

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

Kurzversion 4.3 – Juni 2021
AWMF-Registernummer: 032-0450L

Leitlinie (Kurzversion)

Das ist neu!
Das hat sich geändert!

Wesentliche Neuerungen der Leitlinie in Version 4

Version 4.3 (Juni 2021)

Es erfolgte eine Überarbeitung im Rahmen eines Amendments der Kapitel :

[5.4.1. Systemische Therapie bei prä- und perimenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status](#)

[5.4.2. Systemische Therapie bei postmenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status](#)

Die Aktualisierung erfolgte aufgrund der Zulassung mehrerer CDK4/6-Inhibitoren.

In seit Version 4.0 wurden keinen inhaltlichen, sondern lediglich redaktionelle Änderungen vorgenommen, siehe Langversion der Leitlinie.

Version 4.0 (Dezember 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 Lebenszeitrisko 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 Ki67 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 der Leitlinie in Version 4	1
1. Informationen zu dieser Leitlinie	11
1.1. Herausgeber	11
1.2. Federführende Fachgesellschaften	11
1.3. Finanzierung der Leitlinie	11
1.4. Kontakt	11
1.5. Zitierweise	11
1.6. Bisherige Änderungen an der Version 4	11
1.7. Besonderer Hinweis	12
1.8. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	12
1.9. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	13
1.10. Zusammensetzung der Leitliniengruppe	14
1.10.1. Koordination und Redaktion	14
1.10.2. Steuergruppe	14
1.10.3. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	15
1.10.4. Patientenbeteiligung	22
1.10.5. Methodische Begleitung	22
1.11. Verwendete Abkürzungen	22
2. Einführung	28
2.1. Geltungsbereich und Zweck	28
2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung	28
2.1.2. Adressaten:	29
2.1.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	29
2.2. Grundlagen der Methodik	29
3. Allgemeines	30
3.1. Patientinneninformation und -aufklärung	30
3.1.1. Diagnosemitteilung	31
3.1.2. Aufklärung über die Behandlung	32

3.2.	Früherkennung, Mammographiescreening	34
3.2.1.	Partizipative Entscheidungsfindung	35
3.2.2.	Mammographiescreening	35
3.2.3.	Maßnahmen zur Brustkrebsfrüherkennung	36
3.2.3.1.	Sonographie	36
3.2.3.2.	Ergänzende bildgebende Diagnostik bei hoher mammographischer Dichte zur Früherkennung	37
3.2.4.	Forschungsbedarf zur Früherkennung von Brustkrebs	37
3.3.	Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs	37
3.3.1.	Familiäres Mammakarzinom.....	37
4.	Lokoregional begrenzte Primärerkrankung	43
4.1.	Generelle diagnostische und therapeutische Konzepte	43
4.2.	Diagnostik bei der Abklärung auffälliger Befunde sowie prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik bei gesichertem Mammakarzinom	43
4.2.1.	Basisdiagnostik.....	43
4.2.2.	Bildgebende Verfahren.....	44
4.2.3.	Diagnostische Sicherung	45
4.3.	DCIS und Risikoläsionen	47
4.3.1.	Vorbemerkung.....	47
4.3.2.	DCIS	47
4.3.2.1.	Klinische Präsentation, Risiko und Verlauf beim DCIS.....	47
4.3.2.2.	Operative Therapie des DCIS	47
4.3.2.3.	Radiotherapie des DCIS	48
4.3.2.4.	Antihormonelle Therapie beim DCIS	48
4.3.3.	Risikoläsionen	48
4.3.3.1.	Vorbemerkung.....	48
4.3.3.2.	Atypische duktale Hyperplasie (ADH) in der Stanz- oder Vakuumbiopsie.....	48
4.3.3.3.	Lobuläre Neoplasie (LN) in der Stanz- oder Vakuumbiopsie	49
4.3.3.4.	Flache Epithelatybie (FEA) in der Stanz- oder Vakuumbiopsie.....	49
4.3.3.5.	ADH, LN, FEA in der offenen Biopsie	49
4.3.3.6.	Papillom in der Stanz- oder Vakuumbiopsie	49
4.3.3.7.	Papillom in der offenen PE.....	50
4.4.	Operative Therapie des invasiven Karzinoms.....	51
4.4.1.	Generelle Empfehlung	51
4.4.2.	Brusterhaltende Therapie	51
4.4.3.	Mastektomie.....	51
4.4.4.	Plastisch rekonstruktive Eingriffe	52

4.4.5. Operative Therapie der Axilla	52
4.5. Pathomorphologische Untersuchung.....	53
4.5.1. Vorbemerkungen	53
4.5.2. Allgemeine Grundsätze	54
4.5.2.1. Allgemeine Patientendaten, Vorbefunde, anamnestische Angaben	54
4.5.2.2. Dokumentation der makroskopischen Bearbeitung	54
4.5.2.3. Dokumentation der mikroskopischen Bearbeitung und Begutachtung	54
4.5.2.4. Abklärung von mammographisch nachgewiesenem Mikrokalk	55
4.5.2.5. Schnellschnittuntersuchung	56
4.5.2.6. Histologische Klassifikation und Grading.....	56
4.5.2.6.1. Histologische Klassifikation	56
4.5.2.6.2. Ausdehnung intraduktale Tumorkomponente	57
4.5.2.6.3. Histologisches Grading.....	57
4.5.2.6.4. DCIS-Grading.....	57
4.5.2.7. Multifokalität/Multizentrität	58
4.5.2.8. Peritumorale Lymphgefäßinvasion	58
4.5.3. Bestimmung des Hormonrezeptor- und HER2-Status sowie des Ki-67-Proliferationsindex invasiver Karzinome.....	58
4.5.3.1. Interpretation Hormonrezeptorstatus	59
4.5.3.2. Auswertung Ki-67-Proliferationsindex	63
4.5.4. Prognostische und prädiktive Faktoren.....	64
4.5.4.1. uPA/PAI-1	65
4.5.4.2. Ki-67.....	66
4.5.4.3. Intrinsische Subtypen.....	67
4.5.4.4. Multigentests	68
4.5.5. Perkutane Biopsien im Rahmen der interventionellen Diagnostik.....	73
4.5.5.1. Perkutane Biopsie (Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie)	73
4.5.5.1.1. Makroskopische Bearbeitung	73
4.5.5.1.2. Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung	74
4.5.5.2. Feinnadelpunktion/Aspirationszytologie (FNAC)	74
4.5.6. Exzisionsbiopsien	74
4.5.6.1. Makroskopische Bearbeitung.....	74
4.5.6.2. Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung.....	77
4.5.7. Mastektomiepräparate	79
4.5.7.1. Makroskopische Bearbeitung.....	79
4.5.7.2. Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung.....	80
4.5.8. Lymphknoten.....	80
4.5.8.1. Makroskopische Bearbeitung.....	80
4.5.8.2. Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung.....	81

4.6.	Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms	82
4.7.	Systemische adjuvante Therapie (endokrine, Chemo-, Antikörpertherapie).....	86
4.7.1.	Auswahl der adjuvanten Therapie und Risikoeinstufung	86
4.7.2.	Endokrine Therapie.....	87
4.7.3.	Adjuvante Chemotherapie.....	88
4.7.4.	Neoadjuvante Therapie	89
4.7.5.	Antikörpertherapie.....	90
4.7.6.	Knochengerichtete Therapie.....	90
4.7.6.1.	Therapie und Prävention des Krebstherapie-induzierten Knochenverlusts (Cancer treatment induced bone loss).....	91
4.7.6.1.1.	Therapie der Krebstherapie-induzierten Osteoporose	92
4.7.6.2.	Adjuvante Therapie zur Verbesserung des knochenmetastasenfreien und Gesamtüberlebens	92
4.7.6.3.	Knochengerichtete Therapie bei Patientinnen mit Knochenmetastasen.....	93
4.7.6.4.	Verträglichkeit der Bisphosphonate	93
4.7.7.	Beeinflussbare Lebensstilfaktoren	94
5.	Das rezidierte oder metastasierte Mammakarzinom	96
5.1.	Definition und Prognose.....	96
5.1.1.	Definition	96
5.1.2.	Häufigkeit und Prognose.....	96
5.2.	Diagnostik des lokalen/lokoregionalen Rezidivs	97
5.3.	Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs	98
5.3.1.	Lokales (intramammäres) Rezidiv	98
5.3.2.	Lokalrezidiv nach Mastektomie	99
5.3.3.	Axilläres Lymphknotenrezidiv	99
5.3.4.	Medikamentöse Therapie	99
5.3.5.	Strahlentherapie	99
5.4.	Fernmetastasen.....	101
5.4.1.	Systemische Therapie bei prä- und perimenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status	101
5.4.2.	Systemische Therapie bei postmenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status	102
5.4.2.1.	Erstlinientherapie.....	102
5.4.2.2.	Zweit- und Folgelinientherapie.....	102
5.4.3.	Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms.....	103
5.4.3.1.	Bevacizumab beim metastasierten Mammakarzinom (1. Linie)	104
5.4.3.2.	Regime	104

5.4.4.	Metastasiertes HER2-positives Mammakarzinom	104
5.4.5.	Spezifische Metastasenlokalisationen	105
5.4.5.1.	Grundsätzliches Vorgehen bei Fernmetastasierung	105
5.4.5.2.	Spezielle Behandlung von Skelettmetastasen	105
5.4.5.2.1.	Indikationen zur Strahlentherapie	105
5.4.5.2.2.	Indikationen zur operativen Therapie.....	105
5.4.5.2.3.	Osteoprotektive Therapie	106
5.4.5.3.	Behandlung von Hirnmetastasen	106
5.4.5.4.	Behandlung von Lebermetastasen	107
5.4.5.5.	Behandlung von Lungenmetastasen.....	107
5.4.5.5.1.	Maligner Pleuraerguss	107
5.4.5.6.	Haut- und Weichteilmetastasen.....	107
5.5.	Palliativmedizin	108
5.5.1.	Bedürfnisse der Patientinnen.....	108
5.5.2.	Bedürfnisse der Nahestehenden	109
6.	Behandlung, Betreuung und Begleitung	110
6.1.	Generelles Konzept	110
6.2.	Psychoonkologische Aspekte.....	111
6.2.1.	Grundprinzipien der psychoonkologischen Versorgung	111
6.2.2.	Psychoonkologische Versorgungskonzepte und Interventionen.....	111
6.3.	Supportivtherapie	112
6.4.	Nachsorge und Langzeitbetreuung	113
6.4.1.	Ziele	113
6.4.2.	Untersuchungen zum lokoregionalen/intramammären Rezidiv beziehungsweise kontralateralen Mammakarzinom	114
6.4.3.	Männer mit Brustkrebs.....	115
6.4.4.	Untersuchung auf Metastasen	115
6.4.5.	Diagnostik und Therapie von Neben- und Folgewirkungen der Primär- und Langzeittherapien	115
6.4.5.1.	Lymphödem.....	116
6.4.5.2.	Kardiotoxizität.....	116
6.4.5.3.	Leukämie.....	117
6.4.5.4.	Klimakterisches Syndrom	117
6.4.5.5.	Antikörpertherapie.....	117
6.4.5.6.	Thromboembolische Ereignisse.....	117
6.4.5.7.	Osteoporose	117
6.4.5.8.	Fatigue	118

6.4.5.9. Reproduktion.....	118
6.4.6. Häufigkeit der Nachuntersuchungen	118
6.5. Rehabilitation.....	120
6.6. Komplementäre Medizin.....	121
6.6.1. Diagnostik.....	125
6.6.2. Komplementärmedizinische Verfahren bei Ängsten/ Angststörungen/Depression.....	125
6.6.3. Komplementärmedizinische Verfahren bei Fatigue.....	125
6.6.4. Komplementärmedizinische Verfahren zur Prophylaxe von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen.....	126
6.6.5. Komplementärmedizinische Verfahren zur Prophylaxe & Behandlung von oraler Mucositis	126
6.6.6. Komplementärmedizinische Verfahren zur Behandlung von akuten radiogenen Hautreaktionen	126
6.6.7. Nahrungsergänzungsmittel.....	126
6.6.8. Misteltherapie.....	127
6.6.9. Traditionelle Chinesische Medizin (TCM)	127
6.6.10. Meditation und Mindfulness-based stress reduction.....	127
6.6.11. Komplementärmedizinische Verfahren zur Behandlung von Schlafstörungen bei Mammakarzinompatientinnen	128
6.6.12. Komplementärmedizinische Verfahren zur Behandlung von Schmerzen bei Mammakarzinompatientinnen	128
6.6.13. Komplementärmedizinische Ansätze zur Therapie der Taxan-induzierten Neuropathie....	128
6.6.14. Komplementärmedizinische Ansätze zur Therapie von Hitzewallungen/vasomotorischen Symptomen	128
6.6.15. Alternativmedizinische Methoden.....	129
6.7. Dokumentation, Versorgungskoordination und Qualitätsmanagement	129
6.7.1. Dokumentation.....	129
6.7.2. Versorgungskoordination und Qualitätsmanagement	129
6.7.2.1. Strukturmerkmale einer guten Versorgungskoordination	129
7. Mammakarzinom in Schwangerschaft und Stillzeit, Schwangerschaft nach Mammakarzinom, Fertilitätserhalt.....	131
7.1. Schwangerschaft nach Mammakarzinom.....	131
7.2. Mammakarzinom während der Schwangerschaft.....	131
7.3. Fertilitätserhalt.....	132
8. Mammakarzinom der älteren Patientin	133

8.1.	Allgemein.....	133
8.2.	Geriatric.....	133
8.3.	Lokale Therapie.....	133
8.4.	Adjuvante endokrine Therapie.....	134
8.5.	Adjuvante Chemotherapie.....	134
8.6.	Anti-HER2-Therapie.....	135
9.	Mammakarzinom des Mannes	136
10.	Anhänge	139
10.1.	Klinische Algorithmen der Diagnosekette Brustkrebs-Früherkennung	139
10.2.	Operative Therapie des invasiven Karzinoms.....	141
10.2.1.	Möglichkeiten und Indikationen der plastischen Rekonstruktion	141
10.2.2.	Klassifikation der Eingriffe	142
10.3.	Pathomorphologische Untersuchung.....	143
10.4.	TNM- und pTNM-Klassifikation und UICC-Stadieneinteilung (8. Aufl. [703, 704] [1598, 1599] [1597, 1598] [1598, 1599] [1597, 1598][1599, 1600] [1599, 1600]).....	168
10.5.	Nachsorge und Langzeitbetreuung	174
10.6.	Arbeitsgruppen aus der Leitlinienversion von 2012.....	177
10.7.	Erläuterungen zur Methodik	178
10.7.1.	Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009)	178
10.7.2.	Schema der Empfehlungsgraduierung	180
10.7.3.	Statements	181
10.7.4.	Expertenkonsens (EK)	181
10.7.5.	Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	181
10.7.5.1.	Einholung von Interessenkonflikterklärungen	182
10.7.5.2.	Bewertung von Interessenkonflikten	182
11.	Abbildungsverzeichnis	184
12.	Tabellenverzeichnis	185
13.	Literaturverzeichnis	186

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, 2021 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 5](#) und [Abbildung 6](#). 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 \geq 3 Lnn.)“ in [Tabelle 5](#). Korrektur der Angaben zum QI 6 (mi ergänzt).

Februar 2020, Version 4.2: Umfassende redaktionelle Überarbeitung der Empfehlungskästen. Zusammengefasste Empfehlungen wurden in separate Empfehlungskästen übertragen. Durch die Überarbeitung wurden die Empfehlungsnummern geändert. Inhaltliche Änderungen fanden nicht statt.

Version 4.3: Komplette Überarbeitung des Kapitel [5.4](#) (Fernmetastasen) im Rahmen eines Amendments.

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:

- Langversion der Leitlinie
- Laienversion (Patientinnenleitlinie)
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie
- Evidenztabelle

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/>)

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten.

Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/>



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

	Name	Stadt
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 einer dem Inhalt und dem Anwendungsbereich der Leitlinie entsprechenden Multidisziplinarität und Multiprofessionalität 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 Kenntnisstand 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
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 Denking, 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

Fachgesellschaften	1. Mandatsträger	2. Mandatsträger (Vertreter)
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 (DGPFH)	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 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
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

Name	Stadt
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

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-Radistic, 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-Radistic, 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, Henschler, Hung, Link, Roncarati
6.4 Nachsorge	König, (Albert), Beckmann, Bjelic-Radiscic
6.5 Rehabilitation	Bartsch, Budach, Henschler, 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, Denking, 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

Abkürzung	Erläuterung
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
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 Epithelatybie

Abkürzung	Erläuterung
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
IBC	inflammatorisches Mammakarzinom
iFE	intensivierte Früherkennung
IHC	Immunhistochemie
IMRT	Intensitätsmodulierte 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 Erstaunungstherapie
LABC	locally advanced breast cancer
LCIS	lobuläres Carcinoma in situ
LK	Lymphknoten

Abkürzung	Erläuterung
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
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

Abkürzung	Erläuterung
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
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

Abkürzung	Erläuterung
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), Zertifizierungsverfahren 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-Programms 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](#)).

2.1.2. 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, Hämatonkologen, 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.

2.1.3. 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.

Die in den Empfehlungskästen aufgeführten Angaben zur Evidenz- und Empfehlungsgraduierung (Empfehlungsgrad, Level of Evidence) sowie das Vorgehen beim Interessenkonfliktmanagement sind im Kapitel [10.7](#) erläutert.

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 [1-3]. 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 [4]. 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 [4-6].

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 [7, 8] (Patientenrechtegesetz, „Gute Praxis Gesundheitsinformation“ <http://www.leitlinie-gesundheitsinformation.de/> und die Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation <http://www.ebm-netzwerk.de/pdf/publikationen/gpgi2.pdf>; Roadmap 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 [9-13]. 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 [14-16].

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.1.	Der Wunsch der Patientin, das Gespräch oder auch weitere Gespräche gemeinsam mit einer Vertrauensperson (Partner, Angehörige, Patientenvertreterinnen) zu führen, sollte erfragt werden.		EK	
3.2.	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.		EK	
3.3.	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.		EK	

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 [7, 8]. 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.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.4.	Die Art der Vermittlung von Informationen und der Aufklärung der Patientin soll nach folgenden Grundprinzipien einer patientenzentrierten Kommunikation, die eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglicht, erfolgen: <ul style="list-style-type: none"> • 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) 	A	1b	[17-23]

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 [22].

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 Antikonception 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 [24].

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 [25].

Die Patientin muss über Maßnahmen zur Vermeidung eines Lymphödems, über die Notwendigkeit der onkologischen Nachsorge, über Rehabilitation (s. u.), soziale, finanzielle und psychoonkologische Unterstützung [23] 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.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.5.	<p>Als Inhalte eines Therapieaufklärungsgesprächs sollten folgende Punkte angesprochen und Informationen zum Nutzen und Schaden kommuniziert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	<ul style="list-style-type: none"> • 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). 			
3.6.	<p>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.</p>	B	1b	[24]
3.7.	<p>Frauen und Männer mit Brustkrebs sind in ihrem Recht auf Selbstbestimmung zu bestärken und durch praktische Hilfestellungen zu unterstützen.</p> <p>Es liegt im Ermessen der Betroffenen, ob Selbsthilfevertreter in medizinische Beratungen und Aufklärungsgespräche einbezogen werden.</p> <p>Über Kontaktmöglichkeiten zu Selbsthilfeanbietern sollte informiert werden. Informationsmaterialien sollten von den Leistungsanbietern vorgehalten werden.</p>		EK	

3.2. Früherkennung, Mammographiescreening

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.8.	Der wichtigste populationsbezogene Risikofaktor für eine Brustkrebsentstehung ist bei Frauen und Männern das fortgeschrittene Alter.	A	2a	[26-28]
3.9.	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: Mammakarzinom des Mannes.)		EK	
3.10.	Die Brustkrebs-Früherkennung ist eine fachübergreifende Aufgabe. Es soll ein qualitätsgesicherter interdisziplinärer Verbund aus klinischer Untersuchung, apparativer Diagnostik, histologischer Abklärung und pathomorphologischer Beurteilung bestehen.		EK	
3.11.	Die Versorgungskette bedarf einer komplexen und qualitätsgesicherten medizinischen Dokumentation zwecks Zusammenführung des gesamten Qualitätsmanagements.		EK	
3.12.	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.		EK	
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	

3.2.1. Partizipative Entscheidungsfindung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.14.	Früherkennungsuntersuchungen können zu einer körperlichen und psychischen Belastung führen. Dieser Umstand soll durch eine sorgfältige Aufklärung und effektive Kommunikationsstrategie berücksichtigt werden.		EK	
3.15.	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 Arztgesprächs im Einladungsschreiben.		EK	

3.2.2. Mammographiescreening

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.16.	Die Mammographie ist die einzige Methode mit gesicherter Reduktion der Brustkrebsmortalität.	ST	1a	[26-34]
3.17.	Für Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr soll die Teilnahme am Nationalen Mammographie Screening Programm empfohlen werden.	A	1a	[26, 27, 32-38]
3.18.	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.	B	1a	[26, 27, 32-38]
3.19.	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.	B	1b	[26, 27, 34, 39]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.20.	Die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität sollen in entsprechendem Ausmaß auch für die sogenannte kurative Mammographie angewandt werden.		EK	
3.21.	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.		EK	

3.2.3. Maßnahmen zur Brustkrebsfrüherkennung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.22.	Im Rahmen der gesetzlichen Krebsfrüherkennung soll den Frauen ein Anamnese- und Aufklärungsgespräch über mögliche Risikofaktoren angeboten werden.		EK	
3.23.	Die Brustselbstuntersuchung ist, selbst bei regelmäßiger Anwendung und Training, nicht in der Lage, als alleinige Methode die Brustkrebssterblichkeit zu senken.	ST	1a	[26], [27]
3.24.	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.		EK	
3.25.	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.		EK	
3.26.	Als alleinige Methode zur Brustkrebsfrüherkennung kann der systematische Einsatz von Sonographie nicht empfohlen werden.		EK	

3.2.3.1. Sonographie

Zum alleinigen Einsatz von Sonographie anstatt Mammographie zur Brustkrebsfrüherkennung liegen keine Studien vor (Details siehe Langversion)..

3.2.3.2. Ergänzende bildgebende Diagnostik bei hoher mammographischer Dichte zur Früherkennung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.27.	Erhöhte mammographische Dichte ist ein unabhängiger, moderater Risikofaktor für das Auftreten von Brustkrebs. Mammographische Dichte und Sensitivität korrelieren negativ miteinander.	B	3a	[26, 40-42]
3.28.	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.	B	3a	[26, 32, 34, 43-46]
3.29.	Die Tomosynthese kann die Sensitivität erhöhen. Ihre Erprobung in einem qualitätsgesicherten Programm sollte erwogen werden.	B/0	1b	[47-49]

3.2.4. Forschungsbedarf zur Früherkennung von Brustkrebs

Details siehe Langversion

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 3.1.) [50]. Diese basieren auf einer Mutationsnachweisrate von mindestens 10% [51].

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.30.	<p>Eine genetische Untersuchung sollte angeboten werden, wenn eine familiäre bzw. individuelle Belastung vorliegt, die mit einer mindestens 10 %-igen Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit einhergeht.</p> <p>Dies trifft zu, wenn in einer Linie der Familie</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Es ist eine angemessene Bedenkzeit vor Durchführung der Diagnostik zu beachten.</p>	B		[52]
		EK/ 2a für Mutationswahrscheinlichkeit		
3.31.	<p>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.</p>	A	1a	[53-58]
3.32.	<p>Bei der Risikoberatung vor genetischer Testung sollten insb. folgende Inhalte berücksichtigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ·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 	5 / 1a [53-58]		

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	<p>Nach Erhalt des Genbefundes sollten bei der Risikoberatung vor dem Angebot präventiver Maßnahmen insbesondere folgende Inhalte vertieft werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • · 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 <p>· Psychoonkologische Beratungsangebote</p>			
3.33.	<p>BRCA1-assoziierte Mammakarzinome weisen häufig einen charakteristischen histopathologischen und immunhistochemischen Phänotyp auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • invasives Karzinom mit medullären Eigenschaften • G3-Morphologie <p>Östrogenrezeptor-, Progesteronrezeptor- und HER2-Negativität (triple-negativ)</p>	ST	2a	[59, 60]
3.34.	<p>Bei Vorliegen dieser Charakteristika sollte vom Pathologen auf die Möglichkeit eines erblichen Hintergrunds hingewiesen werden.</p>		EK	
3.35.	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Patientinnen mit einer pathogenen BRCA1/2-Mutation (IARC class 4/5) sollte und bei Patientinnen mit einem verbleibenden Lebenszeitrisiko von $\geq 30\%$ kann eine intensivierte Früherkennung unter Hinzunahme des MRT nur im Rahmen einer transparenten Qualitätssicherung und entsprechender Evaluation erfolgen. 		[51, 61-66]	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	<ul style="list-style-type: none"> Die zusätzliche Mammographie ab dem 40. Lebensjahr sollte im Rahmen einer transparenten Qualitätssicherung und entsprechender Evaluation erfolgen. 			
3.36.	<p>Die operative Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms richtet sich nach den Leitlinienempfehlungen für das sporadische Mammakarzinom.</p> <p>Die Mastektomie hat keinen Überlebensvorteil im Vergleich zur brusterhaltenden Therapie.</p> <p>Die medikamentöse Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms richtet sich nach den Leitlinienempfehlungen für das sporadische Mammakarzinom.</p>	ST	2a	[67-72]
3.37.	<p>Es gibt Hinweise darauf, dass eine platinhaltige Chemotherapie im Vergleich zu einer Standard-Chemotherapie zu einem besseren Therapieansprechen führen kann.</p>	ST	2a	[67-72]
3.38.	<p>Risiko-reduzierende Operation bei gesunden BRCA1/2-Mutationsträgerinnen (IARC class 4/5): prophylaktische Mastektomie</p> <p>Gesunde Frauen mit einer BRCA1 oder BRCA2 Mutation haben ein lebenszeitlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	ST	2a	[51, 73-81]
3.39.	<p>Risiko-reduzierende Operation bei gesunden BRCA1/2-Mutationsträgerinnen (IARC class 4/5): prophylaktische Adnexektomie</p> <p>Frauen mit einer pathogenen BRCA1 oder BRCA2 Mutation haben ein lebenszeitlich erhöhtes Risiko für ein Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom und/oder ein primäres Peritonealkarzinom.</p> <p>Bei gesunden Frauen mit einer pathogenen BRCA1- oder BRCA2-Genmutation führt die prophylaktische Adnexektomie zu einer Reduktion der Ovarialkarzinominzidenz und der Gesamtmortalität.</p>	ST	2a	[73, 75, 77, 82-85]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	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.			
3.40.	<p>Risiko-reduzierende Operation bei bereits unilateral an Brustkrebs-erkrankten BRCA1/2-Mutationsträgerinnen (IARC class 4/5): kontralaterale Mastektomie und prophylaktische Adnexektomie</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	ST	2a	[52, 86-93]
3.41.	<p>Risiko-reduzierende Operation bei Risikopersonen ohne nachgewiesene pathogene (IARC class 4/5) BRCA1/2-Mutation</p> <p>Bei Frauen ohne nachgewiesene BRCA1 oder BRCA2 Genmutation ist der Nutzen einer prophylaktischen oder sekundär prophylaktischen kontralateralen Mastektomie nicht nachgewiesen.</p>	ST	2a	[92, 94, 95]
3.42.	<p>Der Kontakt zur Krebsselfhilfe 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.</p> <p>Sie sollen unterstützt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Verdacht auf familiäre Belastung • Im Kontext der Gentestung • Vor prophylaktischen Maßnahmen 		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	Entsprechende schriftliche Informationsmaterialien sollten vorgehalten werden.			

4. Lokoregional begrenzte Primärerkrankung

4.1. Generelle diagnostische und therapeutische Konzepte

Insgesamt steht den behandelnden Ärzten ein großes Arsenal von diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten für ihre Patientinnen zur Verfügung (für Details siehe Langversion der Leitlinie).

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 Kapitel [10.1](#) (Algorithmus: Diagnostik von Frauen mit auffälligen bzw. suspekten Befunden der Mamma aus der Früherkennung) und gilt auch für Frauen, deren suspekten Befunden außerhalb von Screeningprogrammen erhoben wurden.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.1.	<p>Als Basisuntersuchungen gelten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese und klinische Brustuntersuchung: Inspektion, Palpation von Brust und Lymphabflussgebieten • Mammographie • Ultraschall <p>Ergibt die klinische Brustuntersuchung einen auffälligen Befund, soll die Diagnostik durch geeignete bildgebende Verfahren und ggf. eine histologische Untersuchung komplettiert werden.</p>		EK	
4.2.	Die Wirkungen endogener und exogener Hormone sollten bei Durchführung und Befundung diagnostischer Maßnahmen berücksichtigt werden.	B	2b	[96-99]

4.2.2. Bildgebende Verfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.3.	Frauen ab 40 Jahre sollen bei auffälligem Befund eine Mammographie erhalten.			EK
4.4.	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.			EK
4.5.	Zu einer mammographischen Abklärung sollen geeignete Zusatzaufnahmen erwogen werden.			EK
4.6.	Bei aktuell nachgewiesenem Malignom soll prätherapeutisch eine Mammographie bds. durchgeführt werden.			EK
4.7.	Bei hoher mammographischer Dichte bzw. eingeschränkter mammographischer Beurteilbarkeit soll eine Sonographie ergänzend durchgeführt werden.	A	1b	[44, 45, 100]
4.8.	Die Sonographie soll zur Abklärung klinisch unklarer und mammographischer sowie MR-tomographischer Befunde der Beurteilungskategorien 0, III, IV und V eingesetzt werden.	A	1b	[29, 73, 77, 78, 180, 196-199]
4.9.	Das Ziel einer standardisiert durchgeführten Mammasonographie ist die systematische und reproduzierbare Durchuntersuchung der Brustdrüse und der Axilla. Die Befunde sollen reproduzierbar dokumentiert werden.			EK
4.10.	Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität sollten auch für die Anwendung der Mammasonographie als Grundvoraussetzung nachgewiesen werden.			EK
4.11.	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.	B	2a	[101]
4.12.	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.	B	1a	[102-104]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.13.	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.			EK

4.2.3. Diagnostische Sicherung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.14.	Die histologische Abklärung von Befunden soll durch Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie und in zu begründenden Ausnahmefällen durch offene Exzisionsbiopsie erfolgen.	A	3a	[22, 105]
4.15.	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 wieder zu finden ist (z.B. durch Clipseinlage).			EK
4.16.	Auch bei primär durch Mammographie oder MRT detektierten Befunden soll bei sicherem sonographischem Korrelat die sonographisch gesteuerte Stanzbiopsie durchgeführt werden.			EK
4.17.	Bei Vorliegen von Mikrokalk ohne begleitenden Herdbefund soll die stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie eingesetzt werden.	A	2b	[105]
4.18.	Zur mammographischen oder MRT-gesteuerten Gewebegewinnung sollte die Vakuumbiopsie eingesetzt werden.			EK
4.19.	Bei allen Biopsien ist die Korrelation zwischen dem histologischen Ergebnis und der klinischen Verdachtsdiagnose zu überprüfen und zu dokumentieren.			EK
4.20.	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.			EK
4.21.	Zur feingeweblichen Abklärung bildgebend suspekter Lymphknoten sollte primär die Stanzbiopsie eingesetzt werden.	A	2a	[106-109]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.22.	Bei der interventionellen, vorzugsweise sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie sollten ≥ 3 Proben bei ≤ 14 G bei nachweisbarer Zielerfassung der Stanznadel entnommen werden.	B	3b	[110-112]
4.23.	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.	EK		
4.24.	Die primäre, offene diagnostische Exzisionsbiopsie soll nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden.	A	3a	[105, 113]
4.25.	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.	EK		
4.26.	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 Gewebematerial an den Pathologen gesandt werden.	EK		
4.27.	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.	B	2a	[114]
4.28.	Bei neu diagnostiziertem Mammakarzinom und dem klinischen Verdacht auf Metastasen soll ein bildgebendes Staging erfolgen.	A	2a	[114]
4.29.	Das Ganzkörperstaging sollte nur durchgeführt werden bei Frauen mit höherem Metastasierungsrisiko (N+, > T2) und/oder aggressiver Tumorbilogie (z.B.: Her2+, triple-negativ), klinischen Zeichen, Symptomen und bei geplanter Entscheidung zur systemischen Chemo-/Antikörpertherapie. Das	EK		

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	Ganzkörperstaging sollte mittels CT-Thorax/Abdomen und Skelettszintigraphie erfolgen.			

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 duktales Carcinoma in situ (DCIS), die atypische duktales Epithelhyperplasie (ADH), die lobuläre Neoplasie (LN), die flache Epithelatyypie (FEA) und das intraduktales 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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.30.	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.		EK	

4.3.2.2. Operative Therapie des DCIS

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.31.	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.	A	2b	[115-119]
4.32.	Eine Axilladisektion 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.	A	1b	[120, 121]

4.3.2.3. Radiotherapie des DCIS

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.33.	Die adjuvante Radiotherapie verringert das Lokalrezidivrisiko nach brusterhaltender 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.	B	1a	[122-126]

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 [127]. Dieses gilt auch für das kontralaterale Risiko eines invasiven Zweitkarzinoms [128]. Der Effekt auf das intramammäre Rezidivrisiko ist jedoch geringer als für die adjuvante Radiotherapie, und gleichfalls ohne nachweisbaren Einfluss auf das Überleben [128-131]. 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 [129]. Die NNT-Rate für Subgruppen beträgt: ipsilaterales DCIS 47; kontralaterales DCIS 93; ipsilaterales invasives Karzinom 63 und kontralaterales invasives Karzinom 54 Patienten [129]. Aromatasehemmern haben beim DCIS einen ähnlichen protektiven Effekt wie Tamoxifen [132]. Aufgrund des relativ geringen Nutzens für die individuelle Patientin mit DCIS wird zu einer zurückhaltenden Indikation der adjuvanten antihormonellen Therapie beim DCIS geraten [133]. Diese zeigt einen höheren Benefit in der Postmenopause als in der Prämenopause [134]. Bei Indikationstellung zu einer antihormonellen Therapie ist die Bestimmung des Östrogenrezeptors beim DCIS erforderlich [128].

4.3.3. Risikoläsionen**4.3.3.1. Vorbemerkung**

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.34.	Das therapeutische Konzept bei Risikoläsionen soll nach Vorliegen des histologischen Befundes aus einer Stanz-/Vakuumbiopsie interdisziplinär (Radiodiagnostik, Operateur, Pathologie) erstellt werden.		EK	

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.35.	Bei Diagnose einer ADH soll eine offene PE zum Ausschluss einer höhergradigen Läsion durchgeführt werden.		EK	

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.36.	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 Komedytypnekrosen) sollte eine Exzision der Veränderung durchgeführt werden, ebenso bei Diskordanz zum radiologischen Befund.			EK

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.37.	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.			EK

4.3.3.5. ADH, LN, FEA in der offenen Biopsie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.38.	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.			EK

4.3.3.6. Papillom in der Stanz- oder Vakuumbiopsie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.39.	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.			EK

4.3.3.7. Papillom in der offenen PE

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.40.	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.		EK	

4.4. Operative Therapie des invasiven Karzinoms

4.4.1. Generelle Empfehlung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.41.	Basis der Therapie für alle nicht fortgeschrittenen Mammakarzinome ist die Tumorsektion in sano (R0-Status).	A	1a	[135, 136]
4.42.	Der Resektionsrandstatus hat einen prognostischen Effekt beim invasiven Mammakarzinom. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Resektionsrandstatus (positiv vs. negativ) und der Lokalrezidivrate.	A	1a	[135, 137]

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.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.43.	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.		1a	[135, 136, 138-144]
4.44.	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.		EK	

4.4.3. Mastektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.45.	Eine Mastektomie soll bei den folgenden Indikationen durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> • 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 	A	2b	[120, 145-147]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.46.	Unter Berücksichtigung von tumorfreien Resektionsrändern kann die Mastektomie auch als hautsparend mit oder ohne Erhalt des MAK durchgeführt werden.	0	2a	[148-151]
4.47.	Unter Berücksichtigung der Tumorlokalisation und Tumorgroße kann bei multizentrischem Sitz im Einzelfall auf eine Mastektomie verzichtet werden.	0	2a	[152-159]
4.48.	Eine kontralaterale prophylaktische Mastektomie sollte bei Nicht-Mutationsträgerinnen bzw. bei Patientinnen ohne Nachweis einer familiären Hochrisikosituation zur Reduktion des kontralateralen Mammakarzinomrisikos nicht durchgeführt werden.	B	2b	[92, 95, 136, 160]

4.4.4. Plastisch rekonstruktive Eingriffe

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.49.	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.	A	2b	[22, 136, 150, 161]

4.4.5. Operative Therapie der Axilla

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.50.	Das axilläre Staging soll Bestandteil der operativen Therapie des invasiven Mammakarzinoms sein.	EK		
4.51.	Dies soll mit Hilfe der Sentinellymphknoten-Entfernung (SLNB) bei palpatorisch und sonographisch unauffälligem Lymphknotenstatus erfolgen.	A	1a	[22, 121, 136, 162]
4.52.	Klinisch auffällige, aber bioptisch bisher negative Lymphknoten sollten im Rahmen der SLNB mitentfernt werden.	B	2b	[22, 163]
4.53.	Bei Patientinnen mit pT1-pT2/cN0-Tumoren, die eine brusterhaltende Operation mit anschließender perkutaner Bestrahlung über tangentielle Gegenfelder (Tangentialbestrahlung) erhalten und einen oder zwei positive Sentinel-Lymphknoten aufweisen, sollte auf eine Axilladisektion verzichtet werden.	B	1b	[121]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.54.	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.	B	1b	[121, 164]
4.55.	Bei ausschließlicher Mikrometastasierung soll auf eine gezielte Therapie der Lymphabflussgebiete (Operation, Radiotherapie) verzichtet werden.	B	1b	[165, 166]
4.56.	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.	B	2b	[136, 167, 168]
4.57.	Bei Patientinnen, die eine primär systemische Therapie (PST) erhalten und prätherapeutisch einen stanzbiologisch positiven (cN1) und nach der PST einen klinisch negativen Nodalstatus aufweisen (ycN0), sollte eine Axilladissektion erfolgen.	B	2b	[169, 170]
4.58.	Bei Patientinnen, die eine primär systemische Therapie (PST) erhalten und vor und nach der PST einen positiven Nodalstatus aufweisen, soll eine Axilladissektion durchgeführt werden.			EK
4.59.	Bei Nachweis einer Fernmetastasierung soll auf ein axilläres Staging verzichtet werden.			EK

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 [171-179].

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.60.	Das Operationsmaterial soll mit Angaben zur Fragestellung und zum klinisch-radiologischen Befund, eindeutig topographisch markiert und vollständig an den Pathologen übersendet werden.			EK

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 10 und Abbildung 11):

- 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)
 - Tumorgöße* (DCIS und invasive Karzinome; bei invasiven Karzinomen mit extensiver intraduktaler Komponente [Def. siehe Ausdehnung intraduktales Tumorkomponente]: Angabe der Größe des invasiven Anteils sowie zusätzlich Angabe der Größe des assoziierten DCIS)
 - Ggf. Angabe weiterer, zusätzlicher Tumorherde, falls vorhanden (Multifokalität/Multizentrität)*
 - 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 intraduktales Komponente getrennt)
 - Peritumorale Gefäßinvasion (wenn lichtmikroskopisch vorhanden)
 - pTNM-Klassifikation* [180] (ggf. unter Einbeziehung weiterer Gewebeprobe(n))
 - 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 Gewebeprobe(n)/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).

* wird bei perkutanen Biopsien nicht erhoben

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.

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.61.	<p>Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung soll nur bei unmittelbarer operativer Konsequenz erfolgen.</p> <p>Anwendungsgebiete sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). 		EK	

4.5.2.6. Histologische Klassifikation und Grading

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.62.	Alle invasiven Karzinome sollen histologisch klassifiziert werden (gemäß aktueller WHO-Klassifikation [115]).		EK	

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 [59]; siehe Anhang 11.3: Tabelle 12.

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-Präparat geben. Die publizierten Übereinstimmungsraten liegen zwischen 65% bis 100% [181].

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 angegeben werden.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.63.	Bei allen invasiven Mammakarzinomen soll ein Grading nach Elston und Ellis [182] (Modifikation des Bloom und Richardson-Gradings) durchgeführt werden.		EK	

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 13). 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) [183-193]. Die Stanzbiopsien zeigen in der Tendenz ein niedrigeres Grading, insbesondere aufgrund einer unterschätzten Mitosezahl [183-185, 187, 188, 190, 191, 194]. Möglicherweise korreliert der Ki-67 (Mib-1)-Proliferationsindex in den Stanzbiopsien besser als die Mitosezahl mit den niedrigen und hohen Mitoseraten in den Exzidaten [194].

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 [195, 196], andererseits wird die Verwendung des Ki-67-Index anstatt der Mitosezahl befürwortet [197], 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 WHO [59] (vgl. Anhang 11.3, Tabelle 11).

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

- Kerngrad gemäß „Konsensus-Konferenz zur Klassifikation des DCIS in Philadelphia, 1997“ [198] (vgl. Anhang 11.3 Tabelle 10)
- Komedoartige Nekrosen vorhanden/nicht vorhanden

4.5.2.7. Multifokalität/Multizentrität

Derzeit liegt keine international einheitliche Definition der Begriffe „Multifokalität“ und „Multizentrität“ vor [199, 200]. 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.
- Multizentrität: Auftreten von getrennten Karzinomherden in mehr als einem Quadranten bzw. nach Faverly [201] 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 [202, 203]. 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 [204, 205].

Bei der Diagnostik einer peritumoralen LVI sind strenge Kriterien anzuwenden, um Tumorzellkomplexe abzugrenzen, die in artifiziiell entstandenen Gewebsspalten liegen (bspw. als Folge von Schrumpfungsfaktoren) [59, 206, 207]:

- 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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.64.	Beim invasiven Mammakarzinom sollen in der Primärdiagnostik der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie der HER2-Status bestimmt werden, vorzugsweise bereits an der Stanzbiopsie.	A	2a	[172, 177, 208, 209]
4.65.	Zusätzlich kann die Proliferationsrate durch immunhistochemischen Nachweis von Ki-67 bestimmt werden.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.66.	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.			EK
4.67.	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.	A	1b	[177, 210, 211]
4.68.	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.			EK

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 [172, 212, 213]. 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 [214]. 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 [212]. 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 ($\geq 10\%$ positive Tumorzellen) [215-219].

Daher wird folgende Unterteilung empfohlen [214, 220]:

- ER-/PgR-positiv: $\geq 10\%$ 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 [172]. Als Ergänzung kann der

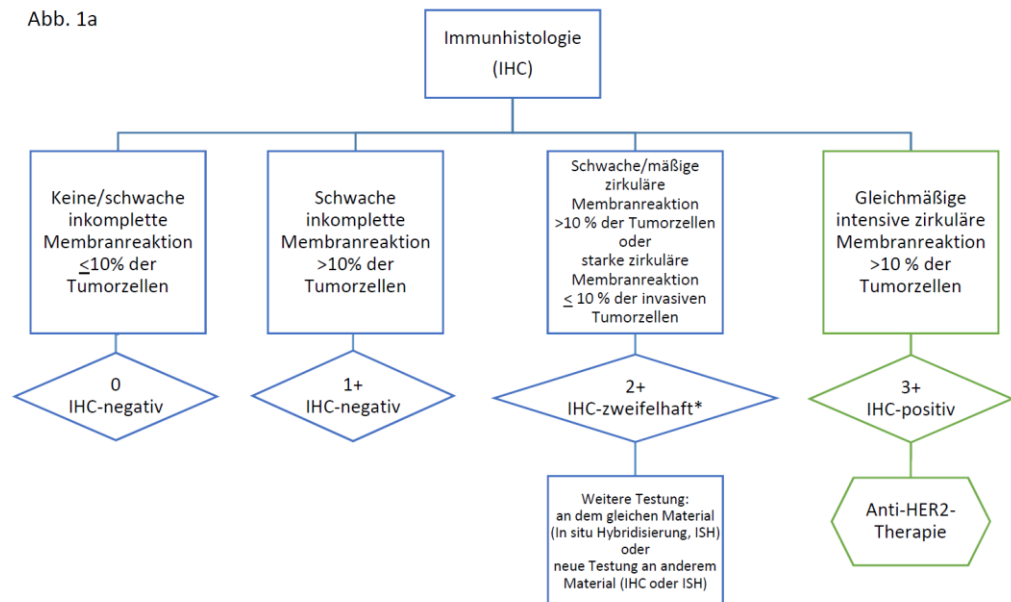
international akzeptierte Allred-Score [221] oder der Immunreaktive Score (IRS) nach Remmele und Stegner [222] mitgeteilt werden (s. Anhang 11.3 Tabelle 16).

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.

Abb. 1a



* 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.

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.

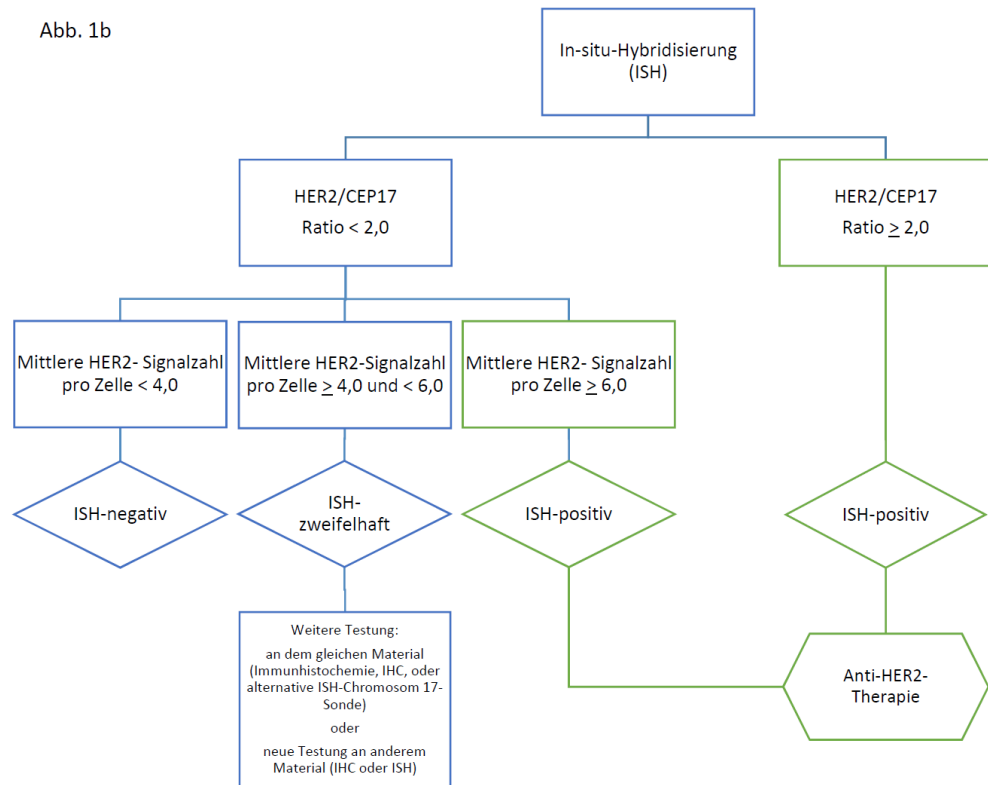


Abbildung 1: Abbildung 2: Aktuell empfohlene HER2-Testalgorithmen: (a) für die Immunhistochemie, (b) für die In-situ-Hybridisierung; adaptiert an [177], [211]

Die in den ASCO/CAP-Leitlinien von 2007 empfohlene Anhebung des immunhistochemischen Cut-off für den Score 3+ von 10% auf 30% [223] 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%; [224]] und sich die analytische Qualität der HER2-Testung seit 2007 generell verbessert hätte [177].

Ein Schwachpunkt der 2013 publizierte ASCO/CAP-Leitlinie ist die in sich widersprüchliche Definition des 2+Scores mit unklarer Abgrenzung gegenüber dem 1+Score [177]. Diese Unschärfe wurde 2015 korrigiert, indem die Definition dahingehend überarbeitet wurde, wieder die ursprünglichen Kriterien aus 2007 anzuwenden [211].

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-amplifizierte 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, kribriiform
 - 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 [211, 225].

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 Gängepithelien 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 [226]. 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 [226-229]. 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 [230]. 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 [231-233]. 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 [234-238].

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 [231, 234, 239-241]

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 [242].

Es gibt keine einheitliche Sichtweise zur Frage, welche Zellzahl analysiert werden sollte. Die Empfehlungen reichen von 100 bis 2000 Zellen [230, 231, 239]. 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 [228, 229]. 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 [231, 233]. 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

Nr.	Empfehlungen/Statements	E G	LoE	Quellen
Zur Einschätzung des Erkrankungsverlaufs (Prognose) sollen erhoben werden:				
4.69.	pTNM-Status (lokoregionäre Tumorausbreitung, lokoregionärer Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung) gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation [derzeit 8. Auflage [180]]	A	1a	[209, 243-249]
4.70.	Resektionsrandstatus (R-Klassifikation, gemäß aktueller TNM-Klassifikation, derzeit 8. Auflage [180]) und Sicherheitsabstände	A	1b	[137, 208, 209]
4.71.	histologischer Typ (gemäß aktueller WHO-Klassifikation)	A	2b	[59, 209, 250]
4.72.	histologisches Grading gemäß Elston und Ellis [182]	A	2a	[182, 209, 234, 247, 251, 252]

Nr.	Empfehlungen/Statements	E G	LoE	Quellen
4.73.	peritumorale Lymphgefäßinvasion (gemäß aktueller TNM-Klassifikation, derzeit 8. Auflage [180])	A	2b	[202, 203, 209, 247, 253]
4.74.	Alter	EK		
4.75.	Die Hinzunahme von Ki67 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.		1b	[481, 489, 490, 493]
4.76.	Ki-67 ist ein kontinuierlicher Marker der Proliferationsaktivität. Bei einer Ki-67-Positivität \geq 25% kann von einem erhöhten Risiko ausgegangen werden.	EK		
4.77.	Die Reproduzierbarkeit der Ki-67-Bestimmung lässt sich durch Anwendung einheitlicher Kriterien signifikant verbessern. Die Bestimmung sollte daher standardisiert erfolgen.	EK		
4.78.	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.	0	2b	[227, 254-256]
4.79.	Wenn ein Multigentest durchgeführt wird, soll nicht mehr als ein Test zur Entscheidungsfindung herangezogen werden.	EK		

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 [227], 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 [227]. 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 [257]. 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-positiv oder triple-negative Karzinome sind deutlich seltener uPA/PAI-1-negativ als Karzinome vom Luminal-A-Typ [258]. 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 [259]. 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-gestützten Therapieentscheidung aufgrund fehlender geeigneter Studien unklar ist [260].

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 [227]. 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; $p<0,0001$) [226]. 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 [234, 235, 238]. 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%) [226] 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 $\leq 10\%$ als niedrig. Gemäß der Metaanalyse von Petrelli et al. [226] 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 $\geq 25\%$ 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 $\geq 25\%$ von einem erhöhten Risiko ausgegangen werden kann. Diese wird auch durch die multizentrischen Daten aus einem der deutschen klinischen Krebsregister gestützt [236]. 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 [227].

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 [236] 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 [261, 262]. 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 [263]. Alternativ wurde eine vereinfachte Klassifikation vorgeschlagen, in der die Tumoren anhand eines immunhistochemischen Algorithmus unterschieden werden [264-266]:

- 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 [212, 213, 267, 268]: 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 [269]. 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) [212, 213, 267]. 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

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) [270-273] als auch Oncotype DX® [274-278] und Prosigna® (PAM50) [279-282] 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 [283].

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 [234]. 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 [256]. 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 [255]. 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 [284, 285]. 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) [286]. 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 [287]. 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: $LR-\chi^2=49,3$; EPclin: $LR-\chi^2=139,3$; RS: $LR-\chi^2=29,1$). 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 [227]. 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 [288]. 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 [289]. Für diesen Bericht wurden zunächst 3 randomisierte [255, 273, 275] und 5 Prognosestudien [254, 272, 278, 281, 290] identifiziert. Für die Evidenzbewertung des IQWiG wurden allerdings keine der 5 Prognosestudien und lediglich zwei der drei randomisierten Studien berücksichtigt [255, 273]. 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 erreichen 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) [289]. 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 [254, 291]. 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 [272]. 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 [289] 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 konsenterte 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].

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
Zur Einschätzung der voraussichtlichen Wirkung adjuvanter systemischer Therapien sollen erhoben werden:				
4.80.	Östrogen-/Progesteronrezeptorstatus für eine endokrine Systemtherapie	A	1a	[172, 292, 293]
4.81.	HER2/neu-Status für eine zielgerichtete Anti-HER2-Therapie	A	1b	[177, 208-210]
4.82.	Menopausenstatus für den Einsatz einer antiöstrogenen Therapie	A	1c	[294]
4.83.	<p>Verschiedene prädiktive Faktoren besitzen einen signifikanten Vorhersagewert für das Eintreten einer pathologischen Komplettremission (pCR).</p> <p>Im Vorfeld einer neoadjuvanten Systemtherapie sollen erhoben werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Alter · cT* · cN* · histologischer Typ · histologisches Grading · ER- und PgR-Status · HER2-Status <p>*Klinische Parameter</p>	A	1a	[295, 296]

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)

Gewebeinbettung:

- 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)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.84.	<p>Von Gewebezylindern, die zur Abklärung von Kalzifikationen entnommen wurden, sollten mindestens 3 HE-Schnittstufen angefertigt und untersucht werden.</p> <p>Bei Gewebezylindern, die zur Abklärung von Herdbefunden entnommen wurden, kann eine HE-Schnittstufe ausreichen.</p> <p>Weitere Schnittstufen können bei fehlendem Korrelat zum klinisch-radiologischen Befund oder zur Klärung der Diagnose notwendig sein.</p>			EK

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 Schnittländer
- 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 Gewebeslamellen 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 3).

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 [297]. 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 [298].

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 residueller 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 11 - Formblatt 2B).

Orientierung des Präparates angeben (siehe*) !

Entnahmelokalisation: Mamma re li

*z.B. kranial

*z.B. lateral

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):

	1	2	3	4	5
*z.B. ventral					
	6	7	8	9	10
*z.B. dorsal					

Abbildung 3: Skizzierung der Gewebeentnahmen

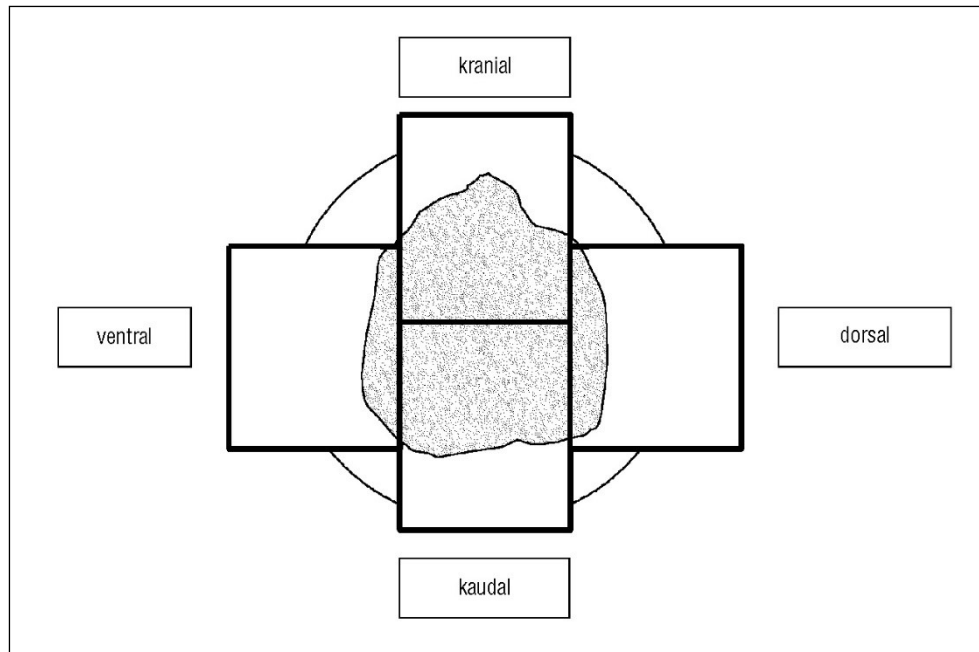


Abbildung 4 : Gewebeentnahmen bei einem palpablen Herdbefund

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 Gewebeprobe)
- 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 11 - Formblatt 2B).

4.5.8. Lymphknoten

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.85.	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).		EK	

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 [178, 299]:
 - Bei makroskopisch befallenen Lymphknoten: ein H&E-Schnitt pro Block
 - Bei makroskopisch nicht eindeutig befallenen Lymphknoten: Schnittstufen (Abstand \leq 500 μ m) 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 [178, 179]. Allerdings ist in Abhängigkeit von der Dicke des insgesamt eingeblockten Lymphknotengewebes die Anfertigung von mind. 2–3 Schnittstufen (Abstand 100–500 μ m) empfehlenswert, um die Entdeckung aller Makrometastasen (> 2 mm) sicherzustellen.

Begutachtung:

- Dokumentiert werden folgende Angaben, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Anhang 11.3: Abbildung 11 - 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 Gewebeprobe(n)) (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) [180].

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 [180].

4.6. Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.86.	<p>Nach brusterhaltender Operation wegen eines invasiven Karzinoms soll eine Bestrahlung der betroffenen Brust durchgeführt werden.</p> <p>Bei Patientinnen mit eindeutig begrenzter Lebenserwartung (<10 Jahre) und einem kleinen (pT1), nodalnegativen (pN0), hormonrezeptorpositiven HER2-negativen Tumor mit endokriner adjuvanter Therapie, freie Schnittränder vorausgesetzt, kann unter Inkaufnahme eines erhöhten Lokalrezidivrisikos nach individueller Beratung auf die Strahlentherapie verzichtet werden.</p> <p>Hinweis für alle Empfehlungen: Alle Einzelpositionen sind „oder“-Verknüpfungen. „Und“-Verknüpfungen sind mit einem „und“ dargestellt.</p>	A	1a	[300-307]
4.87.	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.	B/0	1a	[308-314]
4.88.	<p>Eine lokale Dosisaufsättigung (Boost-Bestrahlung) des Tumorbettes senkt die lokale Rezidivrate in der Brust, ohne dadurch einen signifikanten Überlebensvorteil zu bewirken.</p> <p>Die Boostbestrahlung</p> <ul style="list-style-type: none"> · soll daher bei allen <= 50 Jahre alten Patientinnen und · sollte bei > 51 Jahre alten Patientinnen nur bei erhöhtem lokalem Rückfallrisiko erfolgen (G3, HER2-positiv, tripelnegativ, > T1). 	A/B	1a	[315-318]
4.89.	Eine alleinige Teilbrustbestrahlung (als Alternative zur Nachbestrahlung der ganzen Brust) kann bei Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko durchgeführt werden.	0	1a	[319-324]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.90.	Die postoperative Radiotherapie der Brustwand nach Mastektomie senkt das Risiko eines lokoregionären Rezidivs und verbessert das Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittenen und nodal positiven Mammakarzinomen.	A	1a	[325]
4.91.	<p>Bei folgenden Situationen soll die Strahlentherapie der Brustwand nach Mastektomie indiziert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 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 <p>a) Bei mehr als 3 befallenen axillären Lymphknoten soll eine Postmastektomiebestrahlung regelhaft durchgeführt werden</p> <p>b) Bei 1-3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten soll eine Postmastektomiebestrahlung durchgeführt werden, wenn ein erhöhtes Rezidivrisiko vorliegt (z.B. wenn HER2 positiv, tripelnegativ, G3, L1, Ki-67 > 30%, > 25% der entfernten Lymphknoten tumorbefallen; Alter ≤ 45 Jahren mit zusätzlichen Risikofaktoren wie medialer Tumorlokalisation oder Tumorgroße > 2cm, oder ER negativ).</p> <p>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.</p> <p>d) Bei allen anderen Patientinnen mit 1-3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten soll die individuelle Indikation interdisziplinär festgelegt werden.</p>	A	1a	[325-339]
4.92.	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.	A	1a	[340-343]

Tabelle 5: 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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.93.	Die adjuvante Bestrahlung der regionalen Lymphabflussgebiete verbessert das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben in Untergruppen von Patientinnen.		1a	[344-348]
4.94.	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.	0	2a/2b	[344-350]
4.95.	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)	B	2a	[344-350]
4.96.	Die Bestrahlung der supra/infraklavikulären Lymphknoten soll generell bei Patientinnen mit > 3 befallenen axillären Lymphknoten erfolgen.	A	2a	[344-350]

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)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.97.	Die Bestrahlung der A. mammaria interna Lymphknoten kann bei axillär pN0- oder axillär pN1 mi-Patientinnen in folgender Situation erfolgen: - Prämenopausal und zentraler oder medialer Sitz und G2-3 und ER/PgR-negativ	0	2b	[344-348]
4.98.	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)	B	2b	[344-348]
4.99.	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	B	2b	[344-348]
4.100.	Bei nachgewiesenem Befall der A. mammaria interna Lymphknoten sollten diese bestrahlt werden.	B	2b	[344-350]
4.101.	Die Bestrahlung der A. mammaria interna Lymphknoten soll bei erhöhtem kardialen Risiko oder einer Therapie mit Trastuzumab individuell interdisziplinär entschieden werden.	A	4	[351, 352]
4.102.	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.	0/ A	2b	[165, 353-355]
4.103.	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.	EK		
4.104.	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.	A	1b	[356, 357]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.105.	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.	A	1b	[358-361]
4.106.	Bei alleiniger RT sollte diese innerhalb einer 8-wöchigen Frist postoperativ eingeleitet werden.			[362, 363]
4.107.	Eine adjuvante endokrine Therapie kann unabhängig von der Radiotherapie eingeleitet werden. (1a) Eine Therapie mit Trastuzumab kann während einer Strahlentherapie fortgeführt werden. Bei einer simultanen A. mammaria Lymphknoten Bestrahlung soll das Vorgehen interdisziplinär festgelegt werden. (4)			[351, 352, 364, 365]

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 [138, 268].

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 [268]. Als Surrogatparameter für die molekularen Subtypen gelten die immunhistochemisch bestimmten Marker ER, PgR, HER2 und Ki-67 [268]. 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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.108.	<p>Patientinnen mit östrogen- und/oder progesteronrezeptor-positiven (*) invasiven Tumoren sollen eine endokrine Therapie erhalten.</p> <p>* (>/=10% progesteronrezeptor-positive Tumorzellkerne)</p>	A	1a	[22, 366-369]
4.109.	Diese soll erst nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden, kann aber parallel zur Strahlentherapie erfolgen.	A	1a	[305, 366-368] [22, 369]
4.110.	<p>Nach 5 Jahren Tamoxifen soll für jede Patientin mit einem ER+ Mammakarzinom die Indikation zu einer erweiterten endokrinen Therapie geprüft werden.</p> <p>Die Indikationsstellung sollte in der Abwägung des Rückfallrisikos und den therapieassoziierten Nebenwirkungen (Toxizität, verminderte Adhärenz) erfolgen.</p> <p>Bei der Wahl der endokrinen Therapie soll der aktuelle Menopausenstatus der Patientin berücksichtigt werden.</p>	A/B	LL-Adapt	[370]
4.111.	<p>Bei prämenopausalen Patientinnen soll eine Tamoxifentherapie für mindestens 5 Jahre durchgeführt werden.</p> <p>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.</p> <p>Die Indikation der erweiterten Therapie ist vom Rezidivrisiko und Wunsch der Patientin abhängig.</p>	A	1a	[366, 367, 371-373]
4.112.	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.	EK		
4.113.	Die alleinige Ovarialsuppression kann entweder durch Gabe eines GnRHa oder durch eine bilaterale Ovariectomie für prämenopausale Frauen mit einem ER+ Mammakarzinom erwogen werden, die kein Tamoxifen erhalten können oder wollen.	EK		

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.114.	Die Ovarialsuppression (GnRHa oder bilaterale Ovariectomie) 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.	A	LL-Adapt	[374]
4.115.	Die adjuvante endokrine Therapie für postmenopausale Patientinnen mit einem ER+ Mammakarzinom sollte einen Aromatasehemmer enthalten.	B	1b	[374]

4.7.3. Adjuvante Chemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.116.	Eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie sollte gestellt werden bei: <ul style="list-style-type: none"> • HER2-positiven Tumoren (ab pT1b, N0; pT1a, N0 wenn weiteres Risiko: G3, ER/PR neg., Ki67 hoch) • Triple negative 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)	B	1a	[120, 138, 375-378]
4.117.	Eine Chemotherapie soll in den empfohlenen Dosierungen verabreicht werden. Bei Unterdosierung oder Reduktion der Zyklen droht ein Effektivitätsverlust.	A	1a	[377, 379-383]
4.118.	Zytostatika können zeitlich simultan oder sequenziell verabreicht werden (entsprechend evidenzbasierter Protokolle). Bei hohem tumorbedingtem Mortalitätsrisiko und dafür geeigneten Patientinnen sollten dosisdichte Therapien eingesetzt werden.	B	1b.	[384-389]
4.119.	Die adjuvante Chemotherapie sollte ein Taxan und ein Anthrazyklin enthalten.	B	1a	[760-765]
4.120.	6 Zyklen TC (Docetaxel/Cyclophosphamid) können bei einem mittleren klinischen Risiko (≤ 3 befallene Lymphknoten) eine Alternative darstellen.	0	1a	[760-765]
4.121.	Eine adjuvante Standard-Chemotherapie soll 18–24 Wochen dauern.	A	1a	[751, 761, 766-774]

4.7.4. Neoadjuvante Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.122.	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.			EK
4.123.	Wenn die gleiche postoperative, adjuvante Chemotherapie indiziert ist, sollte eine neoadjuvante systemische Therapie bevorzugt werden.			EK
4.124.	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.		1a	[296, 399, 400]
4.125.	Der Effekt (pathohistologische Remission) ist bei hormonrezeptornegativen Karzinomen am Größten.		1a	[296, 400-402]
4.126.	Eine Resektion in den neuen Tumorgrenzen ist möglich, wenn eine R0-Resektion erreicht werden kann.			EK
4.127.	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.			EK
4.128.	Die neoadjuvante endokrine Therapie ist keine Standardtherapie, in speziellen Situationen (inoperabel, multimorbide Patientin) kann eine neoadjuvante endokrine Therapie erwogen werden.			EK
4.129.	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 stanzbiologisch N+, Tumorgroße > 2cm) sollte die Therapie durch Pertuzumab ergänzt werden.			EK
4.130.	Platinsalze erhöhen beim triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) unabhängig vom BRCA-Status die Komplettremissions-Rate (pCR-Rate). Der Vorteil auf das progressionsfreie Überleben			EK

	(PFS) und das Gesamtüberleben ist nicht abschließend geklärt. Die Toxizität ist höher.	
4.131.	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.	EK

4.7.5. Antikörpertherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.132.	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.	A	1b	[22, 120, 403]
4.133.	Die adjuvante Behandlung mit Trastuzumab sollte vorzugsweise simultan mit der Taxan-Phase der adjuvanten Chemotherapie begonnen werden.	B	2a	[404]
4.134.	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.		EK	

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 Frakturrisiko signifikant erhöht [405]. 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 [406-408]. Die Kombination aus ovarieller Suppression verbunden mit einem Aromatasehemmer führt zum stärksten Abfall der Knochendichte [406].

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 [409-412].

Auch Chemotherapien können zu einem relevanten Knochendichteverlust führen [413, 414].

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 [415, 416]. 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>; [417].

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.135.	<p>Patientinnen mit einem erhöhten anamnese- oder krebstherapiebasierten Risiko für einen Knochenverlust sollten zu Beginn der Therapie eine Knochendichtemessung durchführen lassen.</p> <p>Abhängig vom Ergebnis und weiteren Risikofaktoren sollte die Knochendichtemessung in regelmäßigen Abständen wiederholt werden.</p>		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.136.	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.			EK
4.137.	Bei prämenopausalen Patientinnen mit GnRH und/oder TAM und bei postmenopausalen Patientinnen unter AI sollte eine knochenprotektive Therapie erwogen werden.	B	1b	[406, 409, 411, 417]
4.138.	Eine Hormontherapie mit Östrogenen sollte bei Brustkrebspatientinnen zur Prävention der krebstherapieassoziierten Osteoporose nicht eingesetzt werden, da eine erhöhte Rezidivrate insbesondere bei hormonrezeptorpositiver Erkrankung nicht ausgeschlossen werden kann.	B	1a	[418]
4.139.	Neben den allgemeinen Empfehlungen können Bisphosphonate oder Denosumab zur primären Prävention des krebstherapie-induziertem Knochenverlusts eingesetzt werden.			EK
4.140.	Eine Risikoreduktion für Frakturen im Rahmen einer endokrinen Therapie ist lediglich für Denosumab jedoch derzeit nicht für Bisphosphonate eindeutig nachgewiesen.	A	1	[409]
4.141.	Die knochengerichtete Therapie zur Vermeidung einer therapieassoziierten Osteoporose sollte erfolgen, solange die endokrine Therapie durchgeführt wird.			EK

4.7.6.1.1. Therapie der Krebstherapie-induzierten Osteoporose

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.142.	Wenn eine Fraktur ohne adäquates Trauma auftritt, sollte eine Knochenmetastase ausgeschlossen werden.			EK

4.7.6.2. Adjuvante Therapie zur Verbesserung des knochenmetastasenfreien und Gesamtüberlebens

Gemäß der „Seed and soil“-Theorie metastasieren insbesondere luminaire Mammakarzinomzellen bevorzugt in den Knochen und lassen sich dort als disseminierte Tumorzellen nachweisen [419-421]. Bisphosphonate und wahrscheinlich auch Denosumab scheinen einen therapeutischen Effekt bezüglich der Persistenz dieser Zellen und damit der Inzidenz von sekundären Knochenmetastasen zu haben [422].

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) [423]. 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 [424].

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 [417]).

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.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.143.	Eine adjuvante Bisphosphonattherapie verlängert das knochenmetastasenfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen sowie bei prämenopausalen Patientinnen unter Ovarsuppression (außerhalb des Zulassungsstatus).	A	1	[423, 424]
4.144.	Für prämenopausale Patientinnen ohne Ovarsuppression kann derzeit keine Empfehlung für den adjuvanten Einsatz von Bisphosphonaten oder Denosumab gegeben werden.	0	1b	[417, 423, 424]

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 [425]. 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 [426]).

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 [409, 427]. Nur in der AZURE-Studie, welche in den ersten 30 Monaten der Behandlung eine höhere Dosisdichte aufweist (siehe oben), wurden vermehrt Kieferknochennekrosen beschrieben [417].

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.145.	Vor Beginn einer adjuvanten osteoprotektiven Therapie soll eine Vorstellung bei einem Zahnarzt erfolgen. Ansonsten gelten die Empfehlungen der S3-Leitlinie zur "Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen".		EK	

4.7.7. Beeinflussbare Lebensstilfaktoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.146.	<p>Patientinnen sollen zu körperlicher Aktivität und zur Normalisierung des Körpergewichts (bei erhöhtem BMI) motiviert werden. Hilfestellungen sollten vermittelt werden. Insbesondere wird empfohlen:</p> <p>a.) körperliche Inaktivität zu vermeiden und so früh wie möglich nach der Diagnosestellung zu normaler Alltagsaktivität zurück zu kehren (LoE 2a)</p> <p>b.) das Ziel 150 min moderater oder 75 min anstrengender körperlicher Aktivität pro Woche zu erreichen (LoE 1a)</p>	A	2a/1a	[428-433]
4.147.	Patientinnen sollten Krafttrainingsprogramme insbesondere unter Chemo- und Hormontherapie angeboten werden.	B	1b	[428, 434-437]
4.148.	Patientinnen sollten zur Behandlung von brustkrebsassoziiierter Fatigue zu regelmäßiger Sporttherapie und körperlicher Aktivität geraten und angeleitet werden.	B	1a	[438-441]
4.149.	<p>Bei manifester Chemotherapie induzierter Polyneuropathie sollte zur Verbesserung der Funktionalität eine Bewegungstherapie erfolgen.</p> <p>Diese kann enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balanceübungen • sensomotorisches Training • Koordinationstraining • Vibrationstraining 	B	1a/2a	[435, 436, 442, 443]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	<ul style="list-style-type: none"> Feinmotoriktraining 			
4.150.	Patientinnen nach operativer Behandlung des Brustkrebses und Auftreten eines Lymphödems sollten in ein betreutes, langsam progressives Krafttraining zur Lymphödembehandlung eingeführt werden.	B	1b	[431, 444-449]
4.151.	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.	A	LL-Adapt .	[428]
4.152.	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.	A	LL-Adapt .	[428]
4.153.	Patientinnen sollen dahingehend beraten werden, nicht zu rauchen, ggfs. sollen Raucherinnen Entwöhnungsprogramme empfohlen werden.	A	2a	[428]
4.154.	Zur Vermeidung später Rezidive (> 5 Jahre nach Erstdiagnose) sollten Patientinnen mit rezeptor-positiver Erkrankung einen täglichen Alkoholkonsum von > 12 g reinen Alkohols vermeiden.	B	2a	[450]

5. Das rezidierte 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 [451, 452].

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 [453].

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)% [454]. 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 [454]. 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 [455]. Der Verlauf und das biologische Verhalten des In-Brust-Rezidivs nach BET und des Lokalrezidivs nach MRM unterscheiden sich nicht wesentlich [456–459]. 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 [460–464].

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 [465]. Wird hiermit eine lokale Tumorkontrolle bewirkt, ist ein Langzeit-Überleben möglich [456]. Bei Inoperabilität ist die Radiotherapie das Therapieverfahren der Wahl [465]. 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 [461]. Der Effekt einer systemischen Chemotherapie ist hierbei allerdings bisher noch nicht durch prospektive randomisierte Studien belegt [461].

Prognostische Faktoren für den Krankheitsverlauf nach Auftreten eines lokalen/lokoregionalen Rezidivs nach MRM oder BET:

- Resektionsstatus des Lokalrezidivs (R0, R1, R2)
- Tumorgöße des Lokalrezidivs
- Lokalisation (Narben vs. Narben-fern)
- Fokalität
- Grading
- Hormonrezeptorstatus
- Länge des krankheitsfreien Intervalls
- primärer Lymphknotenstatus

5.2. Diagnostik des lokalen/lokoregionalen Rezidivs

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.1.	Die Patientinnen sollten über die klinischen Zeichen eines Rezidivs aufgeklärt werden.	B	LL-Adapt .	[24, 428]
5.2.	Weitere diagnostische Methoden neben denen im Rahmen der Nachsorge empfohlenen sollten bei asymptomatischen Patientinnen nicht durchgeführt werden.	B	LL-Adapt .	[24, 428]
5.3.	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. (A)	A	LL-Adapt -	[22, 466, 467]
5.4.	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)	B	LL-Adapt -	[22, 466, 467]
5.5.	Für die primäre histologische Abklärung eines lokoregionären Rezidivs sind die Mammasonographie und minimal-invasive Biopsiemethoden geeignet.	B	LL-Adapt .	[22]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.6.	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.	A	LL- Adapt .	[22, 114, 466]
5.7.	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.	B	LL- Adapt .	[22, 114]

5.3. Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs

5.3.1. Lokales (intramammäres) Rezidiv

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.8.	Bei Verdachtsdiagnose eines lokoregionären Rezidivs soll zunächst eine histologische Sicherung mit erneuter Bestimmung von ER, PR und Her2neu und ein komplettes Re-Staging erfolgen, um Metastasen auszuschließen und die Planung einer interdisziplinären Therapiestrategie zu ermöglichen.		EK	
5.9.	Beim intramammären Rezidiv (DCIS/invasives Karzinom) wird durch die sekundäre Mastektomie die höchste lokale Tumorkontrolle erzielt.		EK	
5.10.	Bei günstiger Ausgangssituation, z. B. DCIS oder invasives Karzinom mit langem rezidivfreiem Intervall und fehlendem Hautbefall, kann nach sorgfältiger Aufklärung erneut brusterhaltend operiert werden.	0	4a	[468-471]
5.11.	Vor einer erneuten brusterhaltender Operation sollte/sollten die Möglichkeit einer Re-Bestrahlung (Teilbrustbestrahlung) geprüft, in einer interdisziplinären Tumorkonferenz diskutiert und die Patientin ggfs. einem Strahlentherapeuten vorgestellt werden.		EK	
5.12.	Bei brusterhaltender Operation soll die Patientin auf ein erhöhtes Risiko für ein erneutes intramammäres Rezidiv hingewiesen werden.		EK	

5.3.2. Lokalrezidiv nach Mastektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.13.	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.			EK
5.14.	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.			EK

5.3.3. Axilläres Lymphknotenrezidiv

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.15.	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 LK Metastasierung erfolgen.			EK

5.3.4. Medikamentöse Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.16.	Eine Systemtherapie nach R0-Resektion eines lokoregionären Rezidivs soll für ein verlängertes krankheitsfreies Intervall als auch ein verlängertes Gesamtüberleben erwogen werden.			EK

5.3.5. Strahlentherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.17.	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).			EK
5.18.	Bei inoperablem Lokalrezidiv kann eine palliative Radiotherapie, ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie, zur Symptomkontrolle sinnvoll sein.			EK
5.19.	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.			EK

5.20.	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.	EK
5.21.	Bei Vorliegen eines Thoraxwandrezidivs nach Vorbestrahlung nach Mastektomie (R0) sollte eine erneute Bestrahlungsindikation zur lokalen Kontrolle interdisziplinär diskutiert werden.	EK
5.22.	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.	EK
5.23.	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.	EK
5.24.	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.	EK
5.25.	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.	EK

5.4. Fernmetastasen

5.4.1. Systemische Therapie bei prä- und perimenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
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 Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs besteht.	A	1b	[22, 472-477]
5.27.	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.	A	1a	[478, 479]
5.28.	Bei prämenopausalen Patientinnen sollte die endokrin-basierte Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor unter Ausschaltung der Ovarialfunktion und in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant erfolgen (in Abhängigkeit von der Vortherapie).	B	1b	[994-1002]
5.29.	Bei prämenopausalen Patientinnen kann die Ausschaltung der Ovarialfunktion (GnRH-Analoga, Ovariectomie) in Kombination mit Tamoxifen durchgeführt werden, wenn die Therapie mit Tamoxifen vor mehr als 12 Monaten beendet wurde.	0	1b	[988, 989, 1003, 1004]
5.30.	Bei sequenziellen endokrinen Therapien sollten die verschiedenen endokrinen Substanzen in Abhängigkeit von vorhergehenden Therapien, Ansprechen, sowie Tumor- und Patientencharakteristika ausgewählt werden.	B	1b	[989, 1005, 1006]
5.31.	Die Therapie kann somit unter Beibehaltung der ovariellen Suppression in Analogie zu der Behandlung postmenopausaler Patientinnen durchgeführt werden. Als Optionen kann in Kombination mit einem GNRH-Analogen in Abhängigkeit der Vortherapie eingesetzt werden: <ul style="list-style-type: none"> - Aromatasehemmer - Fulvestrant - Tamoxifen 	0	1b	[988, 989, 1003, 1004]

5.4.2. Systemische Therapie bei postmenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.32.	Bei postmenopausalen Patientinnen soll bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status eine endokrine Therapie, ggf. kombiniert mit einer zielgerichteten Therapie angeboten werden. 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.	A	1b	[985-991]
5.33.	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.	A	1a	[478, 479]

5.4.2.1. Erstlinientherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.34.	Die Kombinationstherapien eines Aromatasehemmers oder Fulvestrant mit CDK 4/6-Inhibitoren sollte durchgeführt werden, sofern diese Substanzgruppe noch nicht eingesetzt wurde.	B	1b	[1021, 1037-1042]
5.35.	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.		EK	

5.4.2.2. Zweit- und Folgelinientherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.36.	Sofern in der Erstlinie noch kein CDK4/6-Inhibitor eingesetzt worden war, sollte er in weiteren endokrinbasierten Therapielinien eingesetzt werden.	B	1b	[994, 997, 1040].
5.37.	Nach antihormoneller Vortherapie mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer sowie CDK4/6-Inhibitoren kann eine Folgetherapie mit Exemestan und dem mTOR-Inhibitor Everolimus durchgeführt werden.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.38.	<p>Weitere Schritte in der endokrinen Behandlungssequenz bei postmenopausalen Patientinnen stellen je nach Vorbehandlung der Einsatz von Alpelisib (bei Nachweis einer entsprechenden PI3KA Mutation) bzw. Antiöstrogenen, Östrogenrezeptor-Antagonisten, der Wechsel des Aromatasehemmers von einem steroidal auf einen nicht-steroidal Aromatasehemmer oder vice versa dar.</p> <p>*Cave: PI3KA-Inhibitoren sind in dieser Indikation nicht zugelassen (Off-label-use beachten)</p>		EK	

5.4.3. Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.39.	Vor Durchführung einer Chemotherapie sollen der Allgemeinzustand und die Komorbidität, die Vortherapien der Patientin erhoben und die Compliance abgeschätzt werden.		EK	
5.40.	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.		EK	
5.41.	<p>Eine Unterbrechung der Therapie sollte bei klinisch relevanter Progression oder nicht tolerabler Toxizität erfolgen.</p> <p>Ein Wechsel auf eine andere Chemotherapie sollte ohne nachgewiesene Progression oder ohne nicht tolerable Toxizität nicht erfolgen.</p>		EK	
5.42.	Bei Indikation zu einer Chemotherapie sollten Patientinnen ohne hohen Remissionsdruck eine sequentielle Chemotherapie erhalten.	B	1a	[1033, 1034]
5.43.	Die Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Bevacizumab kann in der Erstlinientherapie das progressionsfreie Überleben verbessern, allerdings mit erhöhter Nebenwirkungsrate und ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben.	0	1a	[1035, 1036, 1037-1040]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.44.	Bei stärkeren Beschwerden und raschem Wachstum bzw. aggressivem Tumorverhalten, d.h. bei hohem Remissionsdruck, kann eine Polychemotherapie oder eine Chemotherapie + Bevacizumab durchgeführt werden.	0	1a	[1004, 1033]

5.4.3.1. Bevacizumab beim metastasierten Mammakarzinom (1. Linie)

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.

5.4.3.2. Regime

Spezifische Angaben zu den Regimen können der Langversion entnommen werden.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.45.	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.		EK	

5.4.4. Metastasiertes HER2-positives Mammakarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.46.	Eine Systemtherapie nach R0-Resektion eines lokoregionären Rezidivs soll für ein verlängertes krankheitsfreies Intervall als auch ein verlängertes Gesamtüberleben erwogen werden.	B	1a	[489, 490]
5.47.	Bei einem metastasierten HER2 positiven Mammakarzinom sollte in der Erstlinientherapie eine duale Blockade mit Trastuzumab / Pertuzumab und einem Taxan eingesetzt werden.	B	1b	[489]
5.48.	Bei einem metastasierten HER2 positiven Mammakarzinom sollte in der Zweitlinientherapie eine Therapie mit T-DM1 eingesetzt werden.	B	1b	[489]

5.4.5. Spezifische Metastasenlokalisationen

5.4.5.1. Grundsätzliches Vorgehen bei Fernmetastasierung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.49.	Die Indikation zu einer operativen bzw. lokal ablativen Therapie von Fernmetastasen sollte individuell und in einem interdisziplinären Konsil gestellt werden.		EK	

5.4.5.2. 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>).

5.4.5.2.1. Indikationen zur Strahlentherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.50.	Indikationen zur lokalen perkutanen Strahlentherapie bei Knochenmetastasen sind: <ul style="list-style-type: none"> - lokale Schmerzsymptomatik, - Bewegungseinschränkung, - Stabilitätsminderung (Frakturgefahr), - Zustand nach operativer Stabilisierung, - drohende oder bestehende neurologische Symptomatik (z. B. Rückenmarkskompression). 		EK	

5.4.5.2.2. Indikationen zur operativen Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.51.	Indikationen zur chirurgischen Therapie von ossären Manifestationen können sein: <ul style="list-style-type: none"> - 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. 		EK	

5.4.5.2.3. Osteoprotektive Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.52.	Zur Prävention von Komplikationen bei ossären Manifestationen sollte eine osteoprotektive Therapie mit Bisphosphonaten/Denosumab erfolgen.			EK

5.4.5.3. Behandlung von Hirnmetastasen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.53.	Singuläre oder solitäre Hirnmetastasen sollten bei günstiger prognostischer Konstellation reseziert werden, wenn die Metastasenlokalisierung einer Resektion zugänglich ist und das Risiko postoperativ resultierender neurologischer Defizite gering ist. Anschließend sollte eine lokal fraktionierte Bestrahlung oder Radiochirurgie des Tumorbetts erfolgen.	B	1b	[491-500]
5.54.	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.		1b	[491-500]
5.55.	Infratentorielle Metastasen sollten bei drohendem Verschlusshydrozephalus primär reseziert werden.	B	1b	[491-500]
5.56.	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 in Frage kommen, soll die alleinige Ganzhirnbestrahlung eingesetzt werden. Für Patientinnen mit multiplen Hirnmetastasen soll die alleinige Ganzhirnbestrahlung durchgeführt werden. •	A	1b	[491-500]
5.57.	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.	0	1b	[491-500]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.58.	Es gibt keine Indikation zur Kombination einer Ganzhirnbestrahlung mit radiosensibilisierenden Pharmaka.		EK	
5.59.	Bei zerebralen Metastasen sollte neben einer lokalen Therapie (Operation / Radiotherapie) auch eine systemische Therapie (Chemotherapie / endokrine Therapie / anti-HER2 Therapie) eingesetzt werden.		EK	

5.4.5.4. Behandlung von Lebermetastasen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.60.	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: <ul style="list-style-type: none"> keine disseminierten Metastasen kontrollierte extrahepatische Metastasierung 	0	3b	[501-512]

5.4.5.5. Behandlung von Lungenmetastasen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.61.	Bei Vorliegen von Lungenmetastasen kann in Einzelfällen eine Resektion oder eventuell auch eine andere lokale Therapie (RFA, stereotaktische Radiotherapie) indiziert sein, Voraussetzungen dafür sind: <ul style="list-style-type: none"> keine disseminierten Metastasen kontrollierte extrapulmonale Metastasierung 	0	4	[1144-1148]

5.4.5.5.1. Maligner Pleuraerguss

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.62.	Bei Auftreten einer Pleurakarzinose mit symptomatischer Ergussbildung soll der Patientin eine Pleurodese angeboten werden.	A	1a	[513]

5.4.5.6. Haut- und Weichteilmetastasen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.63.	Bei Auftreten von Haut und Weichteilmetastasen kann eine chirurgische Exzision oder eine andere lokale Therapie (z. B. Radiatio) erwogen werden.		EK	

5.5. Palliativmedizin

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.64.	In der Palliativsituation sollen alle erforderlichen Maßnahmen an den individuellen Therapie- und Lebenszielen der Patientin orientiert werden.		EK	
5.65.	Der richtige Zeitpunkt der Ergänzung der Regelversorgung durch Palliativversorgung hängt in erster Linie vom Bedürfnis der Patientin und dem individuellen krankheitsabhängigen Bedarf ab.		EK	
5.66.	Die Palliativversorgung ist durch einen multiprofessionellen und interdisziplinären Ansatz gekennzeichnet.		EK	
5.67.	Die folgenden Grundsätze sollen bei der Palliativversorgung von Patientinnen mit einer nicht heilbaren Mammakarzinom-Erkrankung Anwendung finden: <ol style="list-style-type: none"> 1. die Berücksichtigung der und das Eingehen auf die Bedürfnisse der Patientin in allen vier Dimensionen (physisch, psychisch, sozial, spirituell) 2. die Berücksichtigung der Präferenzen von Patientinnen 3. die Bestimmung realistischer Therapieziele 4. die Kenntnis über Organisationsformen von Palliativversorgung <p>das Schaffen von Rahmenbedingungen, die die Intimität der Patientin respektieren.</p>		EK	
5.68.	Palliativversorgung umfasst medizinische Symptomkontrolle, Palliativpflege und psychosoziale Begleitung bis zum Tod. Sie erfolgt bedarfsgerecht als allgemeine oder spezialisierte Palliativversorgung.		EK	

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 [514, 515]. Das Therapieziel hat sich an den Vorstellungen, Prioritäten und Wünschen der Patientin zu messen [516]. Belastungen der Patientin können körperlicher, psychosozialer, spiritueller und existenzieller Art sein [517-530]. Patientinnen mit Brustkrebs haben einen hohen Bedarf an medizinischen Informationen und psychologischer Unterstützung [531-533]. Zu beachten ist, dass die interindividuellen Bedürfnisse die gleichen sein mögen, Prioritäten aber unterschiedlich gewichtet sein können. Dabei sollten auch kulturelle Einflüsse bedacht werden [534]. Zur Identifikation unberücksichtigter Bedürfnisse erfolgt bei Hinzuziehen der Palliativversorgung routinemäßig eine kurze Beurteilung, die die multidimensionalen Bedürfnisse der Patientinnen gemäß ihrer Selbsteinschätzung umfasst [535]. Ein validierter Single-item-

Fragebogen ist das „NCCN Distress Thermometer“, während die „Palliative Outcome Scale (POS)“ etwas detaillierter nach speziellen Belastungen und Bedürfnissen fragt [536-538]. Auch eine strukturierte Erfassung der körperlichen Symptome (z. B. Edmonton Symptom Assessments Scale (ESAS)) ist unter Umständen hilfreich [539]. Für alle drei Assessmentinstrumente liegen für Deutschland validierte Versionen vor [540-542]. Die Erfassung der Patientenbelastung verbessert die Bedürfnisorientierung in der Versorgung der Patientinnen [543].

Voraussetzung für die Behandlung von Patientinnen und Bestandteil palliativer Grundwerte ist die hohe Wertschätzung der Patientenautonomie und -partizipation [521, 525]. 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 [517, 524]. 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“ [516]. 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 [23, 544-546]. 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 [547]. 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 [548-550]. Detaillierte Aspekte der psychoonkologischen Versorgung finden sich in der S3-Leitlinie für die psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten [23].

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.1.	Psychoonkologische Maßnahmen sind Bestandteil des Gesamtkonzeptes der onkologischen Therapie.		1b	[22, 23, 428, 551]
6.2.	Alle Patientinnen und ihre Angehörigen sollen frühzeitig und krankheitsbegleitend über Möglichkeiten psychoonkologischer Hilfestellungen informiert werden.		EK	

6.2.2. Psychoonkologische Versorgungskonzepte und Interventionen

Psychoonkologische Versorgung von Patientinnen mit Mammakarzinom beinhaltet eine patientengerechte Information und Beratung [552-558], eine qualifizierte psychologische Diagnostik und Bedarfsfeststellung [23, 559-561] sowie eine gezielte psychoonkologische Behandlung zur Unterstützung der Bewältigung der Erkrankungs- und Behandlungsfolgen [562]. Die Angehörigen sind in die psychoonkologische Betreuung mit einzubeziehen [563, 564].

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.3.	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.			EK
6.4.	Die nachfolgend genannten psychoonkologischen Interventionen sollen nach Feststellung des individuellen Bedarfs mittels validierter Messinstrumente Patientinnen angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> • Entspannungsverfahren • psychoedukative Interventionen • psychotherapeutische Einzelinterventionen • psychotherapeutische Gruppeninterventionen • psychotheapeutische Paarinterventionen 	A	1a	[565]
6.5.	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.			EK
6.6.	Die Lebensqualität der Patientin sollte mittels validierter Verfahren (z.B. EORTC QIQ C30) in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderungen des Erkrankungsstatus beurteilt werden.			EK

6.3. Supportivtherapie

Dieses Kapitel mit den jeweilig gekennzeichneten Statements und Hintergrundtexten basiert zum Teil auf der S3-Leitlinie "Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen" [426].

Folgende Abschnitte mit Hintergrundtexten sind teilweise wörtlich aus der S3 Leitlinie Leitlinie "Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen" übernommen (siehe Langversion, Empfehlungen in Kurzversion nicht enthalten):

- Definition
- Medikamentös induzierte Übelkeit und Erbrechen
- Strahlentherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen
- Neutropenie, febrile Neutropenie (FN), Infektionen
- Anämie
- Neurotoxizität

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.7.	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.	A	1a	[438, 566]

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 [567].

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 [568]. 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.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.36.	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.		EK L- Adapt .	[428, 429, 567, 569-575]
6.37.	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.		EK L- Adapt .	[576, 577][428]

6.4.2. Untersuchungen zum lokoregionalen/intramammären Rezidiv beziehungsweise kontralateralen Mammakarzinom

Ein lokales/lokoregionales Rezidiv nach Mastektomie und/oder Axilladisektion lässt sich meist durch die klinische Untersuchung diagnostizieren. Die Tastuntersuchung der Thoraxwand sowie der Lymphabflussgebiete ist deshalb zentraler Bestandteil der Nachsorgeuntersuchungen [578]. 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.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.38.	Die bildgebende Diagnostik zur Detektion von lokal- und lokoregionären Rezidiven und kontralateralen Karzinomen sollte die jährliche Mammographie und qualitätsgesicherte Sonographie umfassen.	B	2c	[579, 580]
6.39.	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.	B	2	[579, 580]

6.4.3. Männer mit Brustkrebs

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.40.	Männer mit Brustkrebs sollen wie Frauen eine jährliche bildgebende Diagnostik erhalten, insbesondere da ein höheres Risiko für ein kontralaterales Karzinom besteht.		EK	

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 intensivierete Nachsorge in festgelegten Intervallen mit Röntgendiagnostik der Lunge, Knochenszintigraphie, Oberbauchsonographie, Tumormarker oder CT-Diagnostik bei symptomlosen Patientinnen keinen Überlebensvorteil bringt [572, 574], 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.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.41.	Eine intensivierete 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.	A	1a	[569, 577, 581-584]

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, osteonkologischer 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 [585].

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 [583].

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 [567, 568]. 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.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.42.	Alle Patientinnen mit axillärer Lymphadenektomie sollen über die Optionen der Erkennung, Prophylaxe und Behandlung eines postoperativen Lymphödems aufgeklärt werden.	A	1b	[22, 586–595]

6.4.5.2. Kardiotoxizität

Kardiotoxizität ist beim Einsatz von Anthrazyklinen und Trastuzumab zu berücksichtigen [596]. 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 [597-599].

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 von Anthrazyklinen [600, 601].

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.) [602]. 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 [603].

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 [604].

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 [605]. Bei endokrinen Systemtherapien sind thromboembolische Ereignisse, insbesondere im Rahmen der Langzeittherapien, möglich [606]. 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 Aromatasehemmern 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 Calcium hingewiesen werden [583, 607, 608]. Die ausführliche Aufklärung über osteoonkologische Medikationsmöglichkeiten sollte erfolgen.

Wichtig ist in jedem Fall die frühzeitige Diagnostik der Knochenstabilität mit einer Knochendichtemessung vor und unter einer eventuell notwendigen antihormonellen Therapie und einer geplanten Chemotherapie.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.43.	Alle Patientinnen mit axillärer Lymphadenektomie sollen über die Optionen der Erkennung, Prophylaxe und Behandlung eines postoperativen Lymphödems aufgeklärt werden.	B	LL-Adapt.	[428]

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 [609, 610].

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 [611]. Die ursprünglich antizipierte Erhöhung des Rezidivrisikos durch die endokrinen Veränderungen während der Schwangerschaft hat sich bislang in keiner Studie bestätigt [612]. 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“ [611, 613]. 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 [567, 614]. 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.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.44.	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.			EK

Tabelle 6: 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 7: 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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.45.	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.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.46.	<p>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).</p> <p>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.</p>		EK	

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>).

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.47.	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.			EK
6.48.	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.	A	1a	[428, 615] [616]
6.49.	Eine postoperative Physiotherapie zur Mobilisation des Schultergelenks soll frühzeitig beginnen.	A	1a	[617-620]
6.50.	(Nur) Bei Lymphödemen sollte eine komplexe Entstauungstherapie (KPE) bestehend aus Hautpflege, manueller Lymphdrainage, Bewegungstherapie und Kompressionsbehandlung durchgeführt werden.	B	1b	[621-623]
6.51.	Bei Chemotherapie verursachter Polyneuropathie (CIPN) sollte der Schädigungsumfang (Symptomatik, Lokalisation) dokumentiert werden und den Betroffenen Therapieangebote (Schmerz-, Physio-, Ergotherapie) erläutert werden.			EK
6.52.	Patientinnen sollten nach kognitiven Leistungseinschränkungen (Konzentration, Exekutivfunktionen, Kurzzeitgedächtnis) gefragt werden und bei Bedarf sollte eine weiterführende diagnostische Abklärung eingeleitet werden.	B	1b	[132, 428, 624, 625]

6.6. Komplementäre Medizin

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.53.	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.			EK

Tabelle 8: 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
Hochdosierte s 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
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

Substanz/ Methode	Propagierter Einsatz	Nebenwirkungen	Interaktionen
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 Oberbauchbeschwer- den	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.
Thymusthera- pie	antitumorale Wirkung, Rezidivprävention, Verbesserung der Verträglichkeit der Chemotherapie	nicht bekannt	nicht bekannt, Verstärkung von immunologischen Reaktionen möglich

Substanz/ Methode	Propagierter Einsatz	Nebenwirkungen	Interaktionen
Heilpilze	antitumorale Wirkung, Synergie mit der Chemotherapie, Verbesserung der Verträglichkeit der Chemotherapie	nicht bekannt	nicht bekannt, Verstärkung von immunologischen Reaktionen möglich
Immunstimulanzien (Organopeptide, komplexe Polysaccharide)	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
Sojaextrakt	Verminderung von Hitzewallungen	in vitro und in vivo widersprüchliche Daten – Mammakarzinomwach- stum in einer Reihe von Studien nachgewiesen	Wirkungsabschwächung einer antihormonellen Therapie in vitro und in vivo

Substanz/ Methode	Propagierter Einsatz	Nebenwirkungen	Interaktionen
Traubensilberkerze	Verminderung von Hitzewallungen	nicht bekannt	nicht bekannt

6.6.1. Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.54.	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.		EK	

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/II/051-028.html>
- Depression: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression/>

In der Übersicht von Greenlee et al. 2014 [626] wurde eine randomisierte Studie mit 302 Probandinnen [627] 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 (siehe <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Psychoonkologie.59.0.html>) verwiesen.

In der Übersicht von Greenlee et al. 2014 [626] sind zu den folgenden Interventionen randomisierte Studien mit Brustkrebspatientinnen und teilweise positiven Effekten identifiziert worden:

- Hypnose [628] und Ginseng [629] während der Therapie
- Akupunktur [630] und Yoga [631] nach der Therapie

Zu Acetyl-L-Carnitin [632] und Guarana [633] 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 [626].

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.55.	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.			EK

6.6.8. Misteltherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.56.	Eine Misteltherapie verlängert das Überleben von Patientinnen mit Mammakarzinom nicht, eine Verbesserung der Lebensqualität ist nach derzeitiger Datenlage fraglich.			EK

6.6.9. Traditionelle Chinesische Medizin (TCM)

In der Langversion befinden sich weitergehende Informationen zu pflanzlichen Präparaten, Grüner Tee, Sojaprodukte, Cimicifuga (Traubensilberkerze) und Homöopathie.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.57.	Es gibt keinen Anhalt für eine Verbesserung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens beim Mammakarzinom durch die Anwendung von Homöopathica.			EK

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 [626] 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) [634] und Nidich et al. (2009) [635] 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) [636, 637] 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 [638] 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 Mammakarzinopatientinnen

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/II/063-003.html>

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.58.	Stress-Management-Techniken können für die Behandlung von Schlafstörungen in Betracht gezogen werden.		EK	

6.6.12. Komplementärmedizinische Verfahren zur Behandlung von Schmerzen bei Mammakarzinopatientinnen

Die Therapie von Tumorschmerzen wird in der [S3-Leitlinie zur Palliativmedizin](#) adressiert. Weitere Informationen siehe Langversion.

6.6.13. Komplementärmedizinische Ansätze zur Therapie der Taxan-induzierten Neuropathie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.59.	Acetyl-l-carnitin soll aufgrund der Gefahr einer Schädigung nicht für die Prävention von Taxan-induzierter Neuropathie empfohlen werden.		EK	
6.60.	Für die Beurteilung der Wirksamkeit von Vitamin E oder Omega 3 Fettsäuren gibt es keine ausreichende Datenbasis.		EK	

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.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.61.	Zur Behandlung von Hitzewallungen bei Mammakarzinopatientinnen sollten Soya Supplemente aufgrund mangelnder Wirksamkeit nicht empfohlen werden.	B	2b	

6.6.15. Alternativmedizinische Methoden

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.62.	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.			EK

6.7. Dokumentation, Versorgungskoordination und Qualitätsmanagement

6.7.1. Dokumentation

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.63.	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.			EK

6.7.2. Versorgungskoordination und Qualitätsmanagement

6.7.2.1. Strukturmerkmale einer guten Versorgungskoordination

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.64.	Wesentliche Strukturmerkmale für eine qualitätsgesicherte, fach- und sektorenübergreifende Versorgung der Patientinnen mit Brustkrebs sind <ul style="list-style-type: none"> • die flächendeckende Durchführung und Weiterentwicklung von Früherkennungsmaßnahmen (wie Mammographie-Screening, 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 			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	<ul style="list-style-type: none">• die Integration von Sozialdienst, Psychoonkologie, Rehabilitation, Physiotherapie, Palliativmedizin und der Selbsthilfe in die Betreuungskonzepte			

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

7.1. Schwangerschaft nach Mammakarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.1.	Von einer Schwangerschaft soll nach einer Mammakarzinomerkrankung nicht abgeraten werden. Dies gilt unabhängig vom Hormonrezeptorstatus.	A	3a	[639-641]
7.2.	Der Zeitpunkt der eintretenden Schwangerschaft nach einer Mammakarzinomerkrankung korreliert nicht mit einer schlechteren Prognose.	A	3a	[639]
7.3.	Das Rezidivrisiko ist abhängig von der Biologie und dem Stadium der Erkrankung. Dies soll in die Beratung über eine nachfolgende Schwangerschaft mit einfließen.			EK
7.4.	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.			EK
7.5.	Nach einer Mammakarzinomerkrankung kann mit Hilfe reproduktionsmedizinischer Verfahren eine Schwangerschaft angestrebt werden.	0	4	[642-644]
7.6.	Die Erfolgsaussichten für eine intakte Schwangerschaft bzw. ein Kind sind bei autologer Eizellverwendung bei Mammakarzinompatientinnen geringer als bei Nicht-Karzinompatientinnen.		2c	[645]

7.2. Mammakarzinom während der Schwangerschaft

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.7.	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.			EK
7.8.	Eine Standardchemotherapie mit Anthrazyklinen und Taxanen kann im 2. und 3. Trimenon verabreicht werden.	0	2b	[646-648]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.9.	Eine Anti-HER2 Therapie soll in der Schwangerschaft nicht verabreicht werden.	A	3a	[646, 647, 649]
7.10.	Eine endokrine Therapie soll in der Schwangerschaft nicht verabreicht werden.		EK	
7.11.	Die Operation kann wie außerhalb der Schwangerschaft durchgeführt werden.		EK	

7.3. Fertilitätserhalt

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.12.	a.) Mammakarzinompatientinnen im gebärfähigen Alter sollen eine Beratung über Fertilität und Fertilitätserhalt vor Therapiebeginn erhalten.		EK	
7.13.	b.) Die GnRH Analoga Gabe vor Beginn der Chemotherapie kann bei allen Frauen mit Wunsch zum Erhalt der Ovarfunktion/Fertilität erwogen werden.	0	1b	[650-656]

8. Mammakarzinom der älteren Patientin

8.1. Allgemein

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.1.	Therapieentscheidungen bei älteren Patientinnen sollten ausgehend von der aktuellen Standardempfehlung das biologische Alter, Lebenserwartung, Patientenpräferenz und Nutzen-Risiko-Abwägung berücksichtigen.			EK

8.2. Geriatrie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.2.	Bei Patientinnen, die älter als 75 Jahre sind, sollte ein Geriatriisches Assessment oder ein Screening/Geriatriisches 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.	B	2a	[657-660]
8.3.	Das geriatriische Assessment und Management sollte therapie-relevante geriatriische 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.	B	2a	[23, 661-664]

8.3. Lokale Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.4.	a.) Die operative Therapie der älteren Patientin unterscheidet sich nicht grundsätzlich von der der jüngeren Patientin.			EK
8.5.	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 (Aromataseinhibitor), zu beachten.	B	1b	[665]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.6.	c.) 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.			EK

8.4. Adjuvante endokrine Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.7.	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.	0	2b	[663, 666]

8.5. Adjuvante Chemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.8.	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.			EK
8.9.	Eine Chemotherapie kann bei älteren Frauen > 70 Jahre mit einem signifikanten Rückgang der kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert sein.		2b	[667, 668]
8.10.	Anthrazyklin- und/oder taxanbasierte Kombinations- oder Sequenz Regime sollten bevorzugt werden. Ein erhöhtes Kardiotoxizitätsrisiko und MDS/AML Risiko bei Anthrazyklinen soll berücksichtigt werden.	B	2a	[669-677]
8.11.	Eine Chemotherapie kann bei älteren Frauen > 70 Jahre mit einem signifikanten Rückgang der kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert sein.		1b	[670]

8.6. Anti-HER2-Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.12.	<p>Die Behandlung erfolgt analog zu der jüngeren Patientin mit Trastuzumab in Kombination mit einer sequentiellen anthrazyklin-taxan-haltigen Chemotherapie.</p> <p>Das erhöhte kardiotoxische Risiko muss dabei beachtet werden. (EK)</p> <p>Als anthrazyklin-freie Kombinationen kann Carboplatin-Docetaxel, oder Docetaxel-Cyclophosphamid eingesetzt werden. (1b)</p>		EK/1b	[664, 678-680]
8.13.	Paclitaxel wöchentlich (12 Wochen) mit Trastuzumab kann bei T1-2 (bis 3cm) pN0 Tumoren eingesetzt werden.	0	2b	[681, 682]

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 [683] mit einem damit einhergehenden erhöhten Risiko für Prostatakrebs und bei Männern mit Brustkrebs, bei denen eine Behandlung des benignen Prostatasyndroms erfolgen soll [684].

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.1.	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.			EK
9.2.	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.			EK
9.3.	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.			EK
9.4.	Bei klinisch unauffälliger Axilla (cN0) soll eine Sentinel-Lymphknotenentfernung nach den gleichen Regeln wie bei der Frau vorgenommen werden.			EK
9.5.	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.			EK
9.6.	Bei größeren Tumoren ($\geq 2\text{cm}$), bei axillärem Lymphknotenbefall und bei negativem Hormonrezeptor soll eine adjuvante Radiotherapie der Brustwand und ggf. der Lymphabflusswege (Indikation wie bei der Frau) unabhängig vom Operationsverfahren erfolgen.			EK
9.7.	Die adjuvante Chemotherapie sowie die Antikörpertherapie (anti-HER2) soll nach den gleichen Regeln wie bei der Frau indiziert und durchgeführt werden			EK
9.8.	Patienten mit einem hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom sollen eine adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen in der			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	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.			
9.9.	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.		EK	
9.10.	Die Teilnahme an Studien/Registern sollte Männern mit Brustkrebs angeboten und ermöglicht werden.		EK	
9.11.	Eine genetische Beratung soll allen Männern mit Brustkrebs empfohlen werden.		EK	
9.12.	Die Ausgestaltung der Nachsorge einschließlich der bildgebenden Diagnostik soll in Analogie zum Vorgehen der Frauen erfolgen.		EK	
9.13.	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.		EK	

Tabelle 9: 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-Genalterationen 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

Bei fortgeschrittener metastasierter Erkrankung weisen Studien Behandlungsoptionen sowohl für Fulvestrant, Aromatasehemmern und Eribulin aus [685-689].

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 [575, 690].

10. Anhänge

10.1. Klinische Algorithmen der Diagnosekette Brustkrebs-Früherkennung

Algorithmus Abklärungsdiagnostik bei Symptomen und Befunden

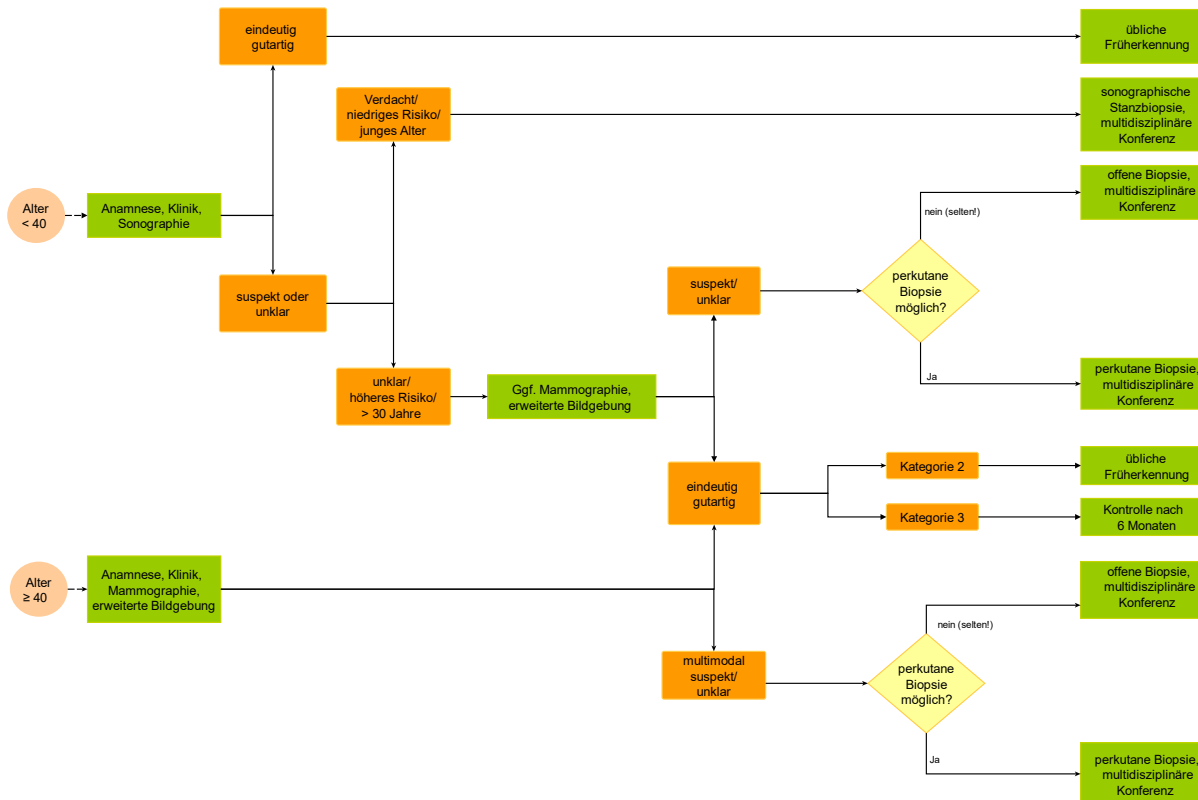


Abbildung 5: Algorithmus bei Symptomen und Befunden (Frau und Mann)

Algorithmus Brustkrebs-Früherkennung bei asymptomatischen Frauen

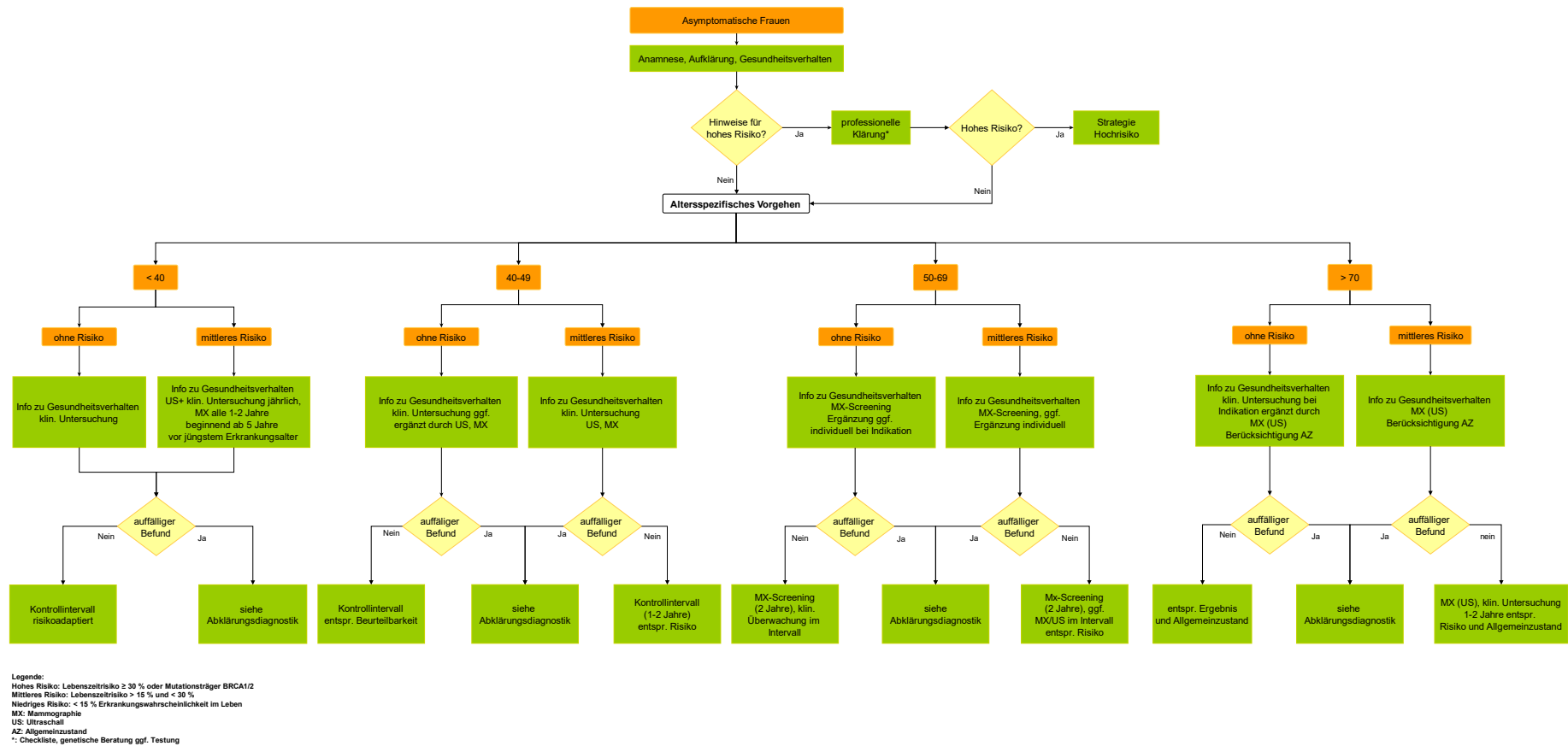


Abbildung 6: Algorithmus Brustkrebs-Früherkennung bei asymptomatischen Frauen

10.2. Operative Therapie des invasiven Karzinoms

10.2.1. Möglichkeiten und Indikationen der plastischen Rekonstruktion

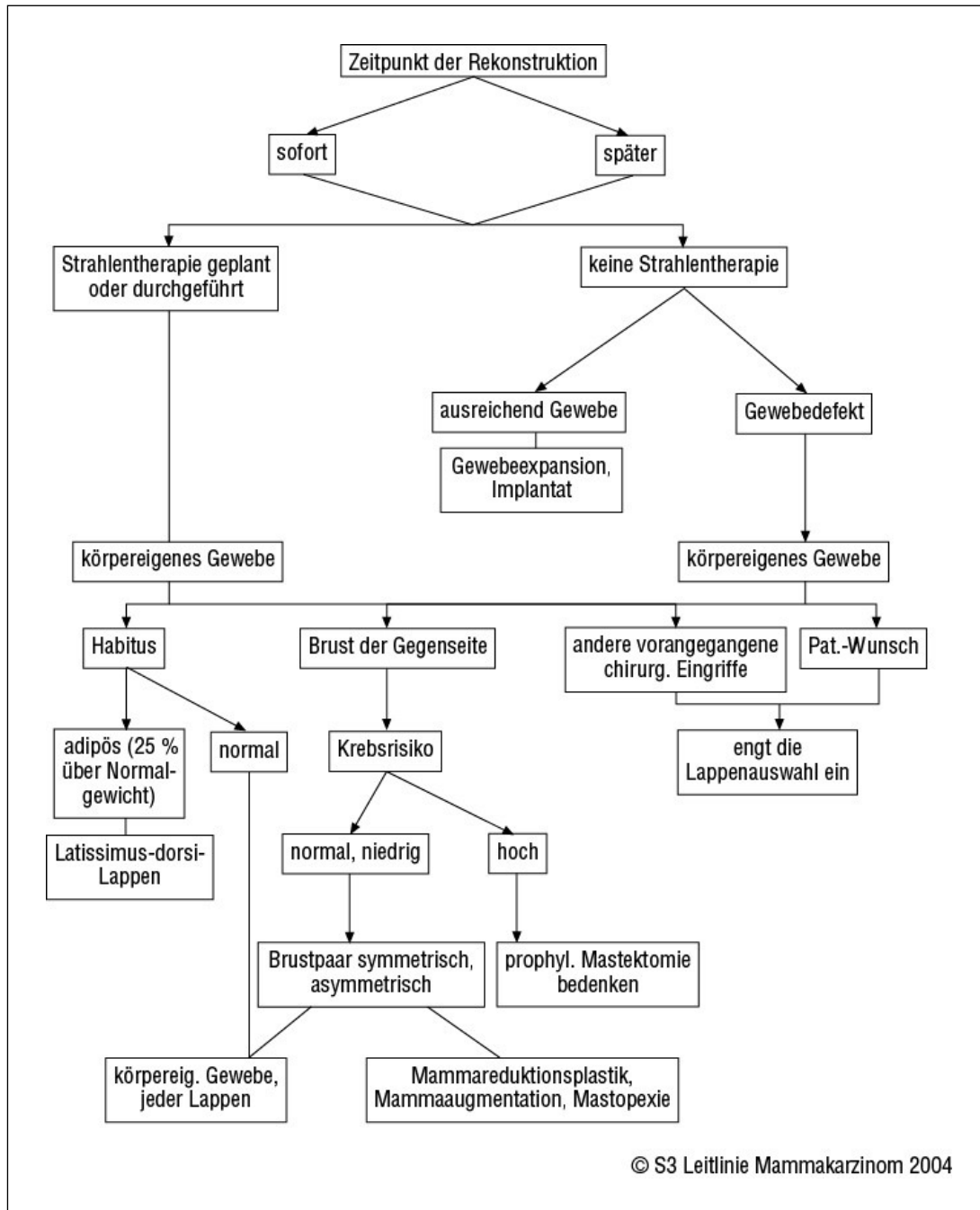


Abbildung 7: Möglichkeiten und Indikationen der Brustrekonstruktion

10.2.2. Klassifikation der Eingriffe

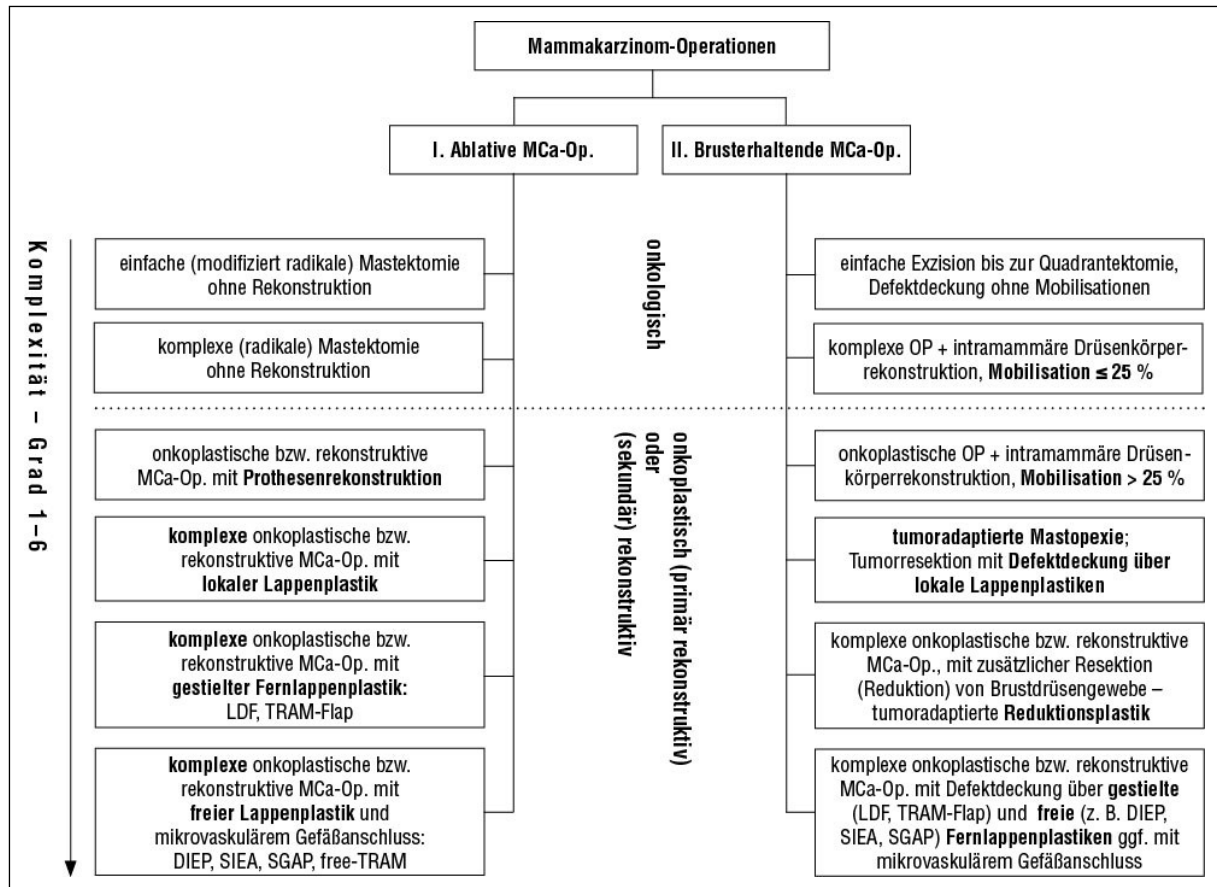


Abbildung 8: Klassifikation der Mammakarzinom-Operationen nach Komplexitätsgrad

10.3. 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 9](#) bis [Abbildung 11](#)). 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.

<p>Patientendaten</p> <p>Name:</p> <p>Vorname:</p> <p>Geburtsdatum:</p> <p>Journal-Nr. (Pathologie):</p>	<p>Einsender</p>
---	-------------------------

Präparate	Untersuchungsmaterial	Markierungen
1. re. <input type="radio"/> li. <input type="radio"/>		
2. re. <input type="radio"/> li. <input type="radio"/>		
3. re. <input type="radio"/> li. <input type="radio"/>		
4. re. <input type="radio"/> li. <input type="radio"/>		
5. re. <input type="radio"/> li. <input type="radio"/>		
6. re. <input type="radio"/> li. <input type="radio"/>		

<p>Klinische Befunde und Bildgebung</p> <p>Tastbefund <input type="radio"/> Herdbefund <input type="radio"/> Asymetrie <input type="radio"/></p> <p>US-Befund <input type="radio"/> Mikrokalk <input type="radio"/> Architekturstörung <input type="radio"/></p> <p>MR-Befund <input type="radio"/> Strahliger Herd <input type="radio"/> Pectorailsinfiltration <input type="radio"/></p>	<p>Hautveränderungen</p> <p>Hautrötung <input type="radio"/></p> <p>Orangenhaut <input type="radio"/></p> <p>Hauteinziehung <input type="radio"/></p>
---	--


Klinische Diagnose

<p>Voroperationen / Vorbefunde? <input type="text"/></p> <p><input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja</p>	<p>Mehrere Herde? <input type="text"/></p> <p>wenn ja, wieviele: <input type="text"/></p>
---	---

<p>Bei Tumordiagnose</p> <p>Klin. TNM <input style="width: 100%;" type="text"/></p>	<p>Tumorgroße <input style="width: 100%;" type="text"/> cm</p>	<p>Residualtumor? <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja</p> <p>Wenn ja, wo: <input style="width: 100%;" type="text"/></p>
--	--	---

<p>Neoadjuvante Chemotherapie erfolgt? <input type="radio"/> geplant <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja</p>	<p>Schema <input style="width: 100%;" type="text"/></p>	<p>Ansprechen: <input style="width: 100%;" type="text"/></p>
--	---	--

Topographie und/oder Schnittführung bitte eintragen



Datum <input style="width: 100%;" type="text"/>	Behandelnder Arzt <input style="width: 100%;" type="text"/>	Telefon <input style="width: 100%;" type="text"/>	Fax <input style="width: 100%;" type="text"/>	Piepser <input style="width: 100%;" type="text"/>
---	---	---	---	---

Abbildung 9: Formblatt 1 - Begleitschein zur Einsendung

Einsender	Patientendaten	
	Name:	
	Vorname:	
	Geburtsdatum:	
	Journal-Nr.:	
	Berichtsdatum:	
Seite:	<input type="checkbox"/> Rechts	<input type="checkbox"/> Links
Präparat topographisch markiert:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Präparat eingeschnitten übersandt	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Art der Probe:	<input type="checkbox"/> Exzision/Segmentresektion <input type="checkbox"/> Mastektomie/skin-sparing Mastektomie <input type="checkbox"/> Lymphknoten: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Sentinel <input type="checkbox"/> Axilläres Dissektat, Level: _____ <input type="checkbox"/> Sonstige; welche _____ 	
	<input type="checkbox"/> Sonstige; welche _____	
Gewicht der Probe:	_____ g	
Größe der Probe	_____ mm	X _____ mm x _____ mm
Präparatradiographie der Probe gesehen?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Bildgebende Anomalie in der Probe?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	<input type="checkbox"/> Unsicher	
Im Falle einer Vorbiopsie:		
Biopsiehöhle bei OP erfasst?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	<input type="checkbox"/> Unsicher	

Histopathologische Diagnose

Normalgewebe

Benigne Läsion (evtl. auch begleitend bei Malignom)

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Adenom der Mamille | <input type="checkbox"/> Fibros-zystische Mastopathie |
| <input type="checkbox"/> Adenose mit Kolumnarzellmetaplasie | <input type="checkbox"/> Periduktale Mastitis/Duktektasie |
| <input type="checkbox"/> Fettgewebsnekrose | <input type="checkbox"/> Pseudoangiomatöse Stromahyperplasie (PASH) |
| <input type="checkbox"/> Fibroadenom/tubuläres Adenom | <input type="checkbox"/> Sklerosierende Adenose/apokrine Adenose |
| <input type="checkbox"/> Sonstige: _____ | |

Proliferative (Risiko-)Läsion ohne Malignität

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Atypische duktale Hyperplasie (ADH) | <input type="checkbox"/> Phylloides-Tumor, benigne oder borderline |
| <input type="checkbox"/> Flache epitheliale Atypie (FEA) | <input type="checkbox"/> Radiäre Narbe/komplexe sklerosierende Läsion |
| <input type="checkbox"/> Lobuläre Neoplasie, klassischer Typ (ALH, LCIS) | <input type="checkbox"/> Sonstige: _____ |
| <input type="checkbox"/> Papillom, solitär/duktales Adenom/Adenomyoepitheliom | |
| <input type="checkbox"/> Papillom, multiple | |

ICD-O-Code

Maligne Läsion, nicht-invasiv (DCIS, LN/LCIS-Varianten)

- | | | |
|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> DCIS | Größe: _____ mm | 8500/2 |
| Kerngrad/WHO-Grad: | <input type="checkbox"/> Low Grade <input type="checkbox"/> Intermed. Grade <input type="checkbox"/> High Grade | |
| Komedonekrosen | <input type="checkbox"/> Vorhanden <input type="checkbox"/> Nicht vorhanden | |
| M. Paget | <input type="checkbox"/> Vorhanden <input type="checkbox"/> Nicht vorhanden | |
| <input type="checkbox"/> LN/LCIS-Variante | Größe: _____ mm | 8520/2 |
| Variante | <input type="checkbox"/> Klassisch mit Komedonekrosen
<input type="checkbox"/> Extended/floride | <input type="checkbox"/> Pleomorph
<input type="checkbox"/> mit Komedonekrosen
<input type="checkbox"/> ohne Komedonekrosen |
| <input type="checkbox"/> Kombination aus DCIS und LN/LCIS | | |

Patient: _____	Journal-Nr.: _____
Invasives Karzinom	<input type="checkbox"/> Vorhanden <input type="checkbox"/> Nicht vorhanden
Histologischer Typ:	
<input type="checkbox"/> Invasiv NST	8500/3
<input type="checkbox"/> Invasiv lobulär	8520/3
<input type="checkbox"/> Muzinös	8480/3
<input type="checkbox"/> Sonstiges primäres Mammakarzinom:	
	<input type="checkbox"/> Tubulär 8211/3
	<input type="checkbox"/> Mischtyp: _____
Begleitende in situ-Komponente:	<input type="checkbox"/> vorhanden <input type="checkbox"/> nicht vorhanden
Histologischer Differenzierungsgrad:	<input type="checkbox"/> G1 <input type="checkbox"/> G2
	<input type="checkbox"/> G3 <input type="checkbox"/> Nicht zu beurteilen
<input type="checkbox"/> Sonstiger maligner Mammatumor:	_____
Tumorgroße	
Maximaler Durchmesser des invasiven Karzinoms:	_____ mm <input type="checkbox"/> Nicht zu beurteilen
Größe des assoziierten DCIS: (bei extensiver intraduktaler Tumorkomponente)	_____ mm <input type="checkbox"/> Nicht zu beurteilen
Peritumorale Gefäßinvasion	<input type="checkbox"/> Vorhanden <input type="checkbox"/> Nicht gesehen
Multifokalität	<input type="checkbox"/> Vorhanden <input type="checkbox"/> Nicht vorhanden
Multizentrität (nach Faverly et al, 1994)	<input type="checkbox"/> Vorhanden <input type="checkbox"/> Nicht vorhanden
Resektionsränder	
DCIS unmittelbar am Rand	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Wenn ja, Angabe wo: _____
Invasives Karzinom unmittelbar am Rand	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Wenn ja, Angabe wo: _____
Wenn nein; nächstgelegener Rand:	Angabe wo: _____
	<input type="checkbox"/> DCIS <input type="checkbox"/> Invasives Karzinom Sicherheitsabstand: _____
<input type="checkbox"/> 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: _____
	<input type="checkbox"/> Amplifiziert <input type="checkbox"/> Nicht amplifiziert
	<input type="checkbox"/> Zweifelhaf (borderline)
Ki-67:	___ % pos. Tumorzellen
Kommentar/zusätzliche Informationen:	
Datum: _____	Unterschrift: _____

Abbildung 11: 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 [59] und ergänzend an den „Europäischen Leitlinien für die Qualitätssicherung der Pathologie beim Mammographiescreening“ [171, 179] sowie Empfehlungen aus weiteren international anerkannten Leitlinien [175, 176].

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 mittelgroße Gänge, die in der Regel subareolär gelagert sind. Die häufig plasmazellreiche, chronische Entzündungsreaktion in der Umgebung der Gänge kann eine große Zahl Histiocyten 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 [171, 176]. 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 **Adenostumor** 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 [171] 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 [59]. 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 duktalem Hyperplasie (UDH), sondern auch mit einer atypischen duktalem 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 duktalem 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 [59]. Myoepithelien 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 [691], zum anderen atypische Epithelproliferationen, die weniger als 30 % oder 90% des Papillomquerschnittes einnehmen [692, 693]. 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 [59].

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 stanzbiptischer 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 Gewebestück 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 [59] werden in dieser Gruppe verschiedene intraduktale Proliferationen zusammengefasst, die einen gemeinsamen Ausgangsort haben: die terminale dukulo-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 intraluminale 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 kribriiforme Baumuster ausbilden können [59]. 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 [59]. 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 [59] wird mit dem Begriff der lobulären Neoplasie (LN) das gesamte 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 [59].

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 duktales 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 [59]. 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. Lappchenkanzerisierung) oder eine duktales 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] (vg. Tabelle 10).

Tabelle 10: 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 [59] (vgl. Tabelle 11).

Tabelle 11: Grading des DCIS gemäß WHO [116]

Grad	Zytologie/ Kerngrad (KG)	Nekrosen	Kalzifikationen	Architektur
Low Grade	kleine, monomorphe Zellen, geringer Kerngrad (KG 1) mit uniformen Kernen, regulärem Chromatinmuster, unauffälligen Nukleolen	-/+	oft psammomatös	Bögen, kribriform, solide und/oder mikropapillär
Intermediäre 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 12 [59]). 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-Präparat 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 12: 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
• Kribriiformes 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-Komitee 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 [694]).

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 duktales 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 duktales 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 Fällen 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 duktalem 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 abgekanzelt 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 Zellinfiltrat. 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 [59]. Dies sollte im Falle einer präoperativen Diagnostik bereits am Stanz- bzw. Vakuumbiopsie-Material erfolgen.

Tabelle 13: Kriterien des Gradings für das Mammakarzinom [435]

Merkmale	Kriterien	Scorewerte	
Tubulusausbildung	> 75 %	1	
	10–75 %	2	
	< 10	3	
Kernpolymorphie	Gering	1	
	mittelgradig	2	
	stark	3	
Mitoserate ^a	0–5/10 HPF	1	
	6–11/10 HPF	2	
	> 12/10 HPF	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 [182]. 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 [182]. 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 13).

Bei der Quantifizierung der Mitoserate ist die individuelle Gesichtsfeldgröße zu berücksichtigen, um Unschärfen zu vermeiden (vgl. Tabelle 14). 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 14: 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 [175]).

Nottingham-Prognose-Index

Ergänzend wird hier noch der Nottingham-Prognose-Index (vgl. Tabelle 15) für invasive Karzinome angeführt, der Tumorgröße, Grading und Lymphknotenstatus einbezieht und als prognostisch sehr aussagekräftig gilt [695-697]. Seine Angabe ist optional.

Tabelle 15: 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) × 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 [116, 120, 172, 177].

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 [221] oder den immunreaktive Score (IRS) nach Remmele und Stegner [222]. Ihre Berechnungsgrundlagen werden in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Immunhistochemische Scores zur Hormonrezeptorbewertung

Prozentsatz positiver Zellkerne (PP)		Färbeintensität (FI)		Score
Immunreaktiver Score (IRS) [222]				
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) [221]				
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 [698].

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 einer Studie erfolgte und ob in der Studie ein bestimmtes Gradingssystem 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 Tumorgroße. Es sollte mindestens ein Querschnitt des größten Tumordurchmessers unter Berücksichtigung der Resektionsränder eingebettet werden (als Richtwert mindestens ein Block pro cm der prätherapeutischen Tumorgroße). 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 Tumorgroße 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 Histozyten 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 [698].

Bei der pTNM-Klassifikation nach primärer systemischer Therapie ist das Präfix y voranzustellen [180].

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 Fibroseareale) 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 [699]. Im Internet ist auf der Seite des MD Anderson Cancer Centers ein Kalkulator zur Berechnung des 4-stufigen RCB-Systems 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 [700-702]. 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 17). 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 17: 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

10.4. TNM- und pTNM-Klassifikation und UICC-Stadieneinteilung (8. Aufl. [703, 704] [1598, 1599] [1597, 1598] [1598, 1599] [1597, 1598][1599, 1600] [1599, 1600])

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 [705].

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 exzisionsbiopsische 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 Tumorgöße 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 <i>und</i> Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
pN2	Metastase(n) in 4–9 ipsilateralen axillären Lymphknoten <i>oder</i> 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) <i>oder</i> in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
pN3b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase <i>oder</i> 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*	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0, T1*, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	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 [705].

10.5. Nachsorge und Langzeitbetreuung

Tabelle 18: 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 [24])
Knochenverlust - Osteopenie/ Osteoporose	<p>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.</p> <p>(siehe 4.7.6.1; 4.7.6.2; DVO-Leitlinie Osteoporose)</p>
Schmerzen - Arthralgie - Myalgie - Polyneuropathie	<p>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.</p> <p>Es wird empfohlen, dass niedergelassene betreuende Ärzte Schmerzen mit Hilfe von Schmerzskaleten 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.</p> <p>(siehe 6.5)</p>
Herz-Kreislauf-Erkrankungen - Kardiotoxizität (Herzinsuffizienz/ Herzrhythmusstörungen/ Kardiomyopathie)	<p>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.</p> <p>(siehe Kapitel 6.4)</p>
Spezielles Symptom - Hitzewallungen/ Schweißausbrüche	<p>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.</p>

Nebenwirkungen und Langzeitauswirkungen	Maßnahmen der Prävention und Therapie (adaptiert an Runowicz et al. 2015 [24])
Lymphödem	Es wird empfohlen, dass niedergelassene betreuende Ärzte Brustkrebspatientinnen über die Prävention oder Reduktion eines Lymphödems einschließlich Gewichtsreduktion bei Adipositas aufklären. 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	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

Nebenwirkungen und Langzeitauswirkungen	Maßnahmen der Prävention und Therapie (adaptiert an Runowicz et al. 2015 [24])
<ul style="list-style-type: none"> - Emotionales Empfinden - Soziales Rollenempfinden - Finanzielle Belastungen 	<p>und/oder Pharmakotherapie und/oder die Überweisung zu Psychoonkologen und geeigneten psychiatrischen Versorgungseinrichtungen erfolgen.</p> <p>(siehe Kapitel 6.2)</p>
<p>Sekundäre Malignome</p> <ul style="list-style-type: none"> - Darm, Haut - (Gyn/Prostata) - Leukämie 	<p>Niedergelassene nachsorgende Frauenärzte sollten die regulären Vorsorgeuntersuchungen anderer Fachbereiche anbieten und eine jährliche gynäkologische Untersuchung bei postmenopausalen Patientinnen unter SERM-Therapie durchführen.</p>
<p>Gesundheitsverhalten</p> <ul style="list-style-type: none"> - Übergewicht - Körperliche Beweglichkeit - Ernährung/Alkohol - Raucherentwöhnung 	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Nachsorgeärzte sollten Patienten hinsichtlich einer gesunden Ernährung beraten. Diese sollte viel Gemüse, Obst, Vollkornprodukte, Hülsenfrüchte und wenig gesättigte Fette und Alkohol enthalten.</p> <p>Nachsorgeärzte sollten Patienten zur Nikotinkarenz raten und Rauchern unterstützende Maßnahmen und Programme anbieten.</p>
<p>Nachsorgeplan, Familie- und Angehörige, Informationsbedarf</p>	<p>Nachsorgeärzte sollten mit den behandelnden onkologischen Kollegen in Kontakt stehen und Informationen über die durchgeführte Therapie sowie weitere geplante Maßnahmen erhalten.</p> <p>Nachsorgeärzte sollten die Einbindung von (Ehe-)Partnern und Betreuungspersonen in die Nachsorge unterstützen.</p> <p>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.</p>

10.6. 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 rezidierte 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

10.7. Erläuterungen zur Methodik

10.7.1. 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 19: 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 1 economic 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 CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	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 including multi-way sensitivity analyses
2c	“Outcomes” Research; Ecological studies	“Outcomes” Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity) of case-		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies

	control 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"

10.7.2. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch AWMF-zertifizierte Leitlinienberater/innen moderierte strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [706]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Kapitel 1.9.3) 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 zugrundeliegenden 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 20), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 20: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 21: Konsensusstärke

Konsensstärke	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.

10.7.3. 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.

10.7.4. 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 20.

10.7.5. 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.

10.7.5.1. 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.

10.7.5.2. 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 (Senior Koordinator, 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.

11. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Abbildung 2: Aktuell empfohlene HER2-Testalgorithmen: (a) für die Immunhistochemie, (b) für die In-situ-Hybridisierung; adaptiert an [177], [211]	61
Abbildung 3: Skizzierung der Gewebeentnahmen.....	78
Abbildung 4 : Gewebeentnahmen bei einem palpablen Herdbefund.....	79
Abbildung 5: Algorithmus bei Symptomen und Befunden (Frau und Mann)	139
Abbildung 6: Algorithmus Brustkrebs-Früherkennung bei asymptomatischen Frauen	140
Abbildung 7: Möglichkeiten und Indikationen der Brustrekonstruktion	141
Abbildung 8: Klassifikation der Mammakarzinom-Operationen nach Komplexitätsgrad	142
Abbildung 9: Formblatt 1 - Begleitschein zur Einsendung	144
Abbildung 10: Formblatt 2A - Dokumentation der diagnostischen Beurteilung an der Stanz- oder Vakuumbiopsie.....	145
Abbildung 11: Formblatt 2B - Dokumentation der diagnostischen Beurteilung am OP-Präparat.....	147

12. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mitglieder der Leitlinien-Steuergruppe.....	14
Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	16
Tabelle 3: Experten in beratender Funktion	18
Tabelle 4: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder dieser Leitlinie.....	20
Tabelle 5: Algorithmus für die Indikation der Strahlentherapie nach neoadjuvanter Therapie	84
Tabelle 6: Nachsorgeuntersuchungen bei Mammakarzinom	119
Tabelle 7: Nachsorgeuntersuchungen bei Mammakarzinom – Brustdiagnostik nach BET bzw. Mastektomie	119
Tabelle 8: Einsatz komplementärer Methoden - beobachtete Nebenwirkungen - mögliche Interaktionen	122
Tabelle 9: Risikofaktoren für Männer, an einem Mammakarzinom zu erkranken	137
Tabelle 10: Nukleäres Grading des DCIS [451].....	154
Tabelle 11: Grading des DCIS gemäß WHO [116]	155
Tabelle 12: WHO-Klassifikation der invasiven Mammakarzinome [116]	156
Tabelle 13: Kriterien des Gradings für das Mammakarzinom [435]	161
Tabelle 14: Zuordnung der Punktwerte für die Mitosezahl in Abhängigkeit von der Gesichtsfeldgröße [435]	162
Tabelle 15: Nottingham-Prognose-Index [1593].....	163
Tabelle 16: Immunhistochemische Scores zur Hormonrezeptorbewertung	164
Tabelle 17: CPS+EG-Score [1597]	167
Tabelle 18: Nebenwirkungen und Langzeitauswirkungen der Behandlung bei Frauen und Männern mit Mammakarzinom: Abgleich mit ASCO-Leitlinie Survivorship (Leitlinienadaptation)	174
Tabelle 19: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009).....	179
Tabelle 20: Schema der Empfehlungsgraduierung	181
Tabelle 21: Konsensusstärke	181

13. Literaturverzeichnis

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Beauchamp, T.L. and J.F. Childress, *Principles of biomedical ethics*. 2001: Oxford University Press, USA.
5. 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.
6. Weinstein, J.N., *Editorial: The missing piece: Embracing shared decision making to reform health care*. 2000, LWW.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Katz, S.J., et al., *Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer*. J Clin Oncol, 2005. 23(24): p. 5526-33.
11. Wagner, K., et al., *Strahlentherapie bei chirurgischen und nichtchirurgischen Patienten Therapieerwartungen, Lebensqualität und Arzteinschätzungen*. Der Chirurg, 1998. 69(3): p. 252-258.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Hagerty, R.G., et al., *Communicating prognosis in cancer care: a systematic review of the literature*. Ann Oncol, 2005. 16(7): p. 1005-53.
17. Bruera, E., et al., *Treatment decisions for breast carcinoma: patient preferences and physician perceptions*. Cancer, 2002. 94(7): p. 2076-80.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. NICE. *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment*. 2009 [addendum 2014]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/addendum-242246990>.
23. 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.
24. 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.
25. Du, S., et al., *Patient education programs for cancer-related fatigue: A systematic review*. Patient Educ Couns, 2015. 98(11): p. 1308-19.
26. Albert, U.S., H. Altland, and V. Duda, *Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland*. 2008: Zuckschwerdt München.

27. 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.
28. Organization, W.H., *WHO position paper on mammography screening*. 2014: World Health Organization.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. (IARC), I.A.f.R.o.C., *Breast Cancer Screening*. IARC Handbook of Cancer Prevention. 2016.
33. (ECIBC), E.C.I.o.B.C. *Evidencereport update*. 2016; Available from: <http://ecibc.jrc.ec.europa.eu/recommendations/list/3>.
34. Siu, A.L., *Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement*. Ann Intern Med, 2016. **164**(4): p. 279-96.
35. 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.
36. 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.
37. Lauby-Secretan, B., et al., *Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group*. N Engl J Med, 2015. **372**(24): p. 2353-8.
38. Myers, E.R., et al., *Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review*. Jama, 2015. **314**(15): p. 1615-34.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Hodgson, R., et al., *Systematic review of 3D mammography for breast cancer screening*. The Breast, 2016. **27**: p. 52-61.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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>.

52. 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.
53. Legare, F., et al., *Interventions for improving the adoption of shared decision making by healthcare professionals*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(9): p. Cd006732.
54. Stacey, D., et al., *Decision aids for people facing health treatment or screening decisions*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(1): p. Cd001431.
55. 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.
56. Kopke, S. and A. Gerlach, *[Informed decisions]*. *Pflege Z*, 2012. **65**(4): p. 220-3.
57. Mühlhauser, I. and A. Steckelberg, *Evidenzbasierte Patienteninformation: Wünsche der Betroffenen*. *Deutsches Ärzteblatt*, 2009. **106**(51-52): p. A-2554-A-2556.
58. Lühnen J, et al. *Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation*. . 2017; Available from: <http://www.leitlinie-gesundheitsinformation.de/>.
59. Lakhani, S.R., et al., *WHO Classification of Tumours of the Breast*. 4 ed. 2012, Lyon: IARC Press.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. (ASC), A.C.S., *Breast cancer early detection and diagnosis. American Cancer Society screenings recommendation for women at higher than average risk*. 2016.
65. 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**.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Liu, M., et al., *Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer: A meta-analysis*. *Oncol Lett*, 2013. **5**(3): p. 983-991.
71. Telli, M., *Optimizing chemotherapy in triple-negative breast cancer: the role of platinum*. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2014: p. e37-42.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Lostumbo, L., N.E. Carbine, and J. Wallace, *Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(11): p. Cd002748.
80. 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.

81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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).
86. 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.
87. Graeser, M.K., et al., *Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*. J Clin Oncol, 2009. 27(35): p. 5887-92.
88. 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.
89. 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.
90. Metcalfe, K., et al., *Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*. J Clin Oncol, 2004. 22(12): p. 2328-35.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. Speroff, L., *The meaning of mammographic breast density in users of postmenopausal hormone therapy*. Maturitas, 2002. 41(3): p. 171-5.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.

105. 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).
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. Schulz-Wendtland, R., et al., *[Sonographical breast biopsy: how many core biopsy specimens are needed?]*. *Rofo*, 2003. **175**(1): p. 94-8.
113. 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.
114. Department of Health, *National Clinical Guideline - Diagnosis, staging and treatment of patients with Breast Cancer. National Clinical Guideline No. 7*. 2015.
115. 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.
116. 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>.
117. SIGN. *Treatment of primary breast cancer. SIGN 134*. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2013; Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN134.pdf>.
118. , 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.
119. 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.
120. 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>.
121. 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.
122. Goodwin, A., et al., *Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(11): p. Cd000563.
123. 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.
124. Narod, S.A., et al., *Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ*. *JAMA Oncol*, 2015. **1**(7): p. 888-96.
125. 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.
126. 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.
127. 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.

128. 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.
129. Staley, H., I. McCallum, and J. Bruce, *Postoperative tamoxifen for ductal carcinoma in situ*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **10**: p. Cd007847.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. Morrow, M., *Refining the use of endocrine therapy for ductal carcinoma in situ*. J Clin Oncol, 2012. **30**(12): p. 1249-51.
134. 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.
135. 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.
136. Committee, N.C.E., *Diagnosis, staging and treatment of patients with breast cancer: national clinical guideline no. 7*. 2015.
137. 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.
138. *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.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. McCahill, L.E., et al., *Variability in reexcision following breast conservation surgery*. Jama, 2012. **307**(5): p. 467-75.
145. Brackstone, M., et al., *Locoregional therapy of locally advanced breast cancer: a clinical practice guideline*. Curr Oncol, 2014. **22**(Suppl 1): p. S54-66.
146. 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.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. 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.

151. 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.
152. Gentilini, O., et al., *Conservative surgery in patients with multifocal/multicentric breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 2009. **113**(3): p. 577-83.
153. 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.
154. 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.
155. Lynch, S.P., et al., *Breast cancer multifocality and multicentricity and locoregional recurrence*. Oncologist, 2013. **18**(11): p. 1167-73.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. 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.
161. Potter, S., et al., *Reporting clinical outcomes of breast reconstruction: a systematic review*. J Natl Cancer Inst, 2011. **103**(1): p. 31-46.
162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. 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.
168. 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.
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. 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.

176. 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.
177. 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.
178. 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.
179. 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.
180. 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.
181. 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.
182. 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.
183. 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.
184. 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.
185. 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.
186. Cahill, R.A., et al., *Preoperative profiling of symptomatic breast cancer by diagnostic core biopsy*. Ann Surg Oncol, 2006. **13**(1): p. 45-51.
187. 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.
188. 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.
189. 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.
190. 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.
191. 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.
192. Sharifi, S., et al., *Assessment of pathologic prognostic factors in breast core needle biopsies*. Mod Pathol, 1999. **12**(10): p. 941-5.
193. 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.
194. 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.
195. 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.
196. 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.
197. Christgen, M., F. Langer, and H. Kreipe, *[Histological grading of breast cancer]*. Pathologe, 2016. **37**(4): p. 328-36.
198. Committee, T.C.C., *Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ*. Cancer, 1997. **80**(9): p. 1798-802.
199. Cserni, G., et al., *Unifocal, multifocal and diffuse carcinomas: a reproducibility study of breast cancer distribution*. Breast, 2013. **22**(1): p. 34-8.
200. Tot, T., et al., *Breast cancer multifocality, disease extent, and survival*. Hum Pathol, 2011. **42**(11): p. 1761-9.

201. 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.
202. 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.
203. Rakha, E.A., et al., *The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma*. Cancer, 2012. **118**(15): p. 3670-80.
204. 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.
205. Leitner, S.P., et al., *Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b NO MO)*. Cancer, 1995. **76**(11): p. 2266-74.
206. 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.
207. 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.
208. 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.
209. NZGG, *Management of Early Breast Cancer*. Evidence-based Best Practice Guideline. 2009: New Zealand Guidelines Group (NZGG) 1-255.
210. Nothacker, M., et al., *Evidenzbericht 2007 zur S3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland*. 2007: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). 1-281.
211. Wolff, A.C., et al., *Reply to E.A. Rakha et al.* J Clin Oncol, 2015. **33**(11): p. 1302-4.
212. 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.
213. 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.
214. Nofech-Mozes, S., et al., *Systematic review on hormone receptor testing in breast cancer*. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2012. **20**(3): p. 214-63.
215. 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.
216. 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.
217. 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.
218. 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.
219. Yi, M., et al., *Which threshold for ER positivity? a retrospective study based on 9639 patients*. Ann Oncol, 2014. **25**(5): p. 1004-11.
220. 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.
221. 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.
222. 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.
223. 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.
224. 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.
225. 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.
226. 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.

227. 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.
228. 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.
229. 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.
230. 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.
231. 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.
232. Polley, M.Y., et al., *An international study to increase concordance in Ki67 scoring*. Mod Pathol, 2015. **28**(6): p. 778-86.
233. 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.
234. 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.
235. 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.
236. 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.
237. 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.
238. 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.
239. 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.
240. Denkert, C., et al., *Strategies for developing Ki67 as a useful biomarker in breast cancer*. Breast, 2015. **24 Suppl 2**: p. S67-72.
241. 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.
242. 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.
243. Bundred, N.J., *Prognostic and predictive factors in breast cancer*. Cancer Treat Rev, 2001. **27**(3): p. 137-42.
244. 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.
245. 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.
246. 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.
247. 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.
248. 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.
249. 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.
250. 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.
251. Rakha, E.A., et al., *Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma*. J Clin Oncol, 2008. **26**(19): p. 3153-8.
252. 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.
253. 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.
254. 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).
255. 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.
256. 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.
257. Harbeck, N., et al., *Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-NO 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.
258. 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.
259. 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.
260. 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.
261. Perou, C.M., et al., *Molecular portraits of human breast tumours*. Nature, 2000. **406**(6797): p. 747-52.
262. 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.
263. Parker, J.S., et al., *Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes*. J Clin Oncol, 2009. **27**(8): p. 1160-7.
264. 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.
265. 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.
266. 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.
267. 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.
268. 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.
269. Prat, A., et al., *Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer*. Oncologist, 2013. **18**(2): p. 123-33.
270. Dubsy, 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.
271. Dubsy, 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.
272. 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.
273. 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.
274. 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.
275. 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.
276. 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.
277. 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.
278. 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.
279. 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.
280. 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.
281. 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.
282. 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.
283. 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.
284. 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).
285. 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.
286. 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.
287. 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.
288. 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.
289. 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.
290. 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.
291. 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.
292. 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.
293. 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.
294. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G., *Ovarian ablation for early breast cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(3): p. CD000485.
295. 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.

296. 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.
297. 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.
298. Lebeau, A., [Prognostic factors in ductal carcinoma in situ]. Pathologie, 2006. **27**(5): p. 326-36.
299. 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.
300. 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.
301. 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.
302. 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.
303. 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.
304. 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.
305. 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.
306. 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.
307. 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.
308. 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.
309. 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.
310. 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.
311. 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.
312. 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.
313. 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.
314. 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.
315. 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.
316. 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.
317. 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.

318. 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.
319. 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.
320. 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.
321. 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.
322. 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.
323. 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.
324. 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.
325. 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.
326. 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.
327. Elmore, L., et al., *Postmastectomy radiation therapy in T3 node-negative breast cancer*. *Journal of Surgical Research*, 2015. **199**(1): p. 90-96.
328. Francis, S.R., et al., *Outcomes and utilization of postmastectomy radiotherapy for T3N0 breast cancers*. *Breast*, 2017. **32**: p. 156-161.
329. 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.
330. 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.
331. 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.
332. 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.
333. 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.
334. 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.
335. 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.
336. 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.
337. 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.
338. 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.

339. 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.
340. 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.
341. 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.
342. 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.
343. Kantor, O., et al., *Post-mastectomy radiation therapy and overall survival after neoadjuvant chemotherapy*. *J Surg Oncol*, 2017.
344. 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.
345. 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.
346. 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.
347. Whelan, T.J., et al., *Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2015. **373**(4): p. 307-316.
348. 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.
349. 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.
350. 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.
351. Causa, 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.
352. 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.
353. 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.
354. 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.
355. Jagsi, R., et al., *Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(32): p. 3600-6.
356. 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.
357. 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.
358. 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.
359. 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.
360. 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.
361. 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.
362. 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.
363. 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.

364. Li, Y.F., et al., *Radiotherapy concurrent versus sequential with endocrine therapy in breast cancer: A meta-analysis*. *Breast*, 2016. **27**: p. 93-8.
365. 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.
366. *Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials*. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*. *Lancet*, 1998. **352**(9132): p. 930-42.
367. 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.
368. 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.
369. 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.
370. 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.
371. 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.
372. 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.
373. 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.
374. Eisen, A., et al., *Optimal Systemic Therapy for Early Female Breast Cancer*. Evidence-based series, 2014: p. 1-21.
375. Ferguson, T., et al., *Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(4): p. Cd004421.
376. 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.
377. 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.
378. Reviews., E., *Multi-agent chemotherapy for early breast cancer*. *Cochrane Database of Systematic Review.*, 2003.
379. 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.
380. 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.
381. *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.
382. 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.
383. 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.
384. 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.
385. 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.

386. 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.
387. 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.
388. 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.
389. 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.
390. 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.
391. 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.
392. 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.
393. 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.
394. 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.
395. 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.
396. Blum, J.L., et al., *Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-1/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology)*. J Clin Oncol, 2017: p. Jco2016714147.
397. Ejlersen, 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.
398. 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.
399. 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.
400. 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.
401. 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.
402. 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.
403. Moja, L., et al., *Trastuzumab containing regimens for early breast cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2012(4): p. Cd006243.
404. 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.
405. Pfeilschifter, J. and I.J. Diel, *Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management*. J Clin Oncol, 2000. **18**(7): p. 1570-93.
406. Gnant, M., et al., *Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer*. N Engl J Med, 2009. **360**(7): p. 679-91.
407. 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.
408. 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.
409. 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.

410. 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.
411. 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.
412. 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.
413. 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.
414. 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.
415. 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.
416. 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.
417. 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.
418. 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.
419. Pantel, K., C. Alix-Panabieres, and S. Riethdorf, *Cancer micrometastases*. Nat Rev Clin Oncol, 2009. **6**(6): p. 339-51.
420. 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.
421. 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.
422. 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.
423. 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.
424. 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.
425. Coleman, R., et al., *Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines*. Ann Oncol, 2014. **25 Suppl 3**: p. iii124-37.
426. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen-Konsultationsfassung, Langversion, 2016], AWMF Registernummer: 032-0540L, 2016.
427. Coleman, R.E., et al., *Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid*. N Engl J Med, 2011. **365**(15): p. 1396-405.
428. 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.
429. 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.
430. Hauner, D., et al., *The effect of overweight and nutrition on prognosis in breast cancer*. Dtsch Arztebl Int, 2011. **108**(47): p. 795-801.
431. 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.
432. 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.
433. Rock, C.L., et al., *Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors*. CA Cancer J Clin, 2012. **62**(4): p. 243-74.
434. 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.

435. 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.
436. 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.
437. 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.
438. 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.
439. 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.
440. 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.
441. 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.
442. Mishra, S.I., et al., *Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors*. Cochrane Database Syst Rev, 2012(8): p. Cd007566.
443. 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.
444. 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.
445. Nelson, N.L., *Breast Cancer-Related Lymphedema and Resistance Exercise: A Systematic Review*. J Strength Cond Res, 2016. **30**(9): p. 2656-65.
446. 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.
447. 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.
448. 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.
449. 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.
450. 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.
451. Bruce, J., D.C. Carter, and J. Fraser, *Patterns of recurrent disease in breast cancer*. Lancet, 1970. **1**(7644): p. 433-5.
452. 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.
453. Dunst, J., et al., *Prognostic significance of local recurrence in breast cancer after postmastectomy radiotherapy*. Strahlenther Onkol, 2001. **177**(10): p. 504-10.
454. 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.
455. Karabali-Dalamaga, S., et al., *Natural history and prognosis of recurrent breast cancer*. Br Med J, 1978. **2**(6139): p. 730-3.
456. 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.
457. 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.
458. 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.
459. 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.
460. *Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials*. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet, 1998. **351**(9114): p. 1451-67.
461. 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.

462. 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.
463. Newman, L.A., et al., *Presentation, treatment, and outcome of local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction*. *Ann Surg Oncol*, 1998. **5**(7): p. 620-6.
464. 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.
465. 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.
466. 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.
467. 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.
468. 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.
469. 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.
470. Kurtz, J.M., et al., *Is breast conservation after local recurrence feasible?* *Eur J Cancer*, 1991. **27**(3): p. 240-4.
471. 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.
472. 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.
473. 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.
474. Stockler, M., et al., *Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer*. *Cancer Treat Rev*, 2000. **26**(3): p. 151-68.
475. 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.
476. *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.
477. 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.
478. Carrick, S., et al., *Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(2): p. Cd003372.
479. 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.
480. 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.
481. (NBOCC), N.B.a.O.C.C., *Recommendations for use of Chemotherapy for the treatment of advanced breast cancer*. 2010, Surry Hills.
482. 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.
483. 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.
484. Gibson, L., et al., *Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): p. Cd003370.
485. Ellis, M., D. Hayes, and M. Lippman, *Treatment of metastatic breast cancer*. *Cancer*, 2000. **2000**: p. 749-797.

486. 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.
487. 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.
488. 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.
489. 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.
490. Balduzzi, S., et al., *Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(6): p. Cd006242.
491. 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.
492. 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.
493. 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.
494. 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.
495. 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.
496. 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.
497. 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.
498. 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.
499. 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.
500. 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.
501. 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.
502. 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.
503. 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.
504. 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.
505. 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.
506. 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.
507. Ruiz, A., et al., *Repeat Hepatectomy for Breast Cancer Liver Metastases*. *Ann Surg Oncol*, 2015. **22** Suppl 3: p. S1057-66.
508. 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.
509. 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.

510. 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.
511. 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.
512. Spolverato, G., et al., *Liver Resection for Breast Cancer Liver Metastases: A Cost-utility Analysis*. Ann Surg, 2016.
513. 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.
514. 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.
515. 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.
516. Billings, J.A., *The need for safeguards in advance care planning*. J Gen Intern Med, 2012. **27**(5): p. 595-600.
517. 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.
518. 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.
519. 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.
520. 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.
521. 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.
522. Supportive, I., *Palliative Care for Adults with Cancer NICE London <http://www.nice.org.uk>*. 2004, CSGSP.
523. *NIH State-of-the-Science Conference Statement on improving end-of-life care*. NIH Consens State Sci Statements, 2004. **21**(3): p. 1-26.
524. 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.
525. Levy, M.H., et al., *Palliative care*. J Natl Compr Canc Netw, 2012. **10**(10): p. 1284-309.
526. (WHO), W.H.O., *Palliative care*. 2007, Geneva.
527. Improvement., I.f.C.S., *Health care guidelines: palliative care*. 3rd ed. 2009.
528. Committee, O.G.A., *Palliative Care: Recognizing Eligible Patients and Starting the Discussion*. 2008.
529. 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/.
530. Project, N.C., *Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care*. 2012.
531. 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.
532. 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.
533. 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.
534. Mystakidou, K., et al., *Treatment of Chronic Pain by Long-Acting Opioids and the Effects on Sleep*, in *Pain Practice*. 2011. p. 282-289.
535. 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.
536. 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.
537. Network, N.C.C., *Distress management*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2008.
538. NCCN, *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Palliative Care*. 2012.

539. 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.
540. 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.
541. 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.
542. 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.
543. 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.
544. Herschbach, P. and P. Heußner, *Einführung in die psychoonkologische Behandlungspraxis*. Vol. 215. 2008: Klett-Cotta.
545. Holland, J.C., *History of psycho-oncology: overcoming attitudinal and conceptual barriers*. Psychosom Med, 2002. 64(2): p. 206-21.
546. 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.
547. Weis, J., et al., *Psychoonkologie*. Der Onkologe, 2007. 13(2): p. 185-194.
548. Koch, U. and J. Weis, *Krankheitsbewältigung bei Krebs und Möglichkeiten der Unterstützung*. Stuttgart: Schattauer, 1998.
549. Turner, J., et al., *Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adults with cancer*. Psycho-Oncology, 2005. 14(3): p. 159-173.
550. (NHMRC), N.H.a.M.R.C., *Psychosocial practice guidelines: information, support and counselling for women with breast cancer*. 1999.
551. Edwards, A.G., S. Hailey, and M. Maxwell, *Psychological interventions for women with metastatic breast cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(2): p. CD004253.
552. 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.
553. Burton, M.V., et al., *A randomized controlled trial of preoperative psychological preparation for mastectomy*. Psycho-Oncology, 1995. 4(1): p. 1-19.
554. 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.
555. Hathaway, D., *Effect of preoperative instruction on postoperative outcomes: a meta-analysis*. Nurs Res, 1986. 35(5): p. 269-75.
556. Johnston, M. and C. Vögele, *Benefits of psychological preparation for surgery: a meta-analysis*. Annals of Behavioral Medicine, 1993. 15: p. 245-245.
557. 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.
558. 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.
559. 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.
560. 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.
561. 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.
562. McArdle, J.M., et al., *Psychological support for patients undergoing breast cancer surgery: a randomised study*. Bmj, 1996. 312(7034): p. 813-6.
563. Christ, G.H., et al., *Impact of parental terminal cancer on latency-age children*. Am J Orthopsychiatry, 1993. 63(3): p. 417-25.
564. Nelson, D.V., et al., *Subtypes of psychosocial adjustment to breast cancer*. J Behav Med, 1994. 17(2): p. 127-41.
565. 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.
566. 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.

567. 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.
568. 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.
569. Rojas, M.P., et al., *Follow-up strategies for women treated for early breast cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(1): p. Cd001768.
570. 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.
571. Hurria, A. and C. Hudis, *Follow-up care of breast cancer survivors*. Crit Rev Oncol Hematol, 2003. **48**(1): p. 89-99.
572. 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.
573. 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.
574. 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.
575. 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.
576. Selby, P., C. Gillis, and R. Haward, *Benefits from specialised cancer care*. Lancet, 1996. **348**(9023): p. 313-8.
577. (NBOCC), N.B.a.O.C.C., *Recommendations for follow-up of women with early breast cancer*. 2010, Surry Hills.
578. 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.
579. 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.
580. 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.
581. 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.
582. 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.
583. Hayes, D.F., *Clinical practice. Follow-up of patients with early breast cancer*. N Engl J Med, 2007. **356**(24): p. 2505-13.
584. Rojas, M.P., et al., *Follow-up strategies for women treated for early breast cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(4): p. Cd001768.
585. 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.
586. Armer, J., et al., *Lymphedema following breast cancer treatment, including sentinel lymph node biopsy*. Lymphology, 2004. **37**(2): p. 73-91.
587. 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.
588. 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.
589. Golshan, M., W.J. Martin, and K. Dowlathshahi, *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.
590. 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.
591. 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.
592. 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.
593. 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.

594. 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.
595. Torrença, 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.
596. Bonnetterre, 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.
597. Jensen, B.V., *Cardiotoxic consequences of anthracycline-containing therapy in patients with breast cancer*. Semin Oncol, 2006. **33**(3 Suppl 8): p. S15-21.
598. Perez, E.A. and R. Rodeheffer, *Clinical cardiac tolerability of trastuzumab*. J Clin Oncol, 2004. **22**(2): p. 322-9.
599. 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.
600. 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.
601. 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.
602. Stearns, V., et al., *Hot flushes*. Lancet, 2002. **360**(9348): p. 1851-61.
603. Mom, C.H., et al., *Hot flushes in breast cancer patients*. Crit Rev Oncol Hematol, 2006. **57**(1): p. 63-77.
604. 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.
605. Caine, G.J., et al., *Coagulopathic complications in breast cancer*. Cancer, 2003. **98**(8): p. 1578-86.
606. 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.
607. 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.
608. 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.
609. Edmonds, M., H. McGuire, and J. Price, *Exercise therapy for chronic fatigue syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(3): p. Cd003200.
610. 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.
611. Petrek, J. and V. Seltzer, *Breast cancer in pregnant and postpartum women*. J Obstet Gynaecol Can, 2003. **25**(11): p. 944-50.
612. Velentgas, P., et al., *Pregnancy after breast carcinoma: outcomes and influence on mortality*. Cancer, 1999. **85**(11): p. 2424-32.
613. 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.
614. 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.
615. Scott, D.A., et al., *Multidimensional rehabilitation programmes for adult cancer survivors*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(3): p. Cd007730.
616. Fong, D.Y., et al., *Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials*. Bmj, 2012. **344**: p. e70.
617. 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.
618. 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.

619. McNeely, M.L., et al., *Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(6): p. Cd005211.
620. 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.
621. 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.
622. 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.
623. 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.
624. 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.
625. 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.
626. 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.
627. 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.
628. 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.
629. 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.
630. 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.
631. Bower, J.E., et al., *Yoga for persistent fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial*. Cancer, 2012. 118(15): p. 3766-75.
632. 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.
633. 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.
634. Crane-Okada, R., et al., *Mindful movement program for older breast cancer survivors: a pilot study*. Cancer Nurs, 2012. 35(4): p. E1-13.
635. 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.
636. 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.
637. 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.
638. 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.
639. 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.
640. 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.
641. 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.
642. 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.
643. Lambertini, M., et al., *Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting*. BMC Med, 2016. 14: p. 1.

644. 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.
645. 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.
646. Loibl, S., et al., *Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study*. Lancet Oncol, 2012. **13**(9): p. 887-96.
647. 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.
648. *NTP Monograph: Developmental Effects and Pregnancy Outcomes Associated With Cancer Chemotherapy Use During Pregnancy*. NTP Monogr, 2013(2): p. i-214.
649. Zagouri, F., et al., *Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis*. Breast Cancer Res Treat, 2013. **137**(2): p. 349-57.
650. 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.
651. 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.
652. Moore, H.C., et al., *Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy*. N Engl J Med, 2015. **372**(10): p. 923-32.
653. 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.
654. 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.
655. 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.
656. 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.
657. 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.
658. 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.
659. Le Saux, O., et al., *Optimal management of breast cancer in the elderly patient: current perspectives*. Clin Interv Aging, 2015. **10**: p. 157-74.
660. Decoster, L., et al., *Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations*. Ann Oncol, 2015. **26**(2): p. 288-300.
661. 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.
662. Mislav, 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.
663. 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.
664. 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.
665. 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).
666. 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.
667. Lange, M., et al., *Decline in Cognitive Function in Older Adults With Early-Stage Breast Cancer After Adjuvant Treatment*. Oncologist, 2016.
668. 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.

669. 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.
670. 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.
671. 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.
672. 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.
673. 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.
674. 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.
675. 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.
676. 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.
677. 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.
678. 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.
679. 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.
680. 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.
681. 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.
682. 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.
683. 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.
684. BfArM Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2010.
685. Masci, G., et al., *Fulvestrant for advanced male breast cancer patients: a case series*. *Ann Oncol*, 2011. **22**(4): p. 985.
686. 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.
687. 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.
688. 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.
689. Giotta, F., et al., *Eribulin in Male Patients With Breast Cancer: The First Report of Clinical Outcomes*. *Oncologist*, 2016.
690. 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.
691. Page, D.L., et al., *Subsequent breast carcinoma risk after biopsy with atypia in a breast papilloma*. *Cancer*, 1996. **78**(2): p. 258-66.
692. Tavassoli, F.A., *Pathology of the breast*. 2nd ed. 1999, Stamford, Connecticut: Appleton & Lange.
693. 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.
694. Lebeau, A., et al., *[Invasive breast cancer: the current WHO classification]*. *Pathologe*, 2014. **35**(1): p. 7-17.
695. 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.

696. 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.
697. Galea, M.H., et al., *The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer.* Breast Cancer Res Treat, 1992. **22**(3): p. 207-19.
698. 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.
699. 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.
700. 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.
701. 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.
702. 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.
703. *TNM classification of malignant tumours.* Eighth edition. ed. 2017, Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc. p.
704. *TNM-Klassifikation maligner Tumoren.* 8. ed. 2017, Weinheim, Germany: Wiley-VCH
705. 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.
706. 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>].