. Radbruch, L. and S. Payne, *White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 2.* European journal of palliative care, 2010. **17**(1): p. 22-33.
1158. Smith, T.J., et al., *American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care.* J Clin Oncol, 2012. **30**(8): p. 880-7.
1159. Radbruch, L. and S. Payne, *White paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 1.* European journal of palliative care, 2009. **16**(6): p. 278-289.
1160. Douglas, C., et al., *Symptom management for the adult patient dying with advanced chronic kidney disease: a review of the literature and development of evidence-based guidelines by a United Kingdom Expert Consensus Group.* Palliat Med, 2009. **23**(2): p. 103-10.
1161. Griffin, J.P., et al., *Palliative care consultation, quality-of-life measurements, and bereavement for end-of-life care in patients with lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition).* Chest, 2007. **132**(3 Suppl): p. 404s-422s.
1162. in *Cancer Control: Knowledge into Action: WHO Guide for Effective Programmes: Module 5: Palliative Care.* 2007, World Health Organization Copyright (c) World Health Organization 2007.: Geneva.
1163. Supportive, I., *Palliative Care for Adults with Cancer NICE London http://www. nice. org. uk.* 2004, CSGSP.
1164. *NIH State-of-the-Science Conference Statement on improving end-of-life care.* NIH Consens State Sci Statements, 2004. **21**(3): p. 1-26.
1165. Peppercorn, J.M., et al., *American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer.* J Clin Oncol, 2011. **29**(6): p. 755-60.
1166. Levy, M.H., et al., *Palliative care.* J Natl Compr Canc Netw, 2012. **10**(10): p. 1284-309.
1167. (WHO)., W.H.O., *Palliative care.* 2007, Geneva.
1168. Improvement., I.f.C.S., *Health care guidelines: palliative care.* 3rd ed. 2009.
1169. Committee, O.G.A., *Palliative Care: Recognizing Eligible Patients and Starting the Discussion.* 2008.
1170. Committee, O.G.A. *Palliative Care: Improving Palliative Care Planning for Identified Patients.* 2007; Available from: https://www.icsi.org/guidelines__more/catalog_guidelines_and_more/catalog_guidelines/catalog_palliative_care_guidelines/palliative_care/.

1171. Project, N.C., *Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care .* 2012.
1172. NIfC, E., *Guidance on Cancer Services Improving Supportive and Palliative Care for Adults with Cancer-Research Evidence.* Health Do, editor. London: Department of Health, 2004.
1173. Lindenfeld, J., et al., *HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline.* J Card Fail, 2010. **16**(6): p. e1-194.
1174. Gaertner, J., et al., *Palliative care consultation service and palliative care unit: why do we need both?* Oncologist, 2012. **17**(3): p. 428-35.
1175. Temel, J.S., et al., *Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer.* N Engl J Med, 2010. **363**(8): p. 733-42.
1176. Bruera, E. and D. Hui, *Integrating supportive and palliative care in the trajectory of cancer: establishing goals and models of care.* J Clin Oncol, 2010. **28**(25): p. 4013-7.
1177. Bruera, E. and S. Yennurajalingam, *Palliative care in advanced cancer patients: how and when?* Oncologist, 2012. **17**(2): p. 267-73.
1178. Levy, M.H., et al., *NCCN clinical practice guidelines in oncology: palliative care.* J Natl Compr Canc Netw, 2009. **7**(4): p. 436-73.
1179. Gaertner, J., et al., *Integrating Palliative Medicine into Comprehensive Breast Cancer Therapy - a Pilot Project.* Breast Care (Basel), 2011. **6**(3): p. 215-220.
1180. Partridge, A.H., et al., *Developing a service model that integrates palliative care throughout cancer care: the time is now.* J Clin Oncol, 2014. **32**(29): p. 3330-6.
1181. Gaertner, J., et al., *Standardizing integration of palliative care into comprehensive cancer therapy--a disease specific approach.* Support Care Cancer, 2011. **19**(7): p. 1037-43.
1182. Dudgeon, D., et al., *Cancer Care Ontario's experience with implementation of routine physical and psychological symptom distress screening.* Psychooncology, 2012. **21**(4): p. 357-64.
1183. Carlson, L.E., et al., *Online screening for distress, the 6th vital sign, in newly diagnosed oncology outpatients: randomised controlled trial of computerised vs personalised triage.* Br J Cancer, 2012. **107**(4): p. 617-25.
1184. Billings, J.A., *The need for safeguards in advance care planning.* J Gen Intern Med, 2012. **27**(5): p. 595-600.
1185. Aranda, S., et al., *Mapping the quality of life and unmet needs of urban women with metastatic breast cancer.* Eur J Cancer Care (Engl), 2005. **14**(3): p. 211-22.
1186. Griesser, A.C., et al., *Socio-demographic predictors of high support needs in newly diagnosed breast cancer patients.* Eur J Cancer Care (Engl), 2011. **20**(4): p. 466-74.
1187. Fiszer, C., et al., *Prevalence, intensity, and predictors of the supportive care needs of women diagnosed with breast cancer: a systematic review.* Psychooncology, 2014. **23**(4): p. 361-74.
1188. Lam, W.W., et al., *Unmet supportive care needs: a cross-cultural comparison between Hong Kong Chinese and German Caucasian women with breast cancer.* Breast Cancer Res Treat, 2011. **130**(2): p. 531-41.
1189. Bausewein, C., et al., *EAPC White Paper on outcome measurement in palliative care: Improving practice, attaining outcomes and delivering quality services - Recommendations from the European Association for Palliative Care (EAPC) Task Force on Outcome Measurement.* Palliat Med, 2016. **30**(1): p. 6-22.
1190. Simon, S.T., et al., *Enhancing patient-reported outcome measurement in research and practice of palliative and end-of-life care.* Support Care Cancer, 2012. **20**(7): p. 1573-8.
1191. Network, N.C.C., *Distress management.* NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2008.
1192. NCCN, *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Palliative Care.* 2012.
1193. Stiel, S., et al., *Validation of the Symptom and Problem Checklist of the German Hospice and Palliative Care Evaluation (HOPE).* J Pain Symptom Manage, 2012. **43**(3): p. 593-605.
1194. Stiel, S., et al., *[Validation of the new version of the minimal documentation system (MIDOS) for patients in palliative care : the German version of the edmonton symptom assessment scale (ESAS)].* Schmerz, 2010. **24**(6): p. 596-604.
1195. Mehnert, A., et al., *Die deutsche version des NCCN distress-thermometers: empirische Prüfung eines screening-instruments zur erfassung psychosozialer belastung bei krebspatienten.* Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie, 2006. **54**(3): p. 213-223.
1196. Bausewein, C., et al., *Validation and clinical application of the german version of the palliative care outcome scale.* J Pain Symptom Manage, 2005. **30**(1): p. 51-62.
1197. Gilbert, J.E., et al., *Quality improvement in cancer symptom assessment and control: the Provincial Palliative Care Integration Project (PPCIP).* J Pain Symptom Manage, 2012. **43**(4): p. 663-78.
1198. Herschbach, P. and P. Heußner, *Einführung in die psychoonkologische Behandlungspraxis*. Vol. 215. 2008: Klett-Cotta.
1199. Holland, J.C., *History of psycho-oncology: overcoming attitudinal and conceptual barriers.* Psychosom Med, 2002. **64**(2): p. 206-21.

1200. Weis, J., R. Schwarz, and G. Blettner, *Psychoonkologische Versorgung in Deutschland: Qualität und Quantität/Psychooncological care in Germany: Quality and quantity.* Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, 2000. **46**(1): p. 4-17.
1201. Weis, J., et al., *Psychoonkologie.* Der Onkologe, 2007. **13**(2): p. 185-194.
1202. Koch, U. and J. Weis, *Krankheitsbewältigung bei Krebs und Möglichkeiten der Unterstützung.* Stuttgart: Schattauer, 1998.
1203. Turner, J., et al., *Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adults with cancer.* Psycho-Oncology, 2005. **14**(3): p. 159-173.
1204. (NHMRC)., N.H.a.M.R.C., *Psychosocial practice guidelines: information, support and counselling for women with breast cancer.* 1999.
1205. Edwards, A.G., S. Hailey, and M. Maxwell, *Psychological interventions for women with metastatic breast cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2004(2): p. CD004253.
1206. Burish, T.G., S.L. Snyder, and R.A. Jenkins, *Preparing patients for cancer chemotherapy: effect of coping preparation and relaxation interventions.* J Consult Clin Psychol, 1991. **59**(4): p. 518-25.
1207. Burton, M.V., et al., *A randomized controlled trial of preoperative psychological preparation for mastectomy.* Psycho-Oncology, 1995. **4**(1): p. 1-19.
1208. Flam, B., P. Spice-Cherry, and R. Amsel, *Effects of preparatory information of a myelogram on patients' expectations and anxiety levels.* Patient Educ Couns, 1989. **14**(2): p. 115-26.
1209. Hathaway, D., *Effect of preoperative instruction on postoperative outcomes: a meta-analysis.* Nurs Res, 1986. **35**(5): p. 269-75.
1210. Johnston, M. and C. Vögele, *Benefits of psychological preparation for surgery: a meta-analysis.* Annals of Behavioral Medicine, 1993. **15**: p. 245-245.
1211. Meyer, T.J. and M.M. Mark, *Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments.* Health Psychol, 1995. **14**(2): p. 101-8.
1212. Hall, A., L.J. Fallowfield, and R.P. A'Hern, *When Breast Cancer Recurs: A 3-Year Prospective Study of Psychological Morbidity.* The Breast Journal, 1996. **2**(3): p. 197-203.
1213. Jenkins, P.L., V.E. May, and L.E. Hughes, *Psychological morbidity associated with local recurrence of breast cancer.* Int J Psychiatry Med, 1991. **21**(2): p. 149-55.
1214. Pinder, K.L., et al., *Psychiatric disorder in patients with advanced breast cancer: prevalence and associated factors.* Eur J Cancer, 1993. **29a**(4): p. 524-7.
1215. McArdle, J.M., et al., *Psychological support for patients undergoing breast cancer surgery: a randomised study.* Bmj, 1996. **312**(7034): p. 813-6.
1216. Christ, G.H., et al., *Impact of parental terminal cancer on latency-age children.* Am J Orthopsychiatry, 1993. **63**(3): p. 417-25.
1217. Nelson, D.V., et al., *Subtypes of psychosocial adjustment to breast cancer.* J Behav Med, 1994. **17**(2): p. 127-41.
1218. Devine, E.C. and S.K. Westlake, *The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies.* Oncol Nurs Forum, 1995. **22**(9): p. 1369-81.
1219. Sheard, T. and P. Maguire, *The effect of psychological interventions on anxiety and depression in cancer patients: results of two meta-analyses.* Br J Cancer, 1999. **80**(11): p. 1770-80.
1220. Antoni, M.H., et al., *Reduction of cancer-specific thought intrusions and anxiety symptoms with a stress management intervention among women undergoing treatment for breast cancer.* Am J Psychiatry, 2006. **163**(10): p. 1791-7.
1221. Edgar, L., Z. Rosberger, and J.P. Collet, *Lessons learned: Outcomes and methodology of a coping skills intervention trial comparing individual and group formats for patients with cancer.* Int J Psychiatry Med, 2001. **31**(3): p. 289-304.
1222. Gaston-Johansson, F., et al., *The effectiveness of the comprehensive coping strategy program on clinical outcomes in breast cancer autologous bone marrow transplantation.* Cancer Nurs, 2000. **23**(4): p. 277-85.
1223. Albert, U.S., et al., *Quality of life profile: from measurement to clinical application.* Breast, 2002. **11**(4): p. 324-34.
1224. Burke, S. and D.W. Kissane, *Psychosocial support for breast cancer patients provided by members of the treatment team: A summary of the literature 1976-1996.* 1998: NHMRC National Breast Cancer Centre.
1225. Kalaitzi, C., et al., *Combined brief psychosexual intervention after mastectomy: effects on sexuality, body image, and psychological well-being.* J Surg Oncol, 2007. **96**(3): p. 235-40.
1226. Schover, L.R., et al., *Partial mastectomy and breast reconstruction. A comparison of their effects on psychosocial adjustment, body image, and sexuality.* Cancer, 1995. **75**(1): p. 54-64.
1227. Aranda, S., et al., *Meeting the support and information needs of women with advanced breast cancer: a randomised controlled trial.* Br J Cancer, 2006. **95**(6): p. 667-73.

1228. Dowsett, S.M., et al., *Communication styles in the cancer consultation: preferences for a patient-centred approach.* Psychooncology, 2000. **9**(2): p. 147-56.
1229. Pistrang, N. and C. Barker, *The partner relationship in psychological response to breast cancer.* Soc Sci Med, 1995. **40**(6): p. 789-97.
1230. Goedendorp, M.M., et al., *Psychosocial interventions for reducing fatigue during cancer treatment in adults.* Cochrane Database Syst Rev, 2009(1): p. CD006953.
1231. Fillion, L., et al., *A brief intervention for fatigue management in breast cancer survivors.* Cancer Nurs, 2008. **31**(2): p. 145-59.
1232. Jacobsen, P.B., et al., *Systematic review and meta-analysis of psychological and activity-based interventions for cancer-related fatigue.* Health Psychol, 2007. **26**(6): p. 660-7.
1233. Montgomery, G.H., et al., *Fatigue during breast cancer radiotherapy: an initial randomized study of cognitive-behavioral therapy plus hypnosis.* Health Psychol, 2009. **28**(3): p. 317-22.
1234. Yates, P., et al., *Randomized controlled trial of an educational intervention for managing fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer.* J Clin Oncol, 2005. **23**(25): p. 6027-36.
1235. Loscalzo, M., *Psychological approaches to the management of pain in patients with advanced cancer.* Hematol Oncol Clin North Am, 1996. **10**(1): p. 139-55.
1236. Fields, H.L., *Core curriculum for professional education in pain, Rev*. 1991: IASP press.
1237. Poppelreuter, M., et al., *Neuropsychologische Folgestörungen nach adjuvanter Therapie des Mammakarzinoms.* Der Onkologe, 2006. **12**(1): p. 27-35.
1238. Faller, H., et al., *Effects of psycho-oncologic interventions on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer: systematic review and meta-analysis.* J Clin Oncol, 2013. **31**(6): p. 782-93.
1239. Moorey, S., et al., *Adjuvant psychological therapy for patients with cancer: outcome at one year.* Psycho-Oncology, 1994. **3**(1): p. 39-46.
1240. Ley, P.L., S., *Improving patients understanding, recall, satisfaction and compliance.* 1992, London.
1241. Kissane, D.W., et al., *Cognitive-existential group psychotherapy for women with primary breast cancer: a randomised controlled trial.* Psychooncology, 2003. **12**(6): p. 532-46.
1242. Kissane, D.W., et al., *Effect of cognitive-existential group therapy on survival in early-stage breast cancer.* J Clin Oncol, 2004. **22**(21): p. 4255-60.
1243. Kissane, D.W., et al., *Supportive-expressive group therapy for women with metastatic breast cancer: survival and psychosocial outcome from a randomized controlled trial.* Psychooncology, 2007. **16**(4): p. 277-86.
1244. Dolbeault, S., et al., *The effectiveness of a psycho-educational group after early-stage breast cancer treatment: results of a randomized French study.* Psychooncology, 2009. **18**(6): p. 647-56.
1245. Bindemann, S., M. Soukop, and S.B. Kaye, *Randomised controlled study of relaxation training.* Eur J Cancer, 1991. **27**(2): p. 170-4.
1246. Cohen, M. and G. Fried, *Comparing relaxation training and cognitive-behavioral group therapy for women with breast cancer.* Research on Social Work Practice, 2007. **17**(3): p. 313-323.
1247. Lengacher, C.A., et al., *Randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction (MBSR) for survivors of breast cancer.* Psychooncology, 2009. **18**(12): p. 1261-72.
1248. Nidich, S.I., et al., *A randomized controlled trial of the effects of transcendental meditation on quality of life in older breast cancer patients.* Integr Cancer Ther, 2009. **8**(3): p. 228-34.
1249. Yoo, H.J., et al., *Efficacy of progressive muscle relaxation training and guided imagery in reducing chemotherapy side effects in patients with breast cancer and in improving their quality of life.* Support Care Cancer, 2005. **13**(10): p. 826-33.
1250. Baucom, D.H., et al., *A couple-based intervention for female breast cancer.* Psychooncology, 2009. **18**(3): p. 276-83.
1251. Manne, S.L., et al., *Couple-focused group intervention for women with early stage breast cancer.* J Consult Clin Psychol, 2005. **73**(4): p. 634-46.
1252. Northouse, L., et al., *Effects of a family intervention on the quality of life of women with recurrent breast cancer and their family caregivers.* Psychooncology, 2005. **14**(6): p. 478-91.
1253. Scott, J.L., W.K. Halford, and B.G. Ward, *United we stand? The effects of a couple-coping intervention on adjustment to early stage breast or gynecological cancer.* J Consult Clin Psychol, 2004. **72**(6): p. 1122-35.
1254. Kesler, S., et al., *Cognitive training for improving executive function in chemotherapy-treated breast cancer survivors.* Clin Breast Cancer, 2013. **13**(4): p. 299-306.
1255. Ercoli, L.M., L. Petersen, and A.M. Hunter, *Cognitive rehabilitation group intervention for breast cancer survivors: results of a randomized clinical trial.* 2015. **24**(11): p. 1360-7.
1256. Bradt, J., et al., *Music interventions for improving psychological and physical outcomes in cancer patients.* Cochrane Database Syst Rev, 2016(8): p. Cd006911.

1257. Burns, D.S., *The effect of the bonny method of guided imagery and music on the mood and life quality of cancer patients.* J Music Ther, 2001. **38**(1): p. 51-65.
1258. Hanser, S.B., et al., *Effects of a music therapy intervention on quality of life and distress in women with metastatic breast cancer.* J Soc Integr Oncol, 2006. **4**(3): p. 116-24.
1259. Puig, A., et al., *The efficacy of creative arts therapies to enhance emotional expression, spirituality, and psychological well-being of newly diagnosed Stage I and Stage II breast cancer patients: A preliminary study.* The Arts in Psychotherapy, 2006. **33**(3): p. 218-228.
1260. Svensk, A.C., et al., *Art therapy improves experienced quality of life among women undergoing treatment for breast cancer: a randomized controlled study.* Eur J Cancer Care (Engl), 2009. **18**(1): p. 69-77.
1261. Mehnert, A., et al., *[Assessment of psychosocial distress and resources in oncology--a literature review about screening measures and current developments].* Psychother Psychosom Med Psychol, 2006. **56**(12): p. 462-79.
1262. Aaronson, N.K., et al., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology.* J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(5): p. 365-76.
1263. Cella, D.F., et al., *The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure.* J Clin Oncol, 1993. **11**(3): p. 570-9.
1264. Koller, M. and W. Lorenz, *Quality of life: a deconstruction for clinicians.* J R Soc Med, 2002. **95**(10): p. 481-8.
1265. Lemieux, J., et al., *Quality-of-life measurement in randomized clinical trials in breast cancer: an updated systematic review (2001-2009).* J Natl Cancer Inst, 2011. **103**(3): p. 178-231.
1266. Velikova, G., et al., *Automated collection of quality-of-life data: a comparison of paper and computer touch-screen questionnaires.* J Clin Oncol, 1999. **17**(3): p. 998-1007.
1267. Velikova, G., et al., *Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial.* J Clin Oncol, 2004. **22**(4): p. 714-24.
1268. Klinkhammer-Schalke, M., et al., *Direct improvement of quality of life using a tailored quality of life diagnosis and therapy pathway: randomised trial in 200 women with breast cancer.* Br J Cancer, 2012. **106**(5): p. 826-38.
1269. Onkologie, L., *S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. Langversion 1.1, 2015. AWMF-Registernummer: 128/001OL*. 2016.
1270. (NCI)., N.C.I., *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE Version 4.03).* . 2010.
1271. Markes, M., T. Brockow, and K.L. Resch, *Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2006(4): p. Cd005001.
1272. Basch, E., et al., *Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update.* J Clin Oncol, 2011. **29**(31): p. 4189-98.
1273. Hesketh, P.J., et al., *Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update.* J Clin Oncol, 2016. **34**(4): p. 381-6.
1274. (MASCC), M.A.o.S.C.i.C. *Updated antiemetic consensus guidelines by MASCC/ESMO*. 2016; Available from: http://www.mascc.org/antiemetic-guidelines.
1275. Roila, F., et al., *Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy-and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference.* Annals of Oncology, 2010. **21**(suppl 5): p. v232-v243.
1276. Warr, D.G., et al., *Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy.* J Clin Oncol, 2005. **23**(12): p. 2822-30.
1277. Aapro, M., et al., *A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy.* Ann Oncol, 2014. **25**(7): p. 1328-33.
1278. Morrow, G. and J. Roscoe, *Anticipatory nausea and vomiting: models, mechanisms and management.* Medical management of cancer treatment induced emesis. London: Martin Dunitz, 1997: p. 149-166.
1279. Navari, R.M., C.K. Nagy, and S.E. Gray, *The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy.* Support Care Cancer, 2013. **21**(6): p. 1655-63.
1280. Tipton, J.M., et al., *Putting evidence into practice: evidence-based interventions to prevent, manage, and treat chemotherapy-induced nausea and vomiting.* Clin J Oncol Nurs, 2007. **11**(1): p. 69-78.
1281. Aapro, M.S., A. Molassiotis, and I. Olver, *Anticipatory nausea and vomiting.* Support Care Cancer, 2005. **13**(2): p. 117-21.

1282. Maranzano, E., et al., *A prospective observational trial on emesis in radiotherapy: analysis of 1020 patients recruited in 45 Italian radiation oncology centres.* Radiother Oncol, 2010. **94**(1): p. 36-41.
1283. Wong, R.K., et al., *5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist with or without short-course dexamethasone in the prophylaxis of radiation induced emesis: a placebo-controlled randomized trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (SC19).* J Clin Oncol, 2006. **24**(21): p. 3458-64.
1284. Enblom, A., et al., *One third of patients with radiotherapy-induced nausea consider their antiemetic treatment insufficient.* Support Care Cancer, 2009. **17**(1): p. 23-32.
1285. Roila, F., et al., *2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients.* Ann Oncol, 2016. **27**(suppl 5): p. v119-v133.
1286. Lyman, G.H., et al., *The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Ann Oncol, 2013. **24**(10): p. 2475-84.
1287. Link, H., et al., *Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. Study Group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy.* Ann Hematol, 1994. **69**(5): p. 231-43.
1288. Link, H., et al., *Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society).* Ann Hematol, 2003. **82 Suppl 2**: p. S105-17.
1289. Schiel, X., et al., *A prospective, randomized multicenter trial of the empirical addition of antifungal therapy for febrile neutropenic cancer patients: results of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG) Multicenter Trial II.* Infection, 2006. **34**(3): p. 118-26.
1290. Link, H., et al., *Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) dDGfHuOeVD, Sektion Infektionen in der Hämatologie und Onkologie dP-E-GfCeVP, Arbeitsgemeinschaft Supportivmaßnahmen in der Onkologie dDKeVA, Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft eV (DMykG)(2006) Infektionen bei Neutropenie–Diagnostik und Therapie 2006–Empfehlungen für die Praxis.* 2006.
1291. Bodey, G.P., et al., *Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia.* Ann Intern Med, 1966. **64**(2): p. 328-40.
1292. Kuderer, N.M., et al., *Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients.* Cancer, 2006. **106**(10): p. 2258-66.
1293. Elting, L.S., et al., *Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials.* Clin Infect Dis, 1997. **25**(2): p. 247-59.
1294. Knight, K., S. Wade, and L. Balducci, *Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature.* Am J Med, 2004. **116 Suppl 7A**: p. 11s-26s.
1295. Ludwig, H., et al., *The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients.* Eur J Cancer, 2004. **40**(15): p. 2293-306.
1296. Weiss, G. and L.T. Goodnough, *Anemia of chronic disease.* N Engl J Med, 2005. **352**(10): p. 1011-23.
1297. Miller, C.B., et al., *Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer.* N Engl J Med, 1990. **322**(24): p. 1689-92.
1298. Fleming, R.E. and B.R. Bacon, *Orchestration of iron homeostasis.* N Engl J Med, 2005. **352**(17): p. 1741-4.
1299. Ganz, T., *Hepcidin and iron regulation, 10 years later.* Blood, 2011. **117**(17): p. 4425-33.
1300. Kautz, L., et al., *The Erythroid Factor Erythroferrone and Its Role In Iron Homeostasis.* Blood, 2013. **122**(4).
1301. Harrison, L.B., et al., *Radiotherapy-Associated Anemia: The Scope of the Problem.* Oncologist, 2000. **5 Suppl 2**: p. 1-7.
1302. Tonia, T., et al., *Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2012. **12**: p. Cd003407.
1303. Machtay, M., et al., *Long-term Outcomes from RTOG 99-03: Radiation Therapy With or Without Erythropoietin for Anemic Head-and-Neck Cancer Patients.* International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2012. **84**(3): p. S21.
1304. Moebus, V., et al., *Adding epoetin alfa to intense dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer: randomized clinical trial.* J Natl Cancer Inst, 2013. **105**(14): p. 1018-26.

1305. Debus, J., et al., *Prospective, randomized, controlled, and open study in primarily inoperable, stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) patients given sequential radiochemotherapy with or without epoetin alfa.* Radiother Oncol, 2014. **112**(1): p. 23-9.
1306. Nitz, U., et al., *Final results from the prospective phase III WSG-ARA trial: impact of adjuvant darbepoetin alfa on event-free survival in early breast cancer.* Ann Oncol, 2014. **25**(1): p. 75-80.
1307. Ludwig, H., et al., *Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia.* Ann Oncol, 2013. **24**(7): p. 1886-92.
1308. Hastka, J., H. Heimpel, and G. Metzgeroth, *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Eisenmangel und Eisenmangelanämie–Leitlinie 2011.* 2011.
1309. Carson, J.L., P.A. Carless, and P.C. Hebert, *Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion.* Cochrane Database Syst Rev, 2012(4): p. Cd002042.
1310. Retter, A., et al., *Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients.* Br J Haematol, 2013. **160**(4): p. 445-64.
1311. Hoppe, J.-D., P.C. Scriba, and H. Klüter. *Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage 2014.* 2014; Available from: http://www.bundesaerztekammer.de/aerzte/medizin-ethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapie-transfusionsmedizin/querschnitt-leitlinie/.
1312. Carson, J.L., et al., *Liberal versus restrictive blood transfusion strategy: 3-year survival and cause of death results from the FOCUS randomised controlled trial.* Lancet, 2015. **385**(9974): p. 1183-9.
1313. Berger, M.D., et al., *Significant reduction of red blood cell transfusion requirements by changing from a double-unit to a single-unit transfusion policy in patients receiving intensive chemotherapy or stem cell transplantation.* Haematologica, 2012. **97**(1): p. 116-22.
1314. Yerrabothala, S., et al., *Significant reduction in red blood cell transfusions in a general hospital after successful implementation of a restrictive transfusion policy supported by prospective computerized order auditing.* Transfusion, 2014. **54**(10 Pt 2): p. 2640-5.
1315. Hicks, L.K., et al., *The ASH Choosing Wisely(R) campaign: five hematologic tests and treatments to question.* Blood, 2013. **122**(24): p. 3879-83.
1316. Park, S.B., et al., *Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: A critical analysis.* CA: a cancer journal for clinicians, 2013. **63**(6): p. 419-437.
1317. Lee, J.J. and S.M. Swain, *Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents.* J Clin Oncol, 2006. **24**(10): p. 1633-42.
1318. Seidman, A.D., et al., *Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840.* J Clin Oncol, 2008. **26**(10): p. 1642-9.
1319. Gradishar, W.J., et al., *Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer.* J Clin Oncol, 2005. **23**(31): p. 7794-803.
1320. Ibrahim, N.K., et al., *Phase I and pharmacokinetic study of ABI-007, a Cremophor-free, protein-stabilized, nanoparticle formulation of paclitaxel.* Clin Cancer Res, 2002. **8**(5): p. 1038-44.
1321. Gradishar, W.J., et al., *Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer.* J Clin Oncol, 2009. **27**(22): p. 3611-9.
1322. Gradishar, W.J., et al., *Phase II trial of nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: final analysis of overall survival.* Clin Breast Cancer, 2012. **12**(5): p. 313-21.
1323. Hershman, D.L., et al., *Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline.* J Clin Oncol, 2014. **32**(18): p. 1941-67.
1324. Streckmann, F., et al., *Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: a systematic review.* Sports Med, 2014. **44**(9): p. 1289-304.
1325. Smith, E.M., et al., *Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial.* Jama, 2013. **309**(13): p. 1359-67.
1326. Cartoni, C., et al., *Controlled-release oxycodone for the treatment of bortezomib-induced neuropathic pain in patients with multiple myeloma.* Support Care Cancer, 2012. **20**(10): p. 2621-6.
1327. Garassino, M.C., et al., *Randomised phase II trial (NCT00637975) evaluating activity and toxicity of two different escalating strategies for pregabalin and oxycodone combination therapy for neuropathic pain in cancer patients.* PLoS One, 2013. **8**(4): p. e59981.

1328. Khatcheressian, J.L., et al., *American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting.* J Clin Oncol, 2006. **24**(31): p. 5091-7.
1329. Saphner, T., D.C. Tormey, and R. Gray, *Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy.* J Clin Oncol, 1996. **14**(10): p. 2738-46.
1330. Rojas, M.P., et al., *Follow-up strategies for women treated for early breast cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2005(1): p. Cd001768.
1331. Gulliford, T., et al., *Popularity of less frequent follow up for breast cancer in randomised study: initial findings from the hotline study.* Bmj, 1997. **314**(7075): p. 174-7.
1332. Hurria, A. and C. Hudis, *Follow-up care of breast cancer survivors.* Crit Rev Oncol Hematol, 2003. **48**(1): p. 89-99.
1333. Palli, D., et al., *Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up.* Jama, 1999. **281**(17): p. 1586.
1334. Pestalozzi, B.C., et al., *ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer.* Ann Oncol, 2005. **16 Suppl 1**: p. i7-9.
1335. Rosselli Del Turco, M., et al., *Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up.* Jama, 1994. **271**(20): p. 1593-7.
1336. Ferzoco, R.M. and K.J. Ruddy, *Optimal delivery of male breast cancer follow-up care: improving outcomes.* Breast Cancer (Dove Med Press), 2015. **7**: p. 371-9.
1337. Selby, P., C. Gillis, and R. Haward, *Benefits from specialised cancer care.* Lancet, 1996. **348**(9023): p. 313-8.
1338. (NBOCC)., N.B.a.O.C.C., *Recommendations for follow-up of women with early breast cancer.* 2010, Surry Hills.
1339. Dalberg, K., et al., *Outcome of treatment for ipsilateral breast tumor recurrence in early-stage breast cancer.* Breast Cancer Res Treat, 1998. **49**(1): p. 69-78.
1340. Riebe, E., et al., *Recurrent disease after breast preserving therapy (BPT) and radiation therapy for breast cancer--diagnostic yield of palpation, mammography and ultrasonography.* Ultraschall Med, 2007. **28**(4): p. 394-400.
1341. Wojcinski, S., et al., *Optimizing breast cancer follow-up: diagnostic value and costs of additional routine breast ultrasound.* Ultrasound Med Biol, 2011. **37**(2): p. 198-206.
1342. Muuller, R.D., et al., *Assessment of local recurrence after breast-conserving therapy with MRI.* J Comput Assist Tomogr, 1998. **22**(3): p. 408-12.
1343. Viehweg, P., et al., *Retrospective analysis for evaluation of the value of contrast-enhanced MRI in patients treated with breast conservative therapy.* Magma, 1998. **7**(3): p. 141-52.
1344. Kollias, J., et al., *Value of contralateral surveillance mammography for primary breast cancer follow-up.* World J Surg, 2000. **24**(8): p. 983-7; discussion 988-9.
1345. Kuhl, C., et al., *Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial.* J Clin Oncol, 2010. **28**(9): p. 1450-7.
1346. Auvinen, A., R.E. Curtis, and E. Ron, *Risk of subsequent cancer following breast cancer in men.* J Natl Cancer Inst, 2002. **94**(17): p. 1330-2.
1347. Aguiar-Bujanda, D., U. Bohn-Sarmiento, and J. Aguiar-Morales, *False elevation of serum CA 15-3 levels in patients under follow-up for breast cancer.* Breast J, 2004. **10**(4): p. 375-6.
1348. Bornhak, S., et al., *Symptom-oriented follow-up of early breast cancer is not inferior to conventional control. Results of a prospective multicentre study.* Oncology Research and Treatment, 2007. **30**(8-9): p. 443-449.
1349. Hayes, D.F., *Clinical practice. Follow-up of patients with early breast cancer.* N Engl J Med, 2007. **356**(24): p. 2505-13.
1350. Rojas, M.P., et al., *Follow-up strategies for women treated for early breast cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2000(4): p. Cd001768.
1351. Brennan, M.J., *Lymphedema following the surgical treatment of breast cancer: a review of pathophysiology and treatment.* J Pain Symptom Manage, 1992. **7**(2): p. 110-6.
1352. Armer, J., et al., *Lymphedema following breast cancer treatment, including sentinel lymph node biopsy.* Lymphology, 2004. **37**(2): p. 73-91.
1353. Bani, H.A., et al., *Lymphedema in breast cancer survivors: assessment and information provision in a specialized breast unit.* Patient Educ Couns, 2007. **66**(3): p. 311-8.
1354. Francis, W.P., et al., *Improving surgical outcomes: standardizing the reporting of incidence and severity of acute lymphedema after sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection.* Am J Surg, 2006. **192**(5): p. 636-9.

1355. Golshan, M., W.J. Martin, and K. Dowlatshahi, *Sentinel lymph node biopsy lowers the rate of lymphedema when compared with standard axillary lymph node dissection.* Am Surg, 2003. **69**(3): p. 209-11; discussion 212.
1356. Hamner, J.B. and M.D. Fleming, *Lymphedema therapy reduces the volume of edema and pain in patients with breast cancer.* Ann Surg Oncol, 2007. **14**(6): p. 1904-8.
1357. Harris, S.R., et al., *Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 11. Lymphedema.* Cmaj, 2001. **164**(2): p. 191-9.
1358. Hayes, S., B. Cornish, and B. Newman, *Comparison of methods to diagnose lymphoedema among breast cancer survivors: 6-month follow-up.* Breast Cancer Res Treat, 2005. **89**(3): p. 221-6.
1359. Moseley, A.L., C.J. Carati, and N.B. Piller, *A systematic review of common conservative therapies for arm lymphoedema secondary to breast cancer treatment.* Ann Oncol, 2007. **18**(4): p. 639-46.
1360. Sanjuan, A., et al., *Clinical axillary recurrence after sentinel node biopsy in breast cancer: a follow-up study of 220 patients.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2005. **32**(8): p. 932-6.
1361. Torrenga, H., et al., *Omitting axillary lymph node dissection in sentinel node negative breast cancer patients is safe: a long term follow-up analysis.* J Surg Oncol, 2004. **88**(1): p. 4-7; discussion 7-8.
1362. Clark, B., J. Sitzia, and W. Harlow, *Incidence and risk of arm oedema following treatment for breast cancer: a three-year follow-up study.* Qjm, 2005. **98**(5): p. 343-8.
1363. Kokke, M.C., et al., *Incidence of axillary recurrence in 113 sentinel node negative breast cancer patients: a 3-year follow-up study.* Eur J Surg Oncol, 2005. **31**(3): p. 221-5.
1364. Mansel, R.E., et al., *Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial.* J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(9): p. 599-609.
1365. Purushotham, A.D., et al., *Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial.* J Clin Oncol, 2005. **23**(19): p. 4312-21.
1366. McNeely, M.L., et al., *Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment.* Cochrane Database Syst Rev, 2010(6): p. Cd005211.
1367. Devoogdt, N., et al., *Different physical treatment modalities for lymphoedema developing after axillary lymph node dissection for breast cancer: a review.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010. **149**(1): p. 3-9.
1368. Schmitz, K.H., et al., *Weight lifting in women with breast-cancer-related lymphedema.* N Engl J Med, 2009. **361**(7): p. 664-73.
1369. Bonneterre, J., et al., *Long-term cardiac follow-up in relapse-free patients after six courses of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, with either 50 or 100 mg of epirubicin, as adjuvant therapy for node-positive breast cancer: French adjuvant study group.* J Clin Oncol, 2004. **22**(15): p. 3070-9.
1370. Jensen, B.V., *Cardiotoxic consequences of anthracycline-containing therapy in patients with breast cancer.* Semin Oncol, 2006. **33**(3 Suppl 8): p. S15-21.
1371. Perez, E.A. and R. Rodeheffer, *Clinical cardiac tolerability of trastuzumab.* J Clin Oncol, 2004. **22**(2): p. 322-9.
1372. Le Deley, M.C., et al., *Anthracyclines, mitoxantrone, radiotherapy, and granulocyte colony-stimulating factor: risk factors for leukemia and myelodysplastic syndrome after breast cancer.* J Clin Oncol, 2007. **25**(3): p. 292-300.
1373. Smith, R.E., *Risk for the development of treatment-related acute myelocytic leukemia and myelodysplastic syndrome among patients with breast cancer: review of the literature and the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience.* Clin Breast Cancer, 2003. **4**(4): p. 273-9.
1374. Stearns, V., et al., *Hot flushes.* Lancet, 2002. **360**(9348): p. 1851-61.
1375. Mom, C.H., et al., *Hot flushes in breast cancer patients.* Crit Rev Oncol Hematol, 2006. **57**(1): p. 63-77.
1376. Pritchard, K.I., H. Khan, and M. Levine, *Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 14. The role of hormone replacement therapy in women with a previous diagnosis of breast cancer.* Cmaj, 2002. **166**(8): p. 1017-22.
1377. Caine, G.J., et al., *Coagulopathic complications in breast cancer.* Cancer, 2003. **98**(8): p. 1578-86.
1378. Gail, M.H., et al., *Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer.* J Natl Cancer Inst, 1999. **91**(21): p. 1829-46.
1379. Hillner, B.E., et al., *American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer.* J Clin Oncol, 2003. **21**(21): p. 4042-57.

1380. Winer, E.P., et al., *American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004.* J Clin Oncol, 2005. **23**(3): p. 619-29.
1381. Edmonds, M., H. McGuire, and J. Price, *Exercise therapy for chronic fatigue syndrome.* Cochrane Database Syst Rev, 2004(3): p. Cd003200.
1382. Servaes, P., et al., *Fatigue after breast cancer and in chronic fatigue syndrome: similarities and differences.* J Psychosom Res, 2002. **52**(6): p. 453-9.
1383. Petrek, J. and V. Seltzer, *Breast cancer in pregnant and postpartum women.* J Obstet Gynaecol Can, 2003. **25**(11): p. 944-50.
1384. Velentgas, P., et al., *Pregnancy after breast carcinoma: outcomes and influence on mortality.* Cancer, 1999. **85**(11): p. 2424-32.
1385. Sankila, R., S. Heinavaara, and T. Hakulinen, *Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: "healthy mother effect".* Am J Obstet Gynecol, 1994. **170**(3): p. 818-23.
1386. Donnelly, J., P. Mack, and L.A. Donaldson, *Follow-up of breast cancer: time for a new approach?* Int J Clin Pract, 2001. **55**(7): p. 431-3.
1387. Renton, J.P., C.J. Twelves, and F.A. Yuille, *Follow-up in women with breast cancer: the patients' perspective.* Breast, 2002. **11**(3): p. 257-61.
1388. Doubeni, C.A., et al., *Patterns and predictors of mammography utilization among breast cancer survivors.* Cancer, 2006. **106**(11): p. 2482-8.
1389. Grunfeld, E., et al., *Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: a systematic review.* Breast, 2002. **11**(3): p. 228-35.
1390. Hollowell, K., et al., *American Society of Clinical Oncology-recommended surveillance and physician specialty among long-term breast cancer survivors.* Cancer, 2010. **116**(9): p. 2090-8.
1391. Katz, M.L., et al., *Cancer surveillance behaviors and psychosocial factors among long-term survivors of breast cancer. Cancer and Leukemia Group B 79804.* Cancer, 2009. **115**(3): p. 480-8.
1392. Hershman, D.L., et al., *Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer.* Breast Cancer Res Treat, 2011. **126**(2): p. 529-37.
1393. Scott, D.A., et al., *Multidimensional rehabilitation programmes for adult cancer survivors.* Cochrane Database Syst Rev, 2013(3): p. Cd007730.
1394. Fong, D.Y., et al., *Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials.* Bmj, 2012. **344**: p. e70.
1395. Berger, A.M., et al., *Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015.* J Natl Compr Canc Netw, 2015. **13**(8): p. 1012-39.
1396. Weis, J., *Cancer-related fatigue: prevalence, assessment and treatment strategies.* Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2011. **11**(4): p. 441-6.
1397. Cella, D., et al., *Progress toward guidelines for the management of fatigue.* Oncology (Williston Park), 1998. **12**(11a): p. 369-77.
1398. Heim, M.E. and J. Weis, *Fatigue bei Krebserkrankungen: Erkennen–Behandeln–Vorbeugen.* 2014: Schattauer Verlag.
1399. Network, N.C.C., *NCCN GUIDELINES FOR SUPPORTIVE CARE-Cancer Related Fatigue, Version 1, 2015.*
1400. Brown, J.C., et al., *Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011. **20**(1): p. 123-33.
1401. Puetz, T.W. and M.P. Herring, *Differential effects of exercise on cancer-related fatigue during and following treatment: a meta-analysis.* Am J Prev Med, 2012. **43**(2): p. e1-24.
1402. McMillan, E.M. and I.J. Newhouse, *Exercise is an effective treatment modality for reducing cancer-related fatigue and improving physical capacity in cancer patients and survivors: a meta-analysis.* Appl Physiol Nutr Metab, 2011. **36**(6): p. 892-903.
1403. Speck, R.M., et al., *An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis.* J Cancer Surviv, 2010. **4**(2): p. 87-100.
1404. Tomlinson, D., et al., *Effect of exercise on cancer-related fatigue: a meta-analysis.* Am J Phys Med Rehabil, 2014. **93**(8): p. 675-86.
1405. Duijts, S.F., et al., *Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors--a meta-analysis.* Psychooncology, 2011. **20**(2): p. 115-26.
1406. Kangas, M., D.H. Bovbjerg, and G.H. Montgomery, *Cancer-related fatigue: a systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients.* Psychol Bull, 2008. **134**(5): p. 700-41.

1407. Buffart, L.M., et al., *Physical and psychosocial benefits of yoga in cancer patients and survivors, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* BMC Cancer, 2012. **12**: p. 559.
1408. Cramp, F. and J. Daniel, *Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults.* Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): p. Cd006145.
1409. Cavaletti, G., et al., *The chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures standardization study: from consensus to the first validity and reliability findings.* Ann Oncol, 2013. **24**(2): p. 454-62.
1410. Thompson, S.W., et al., *Cisplatin neuropathy. Clinical, electrophysiologic, morphologic, and toxicologic studies.* Cancer, 1984. **54**(7): p. 1269-75.
1411. Argyriou, A.A., et al., *Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update.* Crit Rev Oncol Hematol, 2012. **82**(1): p. 51-77.
1412. Wiederholt, W.C., *Threshold and conduction velocity in human median nerve sensory fibers.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1969. **27**(7): p. 718.
1413. Bock, W.J. and J. Liesegang, *[Comparative measurement of neural conduction velocity using surface and needle electrodes].* Zentralbl Neurochir, 1972. **33**(1): p. 45-51.
1414. Geiger, G., et al., *Low frequency magnetic field therapy in patients with cytostatic-induced polyneuropathy: a phase II pilot study.* Bioelectromagnetics, 2015. **36**(3): p. 251-4.
1415. Rick, O., et al., *Treatment of chemotherapy-induced polyneuropathy with magnetic field therapy: A randomized, double-blind placebo-controlled comparative phase Iii study.* Oncology Research and Treatment, 2014. **37**: p. 189.
1416. Franconi, G., et al., *A systematic review of experimental and clinical acupuncture in chemotherapy-induced peripheral neuropathy.* Evid Based Complement Alternat Med, 2013. **2013**: p. 516916.
1417. Pachman, D.R., et al., *Pilot evaluation of Scrambler therapy for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy.* Support Care Cancer, 2015. **23**(4): p. 943-51.
1418. oder Chemobrain, K.D., *GMS Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin.*
1419. Shilling, V., V. Jenkins, and I.S. Trapala, *The (mis)classification of chemo-fog--methodological inconsistencies in the investigation of cognitive impairment after chemotherapy.* Breast Cancer Res Treat, 2006. **95**(2): p. 125-9.
1420. Kohli, S., et al., *Self-reported cognitive impairment in patients with cancer.* J Oncol Pract, 2007. **3**(2): p. 54-9.
1421. Ahles, T.A., J.C. Root, and E.L. Ryan, *Cancer- and cancer treatment-associated cognitive change: an update on the state of the science.* J Clin Oncol, 2012. **30**(30): p. 3675-86.
1422. Vardy, J., et al., *Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: an international perspective from the Venice cognitive workshop.* Ann Oncol, 2008. **19**(4): p. 623-9.
1423. Kalbe, E., et al., *DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia.* Int J Geriatr Psychiatry, 2004. **19**(2): p. 136-43.
1424. Erzigkeit, H., *Kurztest zur Erfassung von Gedächtnis-und Aufmerksamkeitssterungen, SKT-Manual (24. Auflage).* Herzogenaurach: Geromed, 2001.
1425. König, V., *Chemobrain – Was kann ich dagegen tun? .* GMS Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin., 2014.
1426. Chan, D.N., L.Y. Lui, and W.K. So, *Effectiveness of exercise programmes on shoulder mobility and lymphoedema after axillary lymph node dissection for breast cancer: systematic review.* J Adv Nurs, 2010. **66**(9): p. 1902-14.
1427. Chung, C., et al., *Systematic review of exercise effects on health outcomes in women with breast cancer.* Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci), 2013. **7**(3): p. 149-59.
1428. Lasinski, B.B., et al., *A systematic review of the evidence for complete decongestive therapy in the treatment of lymphedema from 2004 to 2011.* Pm r, 2012. **4**(8): p. 580-601.
1429. Dayes, I.S., et al., *Randomized trial of decongestive lymphatic therapy for the treatment of lymphedema in women with breast cancer.* J Clin Oncol, 2013. **31**(30): p. 3758-63.
1430. Ahles, T.A., et al., *The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy.* Psychooncology, 2003. **12**(6): p. 612-9.
1431. Scherwath, A., et al., *[Psychometric evaluation of a neuropsychological test battery measuring cognitive dysfunction in cancer patients--recommendations for a screening tool].* Fortschr Neurol Psychiatr, 2008. **76**(10): p. 583-93.
1432. Bray, V.J., et al., *Evaluation of a Web-Based Cognitive Rehabilitation Program in Cancer Survivors Reporting Cognitive Symptoms After Chemotherapy.* J Clin Oncol, 2017. **35**(2): p. 217-225.
1433. Ferguson, R.J., et al., *Development of CBT for chemotherapy-related cognitive change: results of a waitlist control trial.* Psychooncology, 2012. **21**(2): p. 176-86.

1434. Mustian, K.M., et al., *EXCAP exercise effects on cognitive impairment and inflammation: A URCC NCORP RCT in 479 cancer patients.* 2015, American Society of Clinical Oncology.
1435. Derry, H.M., et al., *Yoga and self-reported cognitive problems in breast cancer survivors: a randomized controlled trial.* Psychooncology, 2015. **24**(8): p. 958-66.
1436. Janelsins, M.C., et al., *YOCAS(c)(R) Yoga Reduces Self-reported Memory Difficulty in Cancer Survivors in a Nationwide Randomized Clinical Trial: Investigating Relationships Between Memory and Sleep.* Integr Cancer Ther, 2016. **15**(3): p. 263-71.
1437. Horneber, M.A., et al., *Mistletoe therapy in oncology.* Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): p. Cd003297.
1438. Kalder, M., et al., *A Review of Integrative Medicine in Gynaecological Oncology.* Geburtshilfe Frauenheilkd, 2016. **76**(2): p. 150-155.
1439. Horneber, M., et al., *How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis.* Integr Cancer Ther, 2012. **11**(3): p. 187-203.
1440. Micke, O., et al., *Predictive factors for the use of complementary and alternative medicine (CAM) in radiation oncology.* European Journal of Integrative Medicine, 2009. **1**(1): p. 19-25.
1441. Zeller, T., et al., *Potential interactions of complementary and alternative medicine with cancer therapy in outpatients with gynecological cancer in a comprehensive cancer center.* J Cancer Res Clin Oncol, 2013. **139**(3): p. 357-65.
1442. Huebner, J., et al., *Online survey of patients with breast cancer on complementary and alternative medicine.* Breast Care (Basel), 2014. **9**(1): p. 60-3.
1443. Greenlee, H., et al., *Erratum. Clinical Practice Guidelines on the Use of Integrative Therapies as Supportive Care in Patients Treated for Breast Cancer.* J Natl Cancer Inst Monogr, 2015. **2015**(51): p. 98.
1444. Molassiotis, A., et al., *Acupuncture for cancer-related fatigue in patients with breast cancer: a pragmatic randomized controlled trial.* J Clin Oncol, 2012. **30**(36): p. 4470-6.
1445. Montgomery, G.H., et al., *Randomized controlled trial of a cognitive-behavioral therapy plus hypnosis intervention to control fatigue in patients undergoing radiotherapy for breast cancer.* J Clin Oncol, 2014. **32**(6): p. 557-63.
1446. Barton, D.L., et al., *Wisconsin Ginseng (Panax quinquefolius) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind trial, N07C2.* J Natl Cancer Inst, 2013. **105**(16): p. 1230-8.
1447. Deng, G., et al., *Acupuncture for the treatment of post-chemotherapy chronic fatigue: a randomized, blinded, sham-controlled trial.* Support Care Cancer, 2013. **21**(6): p. 1735-41.
1448. Bower, J.E., et al., *Yoga for persistent fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial.* Cancer, 2012. **118**(15): p. 3766-75.
1449. Hershman, D.L., et al., *Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for the prevention of taxane-induced neuropathy in women undergoing adjuvant breast cancer therapy.* J Clin Oncol, 2013. **31**(20): p. 2627-33.
1450. da Costa Miranda, V., et al., *Effectiveness of guarana (Paullinia cupana) for postradiation fatigue and depression: results of a pilot double-blind randomized study.* J Altern Complement Med, 2009. **15**(4): p. 431-3.
1451. Bairati, I., et al., *A randomized trial of antioxidant vitamins to prevent second primary cancers in head and neck cancer patients.* J Natl Cancer Inst, 2005. **97**(7): p. 481-8.
1452. Camphausen, K., et al., *Implications for tumor control during protection of normal tissues with antioxidants.* J Clin Oncol, 2005. **23**(24): p. 5455-7.
1453. Argyriou, A.A., et al., *Preventing paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a phase II trial of vitamin E supplementation.* J Pain Symptom Manage, 2006. **32**(3): p. 237-44.
1454. Thompson, I., Jr., A. Kristal, and E.A. Platz, *Prevention of prostate cancer: outcomes of clinical trials and future opportunities.* Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2014: p. e76-80.
1455. Dennert, G. and M. Horneber, *Selenium for alleviating the side effects of chemotherapy, radiotherapy and surgery in cancer patients.* Cochrane Database Syst Rev, 2006(3): p. Cd005037.
1456. Vinceti, M., et al., *Selenium for preventing cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2014(3): p. Cd005195.
1457. Ogunleye, A.A., F. Xue, and K.B. Michels, *Green tea consumption and breast cancer risk or recurrence: a meta-analysis.* Breast cancer research and treatment, 2010. **119**(2): p. 477.
1458. Ernst, E., K. Schmidt, and M.K. Steuer-Vogt, *Mistletoe for cancer? A systematic review of randomised clinical trials.* Int J Cancer, 2003. **107**(2): p. 262-7.
1459. Kienle, G.S. and H. Kiene, *Review article: Influence of Viscum album L (European mistletoe) extracts on quality of life in cancer patients: a systematic review of controlled clinical studies.* Integr Cancer Ther, 2010. **9**(2): p. 142-57.
1460. Taixiang, W., A.J. Munro, and L. Guanjian, *Chinese medical herbs for chemotherapy side effects in colorectal cancer patients.* Cochrane Database Syst Rev, 2005(1): p. Cd004540.

1461. Zhang, M., et al., *Chinese medicinal herbs to treat the side-effects of chemotherapy in breast cancer patients.* Cochrane Database Syst Rev, 2007(2): p. Cd004921.
1462. Sun, C.L., et al., *Green tea, black tea and breast cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies.* Carcinogenesis, 2006. **27**(7): p. 1310-5.
1463. Yiannakopoulou, E., *Effect of green tea catechins on breast carcinogenesis: a systematic review of in-vitro and in-vivo experimental studies.* Eur J Cancer Prev, 2014. **23**(2): p. 84-9.
1464. Chi, F., et al., *Post-diagnosis soy food intake and breast cancer survival: a meta-analysis of cohort studies.* Asian Pac J Cancer Prev, 2013. **14**(4): p. 2407-12.
1465. Nechuta, S.J., et al., *Soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women.* Am J Clin Nutr, 2012. **96**(1): p. 123-32.
1466. Henneicke-von Zepelin, H.H., et al., *Isopropanolic black cohosh extract and recurrence-free survival after breast cancer.* Int J Clin Pharmacol Ther, 2007. **45**(3): p. 143-54.
1467. Hirschberg, A.L., et al., *An isopropanolic extract of black cohosh does not increase mammographic breast density or breast cell proliferation in postmenopausal women.* Menopause, 2007. **14**(1): p. 89-96.
1468. Liske, E., et al., *Physiological investigation of a unique extract of black cohosh (Cimicifugae racemosae rhizoma): a 6-month clinical study demonstrates no systemic estrogenic effect.* J Womens Health Gend Based Med, 2002. **11**(2): p. 163-74.
1469. Raus, K., et al., *First-time proof of endometrial safety of the special black cohosh extract (Actaea or Cimicifuga racemosa extract) CR BNO 1055.* Menopause, 2006. **13**(4): p. 678-91.
1470. Rebbeck, T.R., et al., *A retrospective case-control study of the use of hormone-related supplements and association with breast cancer.* Int J Cancer, 2007. **120**(7): p. 1523-8.
1471. Reed, S.D., et al., *Vaginal, endometrial, and reproductive hormone findings: randomized, placebo-controlled trial of black cohosh, multibotanical herbs, and dietary soy for vasomotor symptoms: the Herbal Alternatives for Menopause (HALT) Study.* Menopause, 2008. **15**(1): p. 51-8.
1472. Ruhlen, R.L., et al., *Black cohosh does not exert an estrogenic effect on the breast.* Nutr Cancer, 2007. **59**(2): p. 269-77.
1473. Walji, R., et al., *Black cohosh (Cimicifuga racemosa [L.] Nutt.): safety and efficacy for cancer patients.* Support Care Cancer, 2007. **15**(8): p. 913-21.
1474. Hernandez Munoz, G. and S. Pluchino, *Cimicifuga racemosa for the treatment of hot flushes in women surviving breast cancer.* Maturitas, 2003. **44 Suppl 1**: p. S59-65.
1475. Jacobson, J.S., et al., *Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer.* J Clin Oncol, 2001. **19**(10): p. 2739-45.
1476. Crane-Okada, R., et al., *Mindful movement program for older breast cancer survivors: a pilot study.* Cancer Nurs, 2012. **35**(4): p. E1-13.
1477. Henderson, V.P., et al., *The effects of mindfulness-based stress reduction on psychosocial outcomes and quality of life in early-stage breast cancer patients: a randomized trial.* Breast Cancer Res Treat, 2012. **131**(1): p. 99-109.
1478. Henderson, V.P., et al., *A randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction for women with early-stage breast cancer receiving radiotherapy.* Integr Cancer Ther, 2013. **12**(5): p. 404-13.
1479. Hoffman, C.J., et al., *Effectiveness of mindfulness-based stress reduction in mood, breast- and endocrine-related quality of life, and well-being in stage 0 to III breast cancer: a randomized, controlled trial.* J Clin Oncol, 2012. **30**(12): p. 1335-42.
1480. Garssen, B., et al., *Stress management training for breast cancer surgery patients.* Psychooncology, 2013. **22**(3): p. 572-80.
1481. Andersen, S.R., et al., *Effect of mindfulness-based stress reduction on sleep quality: results of a randomized trial among Danish breast cancer patients.* Acta Oncol, 2013. **52**(2): p. 336-44.
1482. Chandwani, K.D., et al., *Yoga improves quality of life and benefit finding in women undergoing radiotherapy for breast cancer.* J Soc Integr Oncol, 2010. **8**(2): p. 43-55.
1483. Danhauer, S.C., et al., *Restorative yoga for women with breast cancer: findings from a randomized pilot study.* Psychooncology, 2009. **18**(4): p. 360-8.
1484. Mustian, K.M., et al., *Multicenter, randomized controlled trial of yoga for sleep quality among cancer survivors.* J Clin Oncol, 2013. **31**(26): p. 3233-41.
1485. Post-White, J., et al., *Therapeutic massage and healing touch improve symptoms in cancer.* Integr Cancer Ther, 2003. **2**(4): p. 332-44.
1486. Barsevick, A., et al., *Efficacy of an intervention for fatigue and sleep disturbance during cancer chemotherapy.* J Pain Symptom Manage, 2010. **40**(2): p. 200-16.

1487. Li, X.M., et al., *Effects of music therapy on pain among female breast cancer patients after radical mastectomy: results from a randomized controlled trial.* Breast Cancer Res Treat, 2011. **128**(2): p. 411-9.
1488. Binns-Turner, P.G., et al., *Perioperative music and its effects on anxiety, hemodynamics, and pain in women undergoing mastectomy.* Aana j, 2011. **79**(4 Suppl): p. S21-7.
1489. Fernandez-Lao, C., et al., *Effectiveness of a multidimensional physical therapy program on pain, pressure hypersensitivity, and trigger points in breast cancer survivors: a randomized controlled clinical trial.* Clin J Pain, 2012. **28**(2): p. 113-21.
1490. Montgomery, G.H., et al., *A randomized clinical trial of a brief hypnosis intervention to control side effects in breast surgery patients.* J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(17): p. 1304-12.
1491. Montgomery, G.H., et al., *Brief presurgery hypnosis reduces distress and pain in excisional breast biopsy patients.* Int J Clin Exp Hypn, 2002. **50**(1): p. 17-32.
1492. Crew, K.D., et al., *Pilot study of acupuncture for the treatment of joint symptoms related to adjuvant aromatase inhibitor therapy in postmenopausal breast cancer patients.* J Cancer Surviv, 2007. **1**(4): p. 283-91.
1493. Bao, T., et al., *A dual-center randomized controlled double blind trial assessing the effect of acupuncture in reducing musculoskeletal symptoms in breast cancer patients taking aromatase inhibitors.* Breast Cancer Res Treat, 2013. **138**(1): p. 167-74.
1494. Oh, B., et al., *Acupuncture for treatment of arthralgia secondary to aromatase inhibitor therapy in women with early breast cancer: pilot study.* Acupunct Med, 2013. **31**(3): p. 264-71.
1495. Mao, J.J., et al., *A randomised trial of electro-acupuncture for arthralgia related to aromatase inhibitor use.* Eur J Cancer, 2014. **50**(2): p. 267-76.
1496. Ghoreishi, Z., et al., *Omega-3 fatty acids are protective against paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a randomized double-blind placebo controlled trial.* BMC Cancer, 2012. **12**: p. 355.
1497. Hanf, V., et al., *AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2015.* Breast Care (Basel), 2015. **10**(3): p. 189-97.
1498. Deutsche Krebsgesellschaft, D.G.f.S., *Individueller Jahresbericht der zertifizierten Brustkrebszentren. Kennzahlenauswertung 2017.* 2017.
1499. Azim, H.A., Jr., et al., *Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study.* J Clin Oncol, 2013. **31**(1): p. 73-9.
1500. Azim, H.A., Jr., et al., *Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies.* Eur J Cancer, 2011. **47**(1): p. 74-83.
1501. Valachis, A., et al., *Safety of pregnancy after primary breast carcinoma in young women: a meta-analysis to overcome bias of healthy mother effect studies.* Obstet Gynecol Surv, 2010. **65**(12): p. 786-93.
1502. Goldrat, O., et al., *Pregnancy following breast cancer using assisted reproduction and its effect on long-term outcome.* Eur J Cancer, 2015. **51**(12): p. 1490-6.
1503. Lambertini, M., et al., *Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting.* BMC Med, 2016. **14**: p. 1.
1504. Gennari, A., et al., *Breast cancer incidence after hormonal treatments for infertility: systematic review and meta-analysis of population-based studies.* Breast Cancer Res Treat, 2015. **150**(2): p. 405-13.
1505. Luke, B., et al., *Assisted reproductive technology use and outcomes among women with a history of cancer.* Hum Reprod, 2016. **31**(1): p. 183-9.
1506. Loibl, S., et al., *Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study.* Lancet Oncol, 2012. **13**(9): p. 887-96.
1507. Loibl, S., et al., *Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients.* JAMA Oncol, 2015. **1**(8): p. 1145-53.
1508. Zagouri, F., et al., *Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis.* Breast Cancer Res Treat, 2013. **137**(2): p. 349-57.
1509. Del Mastro, L., et al., *New insights on the role of luteinizing hormone releasing hormone agonists in premenopausal early breast cancer patients.* Cancer Treat Rev, 2016. **42**: p. 18-23.
1510. Vitek, W.S., et al., *Gonadotropin-releasing hormone agonists for the preservation of ovarian function among women with breast cancer who did not use tamoxifen after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis.* Fertil Steril, 2014. **102**(3): p. 808-815.e1.
1511. Moore, H.C., et al., *Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy.* N Engl J Med, 2015. **372**(10): p. 923-32.
1512. Del Mastro, L., et al., *Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial.* Jama, 2011. **306**(3): p. 269-76.

1513. Lambertini, M., et al., *Ovarian Suppression With Triptorelin During Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy and Long-term Ovarian Function, Pregnancies, and Disease-Free Survival: A Randomized Clinical Trial.* Jama, 2015. **314**(24): p. 2632-40.
1514. Gerber, B., et al., *Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study.* J Clin Oncol, 2011. **29**(17): p. 2334-41.
1515. Munster, P.N., et al., *Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer.* J Clin Oncol, 2012. **30**(5): p. 533-8.
1516. Kalsi, T., et al., *The impact of comprehensive geriatric assessment interventions on tolerance to chemotherapy in older people.* Br J Cancer, 2015. **112**(9): p. 1435-44.
1517. Hall, D.E., et al., *Association of a Frailty Screening Initiative With Postoperative Survival at 30, 180, and 365 Days.* JAMA Surg, 2017. **152**(3): p. 233-240.
1518. Le Saux, O., et al., *Optimal management of breast cancer in the elderly patient: current perspectives.* Clin Interv Aging, 2015. **10**: p. 157-74.
1519. Decoster, L., et al., *Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendationsdagger.* Ann Oncol, 2015. **26**(2): p. 288-300.
1520. Clough-Gorr, K.M., et al., *Older breast cancer survivors: geriatric assessment domains are associated with poor tolerance of treatment adverse effects and predict mortality over 7 years of follow-up.* J Clin Oncol, 2010. **28**(3): p. 380-6.
1521. Mislang, A.R. and L. Biganzoli, *Adjuvant Systemic Therapy in Older Breast Cancer Women: Can We Optimize the Level of Care?* Cancers (Basel), 2015. **7**(3): p. 1191-214.
1522. Biganzoli, L., et al., *Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA).* Lancet Oncol, 2012. **13**(4): p. e148-60.
1523. Thavarajah, N., et al., *Towards an optimal multidisciplinary approach to breast cancer treatment for older women.* Can Oncol Nurs J, 2015. **25**(4): p. 384-408.
1524. Perrone, F., et al., *Weekly docetaxel versus CMF as adjuvant chemotherapy for older women with early breast cancer: final results of the randomized phase III ELDA trial.* Ann Oncol, 2015. **26**(4): p. 675-82.
1525. Hamaker, M.E., et al., *Baseline comprehensive geriatric assessment is associated with toxicity and survival in elderly metastatic breast cancer patients receiving single-agent chemotherapy: results from the OMEGA study of the Dutch breast cancer trialists' group.* Breast, 2014. **23**(1): p. 81-7.
1526. Hurria, A., et al., *Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study.* J Clin Oncol, 2011. **29**(25): p. 3457-65.
1527. Morgan, J., et al., *Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus).* Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014(5).
1528. Christiansen, P., et al., *Mortality rates among early-stage hormone receptor-positive breast cancer patients: a population-based cohort study in Denmark.* J Natl Cancer Inst, 2011. **103**(18): p. 1363-72.
1529. Ono, M., et al., *A meta-analysis of cognitive impairment and decline associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer.* Front Oncol, 2015. **5**: p. 59.
1530. Biganzoli, L., et al., *Taxanes in the treatment of breast cancer: Have we better defined their role in older patients? A position paper from a SIOG Task Force.* Cancer Treat Rev, 2016. **43**: p. 19-26.
1531. Muss, H.B., et al., *Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer.* N Engl J Med, 2009. **360**(20): p. 2055-65.
1532. Freyer, G., et al., *Adjuvant docetaxel/cyclophosphamide in breast cancer patients over the age of 70: results of an observational study.* Crit Rev Oncol Hematol, 2011. **80**(3): p. 466-73.
1533. Loibl, S., et al., *Clinical feasibility of (neo)adjuvant taxane-based chemotherapy in older patients: analysis of >4,500 patients from four German randomized breast cancer trials.* Breast Cancer Res, 2008. **10**(5): p. R77.
1534. Swain, S.M., F.S. Whaley, and M.S. Ewer, *Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials.* Cancer, 2003. **97**(11): p. 2869-79.
1535. Freedman, R.A., et al., *Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome among older women receiving anthracycline-based adjuvant chemotherapy for breast cancer on Modern Cooperative Group Trials (Alliance A151511).* Breast Cancer Res Treat, 2017. **161**(2): p. 363-373.
1536. Pinder, M.C., et al., *Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer.* J Clin Oncol, 2007. **25**(25): p. 3808-15.
1537. Dall, P., et al., *Trastuzumab in the treatment of elderly patients with early breast cancer: Results from an observational study in Germany.* J Geriatr Oncol, 2015. **6**(6): p. 462-9.

1538. Brollo, J., et al., *Adjuvant trastuzumab in elderly with HER-2 positive breast cancer: a systematic review of randomized controlled trials.* Cancer Treat Rev, 2013. **39**(1): p. 44-50.
1539. Jones, S.E., et al., *Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer.* J Clin Oncol, 2006. **24**(34): p. 5381-7.
1540. Slamon, D., et al., *Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer.* N Engl J Med, 2011. **365**(14): p. 1273-83.
1541. Dang, C., et al., *Cardiac Outcomes of Patients Receiving Adjuvant Weekly Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, ERBB2-Positive Breast Cancer.* JAMA Oncol, 2016. **2**(1): p. 29-36.
1542. Tolaney, S.M., et al., *Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer.* N Engl J Med, 2015. **372**(2): p. 134-41.
1543. Castro, E., et al., *Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer.* J Clin Oncol, 2013. **31**(14): p. 1748-57.
1544. BfArM *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*. 2010.
1545. Patten, D.K., L.K. Sharifi, and M. Fazel, *New approaches in the management of male breast cancer.* Clin Breast Cancer, 2013. **13**(5): p. 309-14.
1546. Harlan, L.C., et al., *Breast cancer in men in the United States: a population-based study of diagnosis, treatment, and survival.* Cancer, 2010. **116**(15): p. 3558-68.
1547. Caruso, G., et al., *High-frequency ultrasound in the study of male breast palpable masses.* Radiol Med, 2004. **108**(3): p. 185-93.
1548. Hines, S.L., et al., *The role of mammography in male patients with breast symptoms.* Mayo Clin Proc, 2007. **82**(3): p. 297-300.
1549. Chau, A., N. Jafarian, and M. Rosa, *Male Breast: Clinical and Imaging Evaluations of Benign and Malignant Entities with Histologic Correlation.* Am J Med, 2016. **129**(8): p. 776-91.
1550. Korde, L.A., et al., *Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations.* J Clin Oncol, 2010. **28**(12): p. 2114-22.
1551. Cardoso, F., et al., *Abstract S6-05: Characterization of male breast cancer: First results of the EORTC10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male BC Program.* 2015, AACR.
1552. Javidiparsijani, S., L.E. Rosen, and P. Gattuso, *Male Breast Carcinoma: A Clinical and Pathological Review.* Int J Surg Pathol, 2017. **25**(3): p. 200-205.
1553. Deb, S., et al., *The cancer genetics and pathology of male breast cancer.* Histopathology, 2016. **68**(1): p. 110-8.
1554. Sousa, B., E. Moser, and F. Cardoso, *An update on male breast cancer and future directions for research and treatment.* Eur J Pharmacol, 2013. **717**(1-3): p. 71-83.
1555. Fentiman, I.S., *Male breast cancer is not congruent with the female disease.* Crit Rev Oncol Hematol, 2016. **101**: p. 119-24.
1556. Mitri, Z.I., et al., *BRCAPRO 6.0 Model Validation in Male Patients Presenting for BRCA Testing.* Oncologist, 2015. **20**(6): p. 593-7.
1557. Ruddy, K.J. and E.P. Winer, *Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship.* Ann Oncol, 2013. **24**(6): p. 1434-43.
1558. Serdy, K.M., et al., *Male Breast Cancer.* Am J Clin Pathol, 2017. **147**(1): p. 110-119.
1559. Cutuli, B., et al., *Male breast cancer. Evolution of treatment and prognostic factors. Analysis of 489 cases.* Crit Rev Oncol Hematol, 2010. **73**(3): p. 246-54.
1560. Eggemann, H., et al., *Male breast cancer: 20-year survival data for post-mastectomy radiotherapy.* Breast Care (Basel), 2013. **8**(4): p. 270-5.
1561. Flynn, L.W., et al., *Sentinel lymph node biopsy is successful and accurate in male breast carcinoma.* J Am Coll Surg, 2008. **206**(4): p. 616-21.
1562. Cloyd, J.M., T. Hernandez-Boussard, and I.L. Wapnir, *Outcomes of partial mastectomy in male breast cancer patients: analysis of SEER, 1983-2009.* Ann Surg Oncol, 2013. **20**(5): p. 1545-50.
1563. Fogh, S., et al., *Localized therapy for male breast cancer: functional advantages with comparable outcomes using breast conservation.* Clin Breast Cancer, 2013. **13**(5): p. 344-9.
1564. Zaenger, D., et al., *Is Breast Conserving Therapy a Safe Modality for Early-Stage Male Breast Cancer?* Clin Breast Cancer, 2016. **16**(2): p. 101-4.
1565. Giordano, S.H., et al., *Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma.* Cancer, 2005. **104**(11): p. 2359-64.
1566. Wibowo, E., et al., *Tamoxifen in men: a review of adverse events.* Andrology, 2016. **4**(5): p. 776-88.
1567. Eggemann, H., et al., *Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients.* Breast Cancer Res Treat, 2013. **137**(2): p. 465-70.
1568. Board, P.A.T.E., *Male Breast Cancer Treatment (PDQ®).* 2016.

1569. Mauras, N., et al., *Estrogen suppression in males: metabolic effects.* J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(7): p. 2370-7.
1570. Di Lauro, L., et al., *Letrozole combined with gonadotropin-releasing hormone analog for metastatic male breast cancer.* Breast Cancer Res Treat, 2013. **141**(1): p. 119-23.
1571. Zagouri, F., et al., *Aromatase inhibitors with or without gonadotropin-releasing hormone analogue in metastatic male breast cancer: a case series.* Br J Cancer, 2013. **108**(11): p. 2259-63.
1572. Khan, M.H., R. Allerton, and L. Pettit, *Hormone Therapy for Breast Cancer in Men.* Clin Breast Cancer, 2015. **15**(4): p. 245-50.
1573. Kuba, S., et al., *Aromatase inhibitors with or without luteinizing hormone-releasing hormone agonist for metastatic male breast cancer: report of four cases and review of the literature.* Breast Cancer, 2016. **23**(6): p. 945-949.
1574. Masci, G., et al., *Fulvestrant for advanced male breast cancer patients: a case series.* Ann Oncol, 2011. **22**(4): p. 985.
1575. Giotta, F., et al., *Eribulin in Male Patients With Breast Cancer: The First Report of Clinical Outcomes.* Oncologist, 2016.
1576. Wernberg, J.A., et al., *Multiple primary tumors in men with breast cancer diagnoses: a SEER database review.* J Surg Oncol, 2009. **99**(1): p. 16-9.
1577. (ÄZQ), Ä.Z.f.Q.i.d.M., et al., *Kompendium Q-M-A. Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung.* 3. ed. 2008: Dt. Ärzte-Verl.
1578. *Entwicklung von Leitlinien basierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie.* 2017, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).
1579. Gesundheitswesen, I.-I.f.Q.u.T.i., *Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2016 Mammachirurgie. Qualitätsindikatoren.* 2017.
1580. Page, D.L., et al., *Subsequent breast carcinoma risk after biopsy with atypia in a breast papilloma.* Cancer, 1996. **78**(2): p. 258-66.
1581. Tavassoli, F.A., *Pathology of the breast.* 2nd ed. 1999, Stamford, Connecticut: Appleton & Lange.
1582. Lebeau, A., et al., *[Invasive breast cancer: the current WHO classification].* Pathologe, 2014. **35**(1): p. 7-17.
1583. Balslev, I., et al., *The Nottingham Prognostic Index applied to 9,149 patients from the studies of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG).* Breast Cancer Res Treat, 1994. **32**(3): p. 281-90.
1584. D'Eredita, G., et al., *Prognostic factors in breast cancer: the predictive value of the Nottingham Prognostic Index in patients with a long-term follow-up that were treated in a single institution.* Eur J Cancer, 2001. **37**(5): p. 591-6.
1585. Galea, M.H., et al., *The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer.* Breast Cancer Res Treat, 1992. **22**(3): p. 207-19.
1586. Bossuyt, V., et al., *Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration.* Ann Oncol, 2015. **26**(7): p. 1280-91.
1587. Symmans, W.F., et al., *Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy.* J Clin Oncol, 2007. **25**(28): p. 4414-22.
1588. Marme, F., et al., *Neoadjuvant epirubicin, gemcitabine and docetaxel for primary breast cancer: long-term survival data and major prognostic factors based on two consecutive neoadjuvant phase I/II trials.* Int J Cancer, 2013. **133**(4): p. 1006-15.
1589. Mittendorf, E.A., et al., *Validation of a novel staging system for disease-specific survival in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy.* J Clin Oncol, 2011. **29**(15): p. 1956-62.
1590. Vila, J., et al., *Combining Clinical and Pathologic Staging Variables Has Prognostic Value in Predicting Local-regional Recurrence Following Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer.* Ann Surg, 2017. **265**(3): p. 574-580.
1591. *TNM classification of malignant tumours.* Eighth edition. ed. 2017, Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc. p.
1592. *TNM-Klassifikation maligner Tumoren.* 8. ed. 2017, Weinheim, Germany: Wiley-VCH
1593. National Collaborating Centre for, C., *National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance*, in *Advanced Breast Cancer: Diagnosis and Treatment*. 2009, National Collaborating Centre for Cancer (UK)

National Collaborating Centre for Cancer.: Cardiff (UK).