

S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms

Version 5.1 - Juni 2026
AWMF-Registernummer: 032-045OL

Leitlinie (Kurzversion)

Federführende Fachgesellschaft(en):

- Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
- Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) vertreten durch die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)



Deutsche Krebshilfe

HELFEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.

Diese Leitlinie wurde von der Stiftung Deutsche Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie (OL) finanziert.

Helfen auch Sie: www.krebshilfe.de/spenden

HELFEN AUCH SIE

JETZT SPENDEN



Digitale Leitlinienformate

Die onkologischen Leitlinien sind auch in einer App und einer Webansicht (Leitlinien-Hub) mit zahlreichen Such- und Filterfunktionen verfügbar.



iOS App



Android App



Leitlinien
Onkologie hub

PatientInnenLeitlinien

Zu den onkologischen Leitlinien gibt es auch laienverständliche Versionen – sogenannte PatientInnenLeitlinien. Diese stehen als PDFs zur Verfügung, können aber auch kostenfrei als Broschüre bestellt werden.

www.krebshilfe.de/infomaterial



Federführende Fachgesellschaft(en)



Weitere beteiligte Organisationen

- Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie der DKG (ABO)
- Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie in der DKG und DDG (ADO)
- Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)
- Arbeitsgemeinschaft erbliche Tumorerkrankungen in der DKG (AET)
- Arbeitsgemeinschaft für ästhetische, plastische und wiederherstellende Operationsverfahren in der Gynäkologie (Awogyn)
- Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Radiologie (AGR) der DGGG
- Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der DGGG und DKG (AGO)
- Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der DKG (AIO)
- Arbeitsgemeinschaft onkologische Pathologie in der DKG (AOP)
- Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin in der DKG (AGORS)
- Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin in der DKG (APM)
- Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie in der DKG (PRiO)
- Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der DKG (ARO)
- Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der DKG (AGSMO)
- Arbeitsgemeinschaft Zertifizierte Brustzentren
- Arbeitskreis Frauengesundheit (AKF)
- Assoziation Chirurgische Onkologie (ACO) in der DGAV und der DKG
- Assoziation Chirurgische Onkologie (ACO)_history
- Berufsverband der Deutschen Radiologen (BDR)
- Berufsverband der Frauenärzte (BVF)
- Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (BDP)
- Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)
- BRCA-Netzwerk
- Brustkrebs Deutschland
- Dachverband Osteologie
- Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
- Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)
- Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR)
- Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)
- Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)

- Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPF)
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
- Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)
- Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)
- Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)
- Deutsche Krebsregister (DKR)
- Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
- Frauenselbsthilfe Krebs - Bundesverband (FSH)
- Gesellschaft für Phytotherapie GPT
- Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege in der DKG (KOK)
- Netzwerk Männer mit Brustkrebs
- Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft in der DKG (NOA)
- Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)
- Physio Deutschland - Deutscher Verband für Physiotherapie
- Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)

**Das ist neu!
Das hat sich geändert!**

Wesentliche Neuerungen

Wesentliche Neuerungen in Version

Die Aktualisierung bezieht sich auf die komplette Leitlinie. Es erfolgte eine Umstrukturierung der Kapitel und eine teilweise Spezifizierung, Ergänzung und Aktualisierung von Schlüsselfragen. Diese sind detailliert im Leitlinienreport dargestellt.

Insgesamt gibt es nun fünf neu strukturierte Kapitel im Vergleich zu den vorherigen sieben Kapiteln. 27 Module (Unterkapitel) weisen die Themen mit ihren Empfehlungen für die Praxis aus.

Als neue Module wurden aufgenommen: Transgender und Brustkrebs, Brustrekonstruktion und spezielle Tumorentitäten. Modul Brustrekonstruktion umfasst explizit moderne Operationsverfahren.

Im Einklang mit den geplanten Schlüsselfragen für die Aktualisierung und dem identifizierten Aktualisierungsbedarf, der durch zwei Umfragen analysiert wurde, haben sich insbesondere die Inhalte im Kapitel "Lokoregionäre begrenzte Primärerkrankung" und im Kapitel "Das rezidierte und metastasierte Mammakarzinom" verändert. Grundlage bildet die im Modul Pathologie aktualisierten Empfehlungen der Gewebeuntersuchungen und der Einordnung zu Prognose und Prädiktion für die Therapieentscheidungen. Das "Supplement pathomorphologische Untersuchung" wurde komplett überarbeitet einschließlich "actionable" Formblätter für die Anwendung im Alltag. Aufgrund neuer Evidenz und klinischer Praxis wurden die Therapieempfehlungen zur systemischen Therapie bei frühem und metastasiertem Mammakarzinom aktualisiert und Empfehlungen zu neuen Substanzen hinzugefügt, die in der Vorversion noch nicht enthalten waren. Zusätzlich wurden im Vergleich zur Vorversion neu die Abschnitte im Modul operative Therapie und Strahlentherapie mit Empfehlungen zum Thema -vor und nach systemischer Therapie- ergänzt.

Die Berücksichtigung von S3-Querschnittleitlinien erlaubte für die Themen Psychoonkologie, Supportivtherapie, Palliativmedizin und Komplementärmedizin sowie Lebensstilfaktoren und Mammakarzinom der älteren Patientin eine Spezifizierung der Empfehlungen. Darüber hinaus wurden die Informationen und Empfehlungen zum Thema Nachsorge und Rehabilitation aktualisiert.

Den Informationsbedürfnissen von Ratsuchenden angepasst wurde der Aspekt der Gesundheitskompetenz einschließlich Ehealth-Gesundheitsanwendungen neu aufgenommen. Eine Aktualisierung erfolgte für die Empfehlungen in den Modulen zum familiären Mammakarzinom, zur Brustkrebsfrüherkennung bei asymptomatischen Frauen einschließlich Mammographie-Screening, zur differenzierten Diagnostik bei auffälligen Befunden und zur prätherapeutischen Ausbreitungsdiagnostik.

Die Strukturänderungen in fünf Kapitel und 27 Module (Unterkapitel) erlauben nunmehr die zukünftig weitere modulare Aktualisierung. Die neue Kapitelstruktur und die einzelnen neuen und aktualisierten Themen und Empfehlungen sind in detaillierter Übersicht einschließlich der Änderungen zur Vorversion hinterlegt (siehe Kapitel [10.4](#)

In Vorbereitung auf die modulare Aktualisierung im Sinne einer "living guideline" sind Forschungsfragen hinterlegt (siehe Kapitel [9](#)).

Inhalt

Wesentliche Neuerungen	2
1 Informationen zu dieser Leitlinie	9
1.1 Herausgeber	9
1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)	9
1.3 Finanzierung der Leitlinie	9
1.4 Kontakt.....	9
1.5 Zitierweise	9
1.6 Bisherige Änderungen	10
1.7 Besonderer Hinweis	10
1.8 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	10
1.9 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	11
2 Einführung.....	12
2.1 Geltungsbereich und Zweck.....	12
2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung	12
2.1.2 Adressaten	13
2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	13
2.1.4 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	13
2.2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe	15
2.2.1 Koordination.....	15
2.2.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	16
3 Allgemeines	17
3.1 Informations- und Gesundheitskompetenz	17
3.1.1 Patientenzentrierte Kommunikation	17
3.1.2 Information und Aufklärung.....	18
3.1.3 E-Health und digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA)	19
3.2 Brustkrebsfrüherkennung.....	19
3.2.1 Maßnahmen zur Brustkrebsfrüherkennung	20
3.2.2 Mammographiescreening	21
3.2.3 Sonographie und Kontrastmittel-MRT	22

3.2.4	Mammographische Dichte.....	23
3.3	Familiäres Mammakarzinom	23
3.4	Versorgungsstrukturen: Strukturmerkmale einer guten Versorgung	29
4	Lokoregional begrenzte Primärerkrankung	30
4.1	Diagnostik bei der Abklärung auffälliger Befunde sowie prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik bei gesichertem Mammakarzinom	30
4.1.1	Basisdiagnostik.....	30
4.1.2	Bildgebende Verfahren.....	30
4.1.3	Diagnostische Sicherung	32
4.1.4	Vorgehen bei pathologischer Sekretion	34
4.1.5	Staging	35
4.2	Duktales Carcinoma in situ (DCIS).....	35
4.2.1	Klinische Präsentation, Risiko und Verlauf beim DCIS.....	35
4.2.2	Operative Therapie des DCIS	35
4.2.3	Radiotherapie des DCIS.....	36
4.2.4	Antihormonelle Therapie beim DCIS	36
4.2.5	Active surveillance (Verzicht auf Behandlung)	36
4.2.6	Nachsorge beim DCIS.....	36
4.3	Risikoläsionen.....	37
4.3.1	Atypische duktale Hyperplasie (ADH) in der Stanz- oder Vakuumbiopsie.....	37
4.3.2	Lobuläre Neoplasie (LN) in der Stanz- oder Vakuumbiopsie	37
4.3.3	Flache Epithelatybie (FEA) in der Stanz- oder Vakuumbiopsie	38
4.3.4	ADH, LN, FEA in der offenen Biopsie.....	38
4.3.5	Papillom in der Stanz- oder Vakuumbiopsie	38
4.3.6	Papillom in der offenen Biopsie	39
4.4	Operative Therapie des invasiven Karzinoms.....	39
4.4.1	Generelle Empfehlung.....	39
4.4.2	Brusterhaltende Operation	40
4.4.3	Mastektomie.....	41
4.4.4	Plastisch rekonstruktive Eingriffe	41
4.4.5	Operative Therapie der Axilla	42
4.5	Pathologie.....	43
4.5.1	Allgemeines.....	44
4.5.2	Diagnostik Primärtumor	45
4.5.3	Diagnostik Metastase.....	46
4.5.4	Details Biomarker-Diagnostik	47

4.5.5	Prognose und Prädiktion	48
4.5.6	Molekulares Tumorboard	51
4.6	Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms	51
4.6.1	Fraktionierung	57
4.6.2	Teilbrustbestrahlung und IORT.....	57
4.6.3	Postmastektomie–Radiotherapie (PMRT)	57
4.6.4	Postmastektomie–Radiotherapie nach primär systemischer Therapie	57
4.6.5	Radiotherapie der regionalen Lymphknoten.....	58
4.6.6	Bestrahlung der axillären Lymphknoten.....	58
4.6.7	Dosis und Fraktionierung bei Bestrahlung des regionären Lymphabflusses	58
4.6.8	Radiotherapie bei lokal weit fortgeschrittenem Tumor und bei primärer Inoperabilität	58
4.6.9	Therapiesequenz von adjuvanter Systemtherapie und Radiotherapie.....	58
4.7	Beeinflussbare Lebensstilfaktoren.....	58
4.8	Systemische Therapie frühes Mammakarzinom	59
4.8.1	Allgemeine Empfehlungen und Therapieentscheidungen	60
4.8.2	Hormonrezeptor–positives Mammakarzinom (HR+).....	60
4.8.3	Chemotherapie Triple–negatives Mammakarzinom (TNBC).....	63
4.8.4	HER2–positives Mammakarzinom (HER2+)	64
4.8.5	Knochengerichtete Therapie.....	65
5	Das rezidierte oder metastasierte Mammakarzinom	68
5.1	Das lokale/lokoregionale Rezidiv	68
5.1.1	Definition und Prognose	68
5.1.2	Diagnostik des lokalen/lokoregionalen Rezidivs	69
5.1.3	Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs	69
5.2	Systemische Therapie metastasiertes Mammakarzinom.....	73
5.2.1	Systemische Therapie HER2–positives Mammakarzinom	74
5.2.2	Systemische Therapie bei prä– und perimenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2–Status	75
5.2.3	Erstlinientherapie.....	75
5.2.4	Systemische Therapie bei postmenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2–Status	76
5.2.5	Therapie des HR+ HER2– metastasierten Mammakarzinoms mit Antikörper–Wirkstoff– Konjugaten (ADC)	78
5.2.6	HER2–negatives Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bei Vorliegen einer Keimbahn– BRCA1 /2–Mutation	79
5.2.7	Triple negatives Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	79
5.2.8	Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms.....	80

5.3	Spezifische Metastasenlokalisationen	81
5.3.1	Grundsätzliches Vorgehen bei Fernmetastasierung.....	81
5.3.2	Spezielle Behandlung von Skelettmetastasen	81
5.3.3	Behandlung von Hirnmetastasen	82
5.3.4	Behandlung von Lebermetastasen	84
5.3.5	Behandlung von Lungenmetastasen	84
5.3.6	Haut- und Weichteilmetastasen.....	84
6	Behandlung, Betreuung und Begleitung	85
6.1	Psychoonkologie	85
6.1.1	Versorgung.....	85
6.1.2	Screening und Diagnostik	85
6.1.3	Psychoonkologische Interventionen.....	86
6.2	Supportivtherapie.....	87
6.2.1	Definition	88
6.2.2	Bedeutung und Quantifizierung von Nebenwirkungen	88
6.2.3	Grundsätze der Supportivtherapie	88
6.3	Nachsorge und Langzeitbetreuung	89
6.3.1	Ziele	89
6.3.2	Untersuchungen zum lokoregionalen/intramammären Rezidiv beziehungsweise kontralateralen Mammakarzinom	90
6.3.3	Männer mit Brustkrebs.....	90
6.3.4	Untersuchung auf Metastasen	91
6.3.5	Diagnostik und Therapie von Neben- und Folgewirkungen der Primär- und Langzeittherapien	91
6.3.6	Häufigkeit der Nachuntersuchungen	92
6.4	Rehabilitation	94
6.5	Palliativmedizin	94
6.6	Komplementäre Medizin.....	95
6.6.1	Alternativmedizinische Diagnostik und Methoden	95
6.6.2	Integrative Onkologie: Komplementärmedizin	96
7	Spezielle Situationen bei Mammakarzinom	97
7.1	Fertilitätserhalt, Schwangerschaft nach Mammakarzinom, Mammakarzinom in Schwangerschaft und Stillzeit	97
7.1.1	Fertilitätserhalt	97
7.1.2	Schwangerschaft nach Mammakarzinom	98

7.1.3	Mammakarzinom während der Schwangerschaft.....	99
7.2	Mammakarzinom der älteren Patientin.....	99
7.2.1	Allgemein	100
7.2.2	Geriatric	100
7.2.3	Lokale Therapie	101
7.2.4	Adjuvante endokrine Therapie.....	102
7.2.5	Adjuvante Chemotherapie.....	102
7.3	Mammakarzinom des Mannes	102
7.4	Transgender und Brustkrebs.....	105
7.5	Brustrekonstruktion	105
7.6	Spezielle Tumorentitäten.....	107
7.6.1	Metaplastisches Mammakarzinom	108
7.6.2	Phylloides Tumor	108
7.6.3	Angiosarkom	109
7.6.4	Brustimplantat-assoziiertes anaplastisches großzelliges Lymphom (BIA-ALCL)	109
8	Qualitätsindikatoren	110
9	Forschungsfragen	120
10	Anhänge	132
10.1	Algorithmen.....	132
10.1.1	Brustkrebs-Früherkennung bei asymptomatischen Frauen.....	132
10.1.2	Abklärung von Symptomen und Befunden	133
10.1.3	DCIS	134
10.2	Supplement Pathomorphologische Untersuchung.....	135
10.2.1	Einleitung	136
10.2.2	Allgemeine Patientendaten, Vorbefunde, anamnestic Angaben	136
10.2.3	Makroskopische Bearbeitung der Gewebeproben	136
10.2.4	Dokumentation der makroskopischen und mikroskopischen Befunde	136
10.2.5	Spezielle Aspekte bei der Bearbeitung und Befundung von Operationspräparaten nach primärer (neoadjuvanter) Chemotherapie	149
10.2.6	TNM- und pTNM-Klassifikation und UICC-Stadieneinteilung	149
10.3	Appendix: Formblattvorschläge zur Pathomorphologischen Untersuchung	155
10.4	Übersicht der Änderungen von Version 4.4 zur Version 5.0.....	157
10.4.1	Änderungen der Struktur	157

10.4.2	Änderungen von Empfehlungen und Statements Version 4.4 zur Version 5.0	160
10.5	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	244
10.5.1	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	244
10.6	Grundlagen der Methodik.....	248
10.6.1	Schema der Evidenzgraduierung	248
10.6.2	Schema der Empfehlungsgraduierung	250
10.6.3	Statements	251
10.6.4	Expertenkonsens (EK)	251
10.7	Abkürzungsverzeichnis	253
11	Tabellenverzeichnis	259
12	Abbildungsverzeichnis	261
13	Literaturverzeichnis	262

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 der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH).

1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)



Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)



Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) vertreten durch die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)



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

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Kurzversion 5.1, 2026, AWMF-Registernummer: 032-045OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>; Zugriff am [tt.mm.jjjj]

1.6 Bisherige Änderungen

Version 5.1 (Juni 2026)

Korrekturen im Kapitel 1.10.5: Patientenbeteiligung (nur Langversion)

Korrekturen im [Literaturverzeichnis](#) (Löschung einiger Zitate)

Korrekturen im Kapitel 8

1.7 Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit 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.

Redaktioneller Hinweis

In dieser Leitlinie wird aus Gründen der Lesbarkeit überwiegend die weibliche Form verwendet, nichtsdestoweniger beziehen sich die Angaben auf Angehörige aller Geschlechter.

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 Patienten 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 hoch-wertiger 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 Kurzversion der S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Neben der Langversion wird es folgenden ergänzenden Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Langversion der Leitlinie
- Foliensatz
- Laienversionen (Patientinnenleitlinie, Gemeinsam klug entscheiden Empfehlungen)
- Leitlinienreport zum Aktualisierungsprozess der Leitlinie
- Evidenzberichte zu Literaturrecherchen und Evidenztabellen

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

- Leitlinienprogramm Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>)
- AWMF (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-045OL>)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

Dokumente zu den Vorgängerversionen der Leitlinie sind im Leitlinienarchiv des Leitlinienprogramms Onkologie unter: (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>) abrufbar.

Die Leitlinie ist außerdem als App und Webversion verfügbar.

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

Link zum Leitlinien-Hub: <https://hub.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinie/frueherkennung-diagnostik-therapie-und-nachsorge-des-mammakarzinoms/>

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 folgenden Aktualisierungen beibehalten und für die vorliegende 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, Rehabilitation und im Falle der Metastasierung palliativmedizinischer Versorgung
- 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. Im Rahmen des OL-Programms wurden neben aktualisierten Versionen der Patientenleitlinie, Kurzversionen „Gemeinsam klug entscheiden“ zu der Themen: Bildgebende Diagnostik und Lebensstilfaktoren erstellt, welche regelmäßig nach den entsprechenden Updates angepasst werden.

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 und Patienten mit Brustkrebs befasst sind (Gynäkologen, Hausärzte, Allgemeinmediziner, Radiologen, Pathologen, Radioonkologen, Hämatonkologen, Psychoonkologen, Physiotherapeuten, Gesundheitsfachkräfte, Breast Care Nurses etc.) und alle an Brustkrebs erkrankten Frauen und Männer 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.

Disclaimer:

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung von Frauen. Daher wird überwiegend die weibliche Form in der Leitlinie eingesetzt. Als gesonderte Kapitel sind ausgewiesen: "Mammakarzinom des Mannes" und "Transgender und Brustkrebs".

Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird weitestgehend auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet.

2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf maximal 5 Jahre festgelegt (19. Dezember 2025 bis 18. Dezember 2030). Vorgehen 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@leitlinien-programm-onkologie.de

2.1.4 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 (u.a. Moderatorenhonorare). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Interessenerklärungen aller an der Leitlinie beteiligten Personen wurden schriftlich mittels des Online AWMF- Portals (<https://www.awmf.org/leitlinien/interessenportal>) abgefragt (zu Beginn, vor Konsensuskonferenzen) und sind im Leitlinienreport tabellarisch vollständig dargestellt.

Der Umgang mit Interessenkonflikten wurde bei der Erstellung festgelegt und sah die folgenden Maßnahmen vor:

Hohe thematische Interessenkonflikte

Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)
Konsequenz: Stimmenthaltung/keine Beteiligung an Diskussionen

Moderate thematische Interessenkonflikte bei Verbindungen zur Industrie in Form von:

Berater-/Gutachtertätigkeit
Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)
Durchführung klinischer Studien
Konsequenz: Stimmenthaltung, beschränkt auf die Themen mit Interessenkonflikt in Form einer Doppelabstimmung (verblindete Abstimmung mit und ohne Personen mit Interessenkonflikt)

Geringe thematische Interessenkonflikte bei Verbindungen zur Industrie in Form von:

Vortrags-/oder Schulungstätigkeit
Autoren-/oder Co-Autorenschaft
Konsequenz: Ggf. Einschränkung der Leitungsfunktion – in dieser Leitlinie aufgrund der Schutzfaktoren systematische Recherche, Review der Kapitel und neutrale Moderation nicht erfolgt.

Darüber hinaus gehende Regeln zu Stimmenthaltungen wurden nicht festgelegt. Es wurde jedoch angeregt, dass sich Personen, die für sich bei Einzelfragen einen Interessenkonflikt sehen, diesen anzeigen und sich nicht an der Abstimmung beteiligen.

Die offengelegten, detaillierten Informationen zu den einzelnen Interessenerklärungen sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der Leitliniengruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden sind der Tabelle im Leitlinienreport zu entnehmen.

Im Rahmen der Konsensuskonferenzen wurde vor jeder Sitzung das Vorgehen mit Interessenkonflikten dargelegt und die Abstimmung im doppelten Verfahren zu jeder Empfehlung (mit und ohne Interessenskonflikten) durchgeführt.

Wir möchten darauf hinweisen, dass die Recherche, Auswahl, Auswertung und Bewertung der Literatur durch die methodischen Teams der Universität Würzburg (Leitung Prof. P. Heuschmann) und der Universität Köln (Leitung Prof. N. Skoetz), sowie der DKG (Dr. A. Jacobs) erfolgte, die sämtlich keine Interessenkonflikte aufweisen. Die formale Konsensbildung mit externer, unabhängiger Moderation, die interdisziplinäre und multiprofessionelle Aktualisierung der Leitlinie und die öffentliche Begutachtung der Leitlinie bilden weitere Aspekte zur Reduktion von Verzerrungen und unangemessener Einflussnahme.

An dieser Stelle möchten wir allen mitwirkenden Personen für ihre ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt sehr herzlich danken.

2.2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

2.2.1 Koordination

Leitlinienkoordination

Prof. Dr. Achim Wöckel, Würzburg (Mandat DGGG) Prof. Dr. Ute-Susann Albert, Würzburg (Mandat DGS)
Prof. Dr. Wolfgang Janni, Ulm (Mandat AGO-Mamma)

Leitlinienkoordination Modul Brustrekonstruktion-Kapitel 7.5

Prof. Dr. Jörg Heil, Heidelberg (Mandat DGGG)
Prof. Dr. Ulrich Kneser, Berlin (Mandat DGPRÄC)

Leitliniensekretariate

Universitätsklinikum Würzburg, Frauenklinik und Poliklinik,
Josef-Schneider-Str. 4, 97080 Würzburg

Brustzentrum Heidelberg an der Klinik St. Elisabeth
Max-Reger-Str. 5-7, 69121 Heidelberg

Leitliniensteuergruppe

Die Mitglieder der Steuergruppe sind gemeinsam mit den Koordinatoren der Leitlinie an der konzeptionellen Leitliniengestaltung beteiligt. Die Mitglieder der Steuergruppe können der Tabelle entnommen werden.

Mitglieder der Leitlinien-Steuergruppe

Name	Stadt
Prof. Dr. Ute-Susann Albert	Frankfurt
Prof. Dr. Jens Blohmer	Berlin
Prof. Dr. Sara Brucker	Tübingen
Prof. Dr. Wilfried Budach	Düsseldorf
Prof. Dr. Eva Fallenberg	München
Dr. Markus Follmann, MPH, MSc	Berlin
Prof. Dr. Jörg Heil	Heidelberg
Prof. Dr. Wolfgang Janni	Ulm

Name	Stadt
Prof. Dr. Ina Kopp	Marburg
Prof. Dr. Thorsten Kühn	Filderstadt
Dipl.-Soz. Wiss. Thomas Langer	Berlin
Prof. Dr. Annette Lebeau	Hamburg
Dr. Monika Nothacker	Marburg
Prof. Dr. Anton Scharl	Bad Trissl
Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt	Hamburg
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss	Heidelberg
Prof. Dr. Achim Wöckel	Würzburg
Methodische Beratung: Prof. Dr. Peter Heuschmann, und Dr. Steffi Jiru-Hillmann, Universität Würzburg, Prof. Dr. Nicole Skoetz, Universitätsklinikum Köln	

2.2.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In [Tabelle 39](#) sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen, deren mandatierte Vertreter /innen sowie beteiligte Patientenvertreterinnen und methodische Berater/innen aufgeführt.

Weiterführende Informationen zu den Funktionen der einzelnen Personen und der Zusammensetzung der Arbeitsgruppen können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

3 Allgemeines

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

3.1 Informations- und Gesundheitskompetenz

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

3.1.1 Patientenzentrierte Kommunikation

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.1	Der Wunsch von Patientinnen und Patienten, das Gespräch oder auch weitere Gespräche gemeinsam mit einer Vertrauensperson (Partner oder Partnerin, Angehörige, Patientenvertreter und -vertreterinnen, sogenannte Caregiver) zu führen, sollte erfragt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung
3.2	Die medizinische Aufklärung von Patientinnen und Patienten ist primär Aufgabe des Arztes/der Ärztin, sie sollte jedoch bei spezifischen Themen durch andere Berufsgruppen wie Pflege, Psychoonkologen etc. unterstützt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

3.1.2 Information und Aufklärung

Nr.	Empfehlungen/Statements		
3.3	Aus S3-Querschnitleitlinie Psychoonkologie (Langversion 2.1 August 2023): Eine patientenzentrierte Kommunikation soll sich an den nachfolgenden Grundprinzipien orientieren: • Herstellen einer angemessenen, ungestörten Gesprächsatmosphäre • Ausreichend Zeit • Aufbau einer tragfähigen, förderlichen Beziehung zu den Patienten und den Angehörigen • Gesprächsführung auf der Basis des aktiven Zuhörens • Exploration des subjektiven Informationsstands der Patienten • Direktes und einfühlsames Ansprechen emotional belastender Themen • Vermittlung von bedeutsamen Informationen in einer verständlichen, möglichst einfachen Sprache • Ehrliche Vermittlung von Risiko und Prognose, die Raum für realistische Hoffnung lässt • Einsatz von Strategien, um das patientenseitige Verständnis und das Behalten von Informationen sicherzustellen • Ermutigung, Fragen zu stellen • Ermutigung, Gefühle auszudrücken • Ausdruck emotionaler Unterstützung • Rückversichern, ob die Patienten die relevanten Informationen in der intendierten Weise verstanden hat • Einbeziehen von Angehörigen oder Bezugspersonen in Abhängigkeit vom Wunsch der Patienten • Anbieten weiterführender psychologischer und sozialer Angebote		
	Konsensbasierte Empfehlung		
3.4	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.		
	GoR: B	LoE: 3	Quellen: [1] , [2]
3.5	Frauen und Männer mit Brustkrebs sind in ihrem Recht auf Selbstbestimmung zu bestärken und durch praktische Hilfestellungen zu unterstützen. Es liegt im Ermessen der Betroffenen, ob Selbsthilfevertreter in medizinische Beratungen und Aufklärungsgespräche einbezogen werden. Über Kontaktmöglichkeiten zu Selbsthilfeanbietern sollte informiert werden. Informationsmaterialien sollten von den Leistungsanbietern vorgehalten werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

3.1.3 E-Health und digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA)

Nr.	Empfehlungen/Statements		
3.6	Der Einsatz von E-Health kann zur verbesserten Versorgung von Patientinnen und Patienten beitragen.		
	GoR: ST	LoE: 3	Quellen: [3] , [4]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

3.2 Brustkrebsfrüherkennung

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.7	Der wichtigste populationsbezogene Risikofaktor für eine Brustkrebsentstehung ist bei Frauen und Männern das fortgeschrittene Alter.
	Konsensbasiertes Statement
3.8	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 den Empfehlungen für Frauen erfolgen.
	Konsensbasiertes Statement
3.9	Die qualitätsgesicherte bildgebende Früherkennung von Brustkrebs (Sekundärprävention) ist neben der weiteren Verbesserung der Therapie die aussichtsreichste Möglichkeit, Diagnose und Behandlung von Brustkrebserkrankungen zu optimieren und die Brustkrebssterblichkeit zu senken. Früherkennung und Therapie wirken unabhängig voneinander, ergänzen sich aber auch.
	Konsensbasiertes Statement
3.10	Zur Sicherung einer bestmöglichen Behandlung soll die weiterführende Therapie von Mammakarzinom in zertifizierten Brustkrebszentren erfolgen. Die kontinuierliche Qualitätssicherung soll durch Kommunikation und Datenerfassung zwischen Screeningzentrum und zertifiziertem Brustkrebszentrum gesichert werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

3.2.1 Maßnahmen zur Brustkrebsfrüherkennung

Nr.	Empfehlungen/Statements		
3.11	Im Rahmen der gesetzlichen Krebsfrüherkennung soll den Frauen ein Anamnese- und Aufklärungsgespräch über mögliche Risikofaktoren angeboten werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
3.12	Die Brustselbstuntersuchung ist, selbst bei regelmäßiger Anwendung und Training, nicht in der Lage, als alleinige Methode die Brustkrebssterblichkeit zu senken.		
	GoR: ST	LoE: 2	Quellen: [5] , [6]
3.13	Im Rahmen der Erstvorstellung bei der Frauenärztin/ beim Frauenarzt soll das Brustkrebs-Risiko der Frau erfasst und bewertet werden. Risiko-angepasste Früherkennungsuntersuchungen entsprechend organisierter Krebsfrüherkennungsprogramme (KFE-RL) sollen empfohlen werden. Die Aufklärung soll ergebnisoffen erfolgen unter Darstellung der Vor- und Nachteile sowie prognostischer Unsicherheiten.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
3.14	Die klinische Brustuntersuchung, das heißt Inspektion, Palpation der Brust und Beurteilung des Lymphabflusses, sollte im Rahmen der gesetzlichen Früherkennungsuntersuchungen Frauen angeboten werden. Als alleinige Methode zur Brustkrebsfrüherkennung soll die klinische Untersuchung der Brust und Axilla nicht empfohlen werden. Dieses soll den Frauen entsprechend kommuniziert werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

3.2.2 Mammographiescreening

Nr.	Empfehlungen/Statements		
3.15	Die Mammographie ist die einzige Früherkennungs-Methode mit gesicherter Reduktion der Brustkrebsmortalität.		
	GoR: ST	LoE: 1	Quellen: [6] , [7] , [8] , [9] , [10] , [11] , [12] , [13] , [14]
3.16	Frauen im anspruchsberechtigten Alter, aktuell im Alter von 50 bis einschließlich 75 soll die Teilnahme am Nationalen Mammographie Screening Programm (MSP) angeboten werden.		
	GoR: A	LoE: 1	Quellen: [10] , [11] , [15] , [16] , [17]
3.17	Im Rahmen der gynäkologischen Früherkennungsuntersuchung ist die Frau über den nachgewiesenen Vorteil bezüglich des brustkrebspezifischen Überlebens durch Teilnahme am Mammographie Screening Programm (MSP) zu informieren. Dies soll dokumentiert werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
3.18	Die Reduktion der Brustkrebssterblichkeit durch das Mammografiescreening ist auch für Frauen im Alter zwischen 45 und 49 Jahren belegt und überwiegt die sich aus der Strahlenexposition ergebenden Risiken.		
	GoR: ST	LoE: 1	Quellen: [6] , [9] , [18] , [16] , [19]
3.19	Für Frauen mit moderatem Risiko außerhalb des Screeningalters soll ab dem Alter von 40 Jahren die bildgebende Früherkennung mittels Mammografie angeboten werden. Bei Frauen mit Hochrisiko sollte die Früherkennung entsprechend dem Programm für familiären Brustkrebs erfolgen. Bei brustgesunden asymptomatischen Frauen vor dem Alter von 40 Jahren mit niedrigem bis moderatem Brustkrebsrisiko soll keine mammographische Früherkennung erfolgen.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
3.20	Die digitale Tomosynthese (3D-Mammographie oder digitale Brust-Tomosynthese) mit synthetischem 2D-Bild ist bezüglich Sensitivität und Spezifität der digitalen Mammographie (DM) überlegen.		
	GoR: ST	LoE: 2	Quellen: [20] , [21] , [11] , [22] , [23] , [24]
3.21	In dichtem Gewebe ist die Tomosynthese in Sensitivität und Spezifität der digitalen Mammographie (DM) klar überlegen.		

Nr.	Empfehlungen/Statements		
	Der Einsatz der Tomosynthese im hohen Dichtebereich sollte wegen der wesentlich besseren Sensitivität bei mindestens gleicher Spezifität der Tomosynthese möglichst zeitnah (beginnend mit Dichtetyp D und schrittweise C) im Rahmen des Mammographie-Screening-programms unter strenger Qualitätssicherung und Ergebnis-Evaluation ermöglicht werden.		
	GoR: B	LoE: 2	Quellen: [11] , [25] , [26] , [27] , [28]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

3.2.3 Sonographie und Kontrastmittel-MRT

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.22	Als alleinige Methode zur Brustkrebsfrüherkennung soll der systematische Einsatz von Sonographie nicht empfohlen werden.
	Konsensbasierte Empfehlung
3.23	Eine Kontrastmittel-MRT soll zur Früherkennung bei asymptomatischen Frauen außerhalb des Hochrisikokollektivs nicht erfolgen.
	Konsensbasierte Empfehlung
3.24	Als Ergänzung zur menschlichen Befundung kann Künstliche Intelligenz (KI) die Sensitivität und die Spezifität verbessern. Substitutiv eingesetzt hat der KI-Einsatz das Potential, die Arbeitslast der fachärztlichen Doppelbefundung bei mindestens gleichwertigem Ergebnis zu reduzieren.
	Konsensbasiertes Statement

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

3.2.4 Mammographische Dichte

Nr.	Empfehlungen/Statements		
3.25	Erhöhte mammographische Dichte ist ein unabhängiger, moderater Risikofaktor für das Auftreten von Brustkrebs. Mammographische Dichte und Sensitivität korrelieren negativ miteinander. Auch bei hoher mammographischer Dichte bleibt die Indikation zur Früherkennung durch Mammographie-Screening bestehen, denn der Effekt der Mortalitätsreduktion ist für alle Frauen belegt. Ein bedeutender Anteil an Mammakarzinomen und Vorstadien ist nur mammographisch sichtbar.		
	GoR: ST	LoE: 2	Quellen: [29] , [30] , [31]
3.26	Die Evidenz bezüglich des Einsatzes substitutiver oder ergänzender bildgebender Methoden bei Frauen mit Normalrisiko ist begrenzt. Bei moderatem Risiko und dichtem Drüsengewebe erscheint derzeit die Sonographie als ergänzende Methode geeignet. Tomosynthese, Sonographie und MRT können die dichteabhängige Sensitivität erhöhen. In der Früherkennung sind Sonographie und MRT mit einer höheren Rate an Biopsien als das Nationale Mammographie Screening-Programm verbunden.		
	GoR: ST	LoE: 3	Quellen: [5] , [9] , [10] , [32] , [33] , [34] , [35] , [11] , [17] , [14]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

3.3 Familiäres Mammakarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements		
3.27	Eine genetische Untersuchung zum Nachweis einer erblichen Belastung sollte angeboten werden, wenn eine familiäre bzw. individuelle Belastung vorliegt, die mit einer mindestens 10 %-igen Nachweiswahrscheinlichkeit für eine wahrscheinlich pathogene / pathogene konstitutionelle Variante (PV) einhergeht. Dies trifft zu, wenn in einer Linie der Familie • mindestens 3 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind, unabhängig vom Alter • mindestens 2 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind, davon 1 vor dem 50. Geburtstag • mindestens 1 Frau an Brustkrebs und 1 weitere Frau an Eierstockkrebs erkrankt sind • mindestens 2 Frauen an Eierstockkrebs erkrankt sind • mindestens 1 Frau an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt ist • mindestens 1 Frau vor dem 36. Geburtstag an Brustkrebs erkrankt ist • mindestens 1 Frau vor dem 50. Geburtstag an bilateralem Brustkrebs erkrankt ist • mindestens 1 Mann an Brustkrebs und eine Frau an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt sind Es ist eine angemessene Bedenkzeit vor Durchführung der Diagnostik zu beachten.		
	GoR: B	LoE: 2	Quellen: [36] , [37]

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.28	Für weitere Indikationen einer genetischen Untersuchung zum Nachweis einer erblichen Belastung • mindestens 1 Frau ist an triple-negativem Brustkrebs vor dem 70. Geburtstag erkrankt • mindestens 1 Frau ist an Eierstockkrebs vor dem 80. Geburtstag erkrankt • mindestens 1 Mann ist an Brustkrebs erkrankt ist eine Signifikanz für eine mindestens 10%ige Nachweiswahrscheinlichkeit von wahrscheinlich pathogenen / pathogenen konstitutionellen Varianten (PV) noch nicht abschließend gesichert. Deshalb sollten sie weiter systematisch validiert werden. Konsensbasierte Empfehlung
3.29	Die Beratung soll eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglichen. Diese setzt eine umfassende und verständliche Information der Ratsuchenden und die Einbeziehung ihrer Präferenzen in den Entscheidungsprozess voraus. Für die verständliche Informationsvermittlung sollten angemessene Materialien für Ratsuchende genutzt werden. Evidenzbasierte Entscheidungshilfen können helfen, eine informierte, wertekongruente Entscheidung zu treffen. Sie führen zu einem großen Zuwachs an Wissen, einer genauen Risikowahrnehmung und einer aktiven Rolle bei der Entscheidungsfindung. Entscheidungscoaching kann das Wissen der Teilnehmer verbessern, wenn es mit evidenzbasierten Informationen eingesetzt wird. Im Rahmen der Beratung sollte die Indikation zu einer Unterstützung durch die Psychoonkologie geprüft werden. GoR: A LoE: 2 Quellen: [38], [39], [40], [41], [42]
3.30	Der Kontakt zur Krebselbsthilfe 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. Konsensbasierte Empfehlung
3.31	Genetische Varianten sollen in einem 5-Klassen-System eingeordnet werden (ACMG). Grundlage für klinische Maßnahmen sind nur Varianten der Klassen 4 (wahrscheinlich pathogen) und 5 (pathogen). Von Varianten unklarer Signifikanz (VUS, Klasse 3) sollen keine klinischen Maßnahmen abgeleitet werden und sie sollten in begleitenden wissenschaftlichen Projekten weiter abgeklärt werden. Konsensbasierte Empfehlung
3.32	In der Beratung vor genetischer Untersuchung sollten insbesondere folgende Inhalte berücksichtigt werden:

Nr.	Empfehlungen/Statements			
	• Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer pathogenen / wahrscheinlich pathogenen konstitutionellen Variante (PV) • Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Variante unklarer Signifikanz (VUS) • Erkrankungsrisiken bei auffälligem (PV) und nicht-informativem Genbefund • Chancen und Risiken präventiver und therapeutischer Optionen, einschließlich der Option, nichts zu tun • Bedeutung der genetischen Untersuchung für die Familienangehörigen Nach Erhalt des Genbefundes sollten in der Beratung und in der Abwägung über den Einsatz von präventiven Maßnahmen insbesondere folgende Inhalte vertieft angesprochen werden: • Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit von genetischen und nicht-genetischen Faktoren, Alter und Begleiterkrankungen (natürlicher Verlauf) • Wahrscheinlichkeit für falsch positive und falsch negative Untersuchungsergebnisse der intensivierten Brustkrebs-Früherkennung • Nutzen der präventiven Optionen (intensivierte Früherkennung, risikoreduzierende Operationen, medikamentöse Therapien) hinsichtlich Mortalitätsreduktion, Morbiditätsreduktion und Lebensqualität • Risiken der präventiven Optionen einschließlich Langzeitfolgen • Konkurrierende Risiken, Prognose und Therapierbarkeit im Falle eines Krankheitseintrittes unter Berücksichtigung des spezifischen Erscheinungsbildes des genetisch definierten Tumorsubtyps • Ggf. Risiken für assoziierte Tumoren			
	Konsensbasierte Empfehlung			
3.33	<i>BRCA1-assoziierte</i> Mammakarzinome weisen häufig einen charakteristischen histopathologischen und immunhistochemischen Phänotyp auf: • invasives Karzinom mit medullären Eigenschaften • G3-Morphologie • Östrogenrezeptor-, Progesteronrezeptor- und HER2-Negativität (triple-negativ)			
	<table><tr><td>GoR: ST</td><td>LoE: 2</td><td>Quellen: [43], [44]</td></tr></table>	GoR: ST	LoE: 2	Quellen: [43] , [44]
GoR: ST	LoE: 2	Quellen: [43] , [44]		
3.34	Bei Vorliegen dieser Charakteristika sollte vom Pathologen auf die Möglichkeit eines erblichen Hintergrunds hingewiesen werden.			
	Konsensbasierte Empfehlung			
3.35	Bei Patientinnen mit einer konstitutionellen wahrscheinlich pathogenen / pathogenen Variante (PV) im <i>BRCA1</i>- oder <i>BRCA2</i>-Gen sollte und bei Patientinnen mit PV in anderen Risikogenen für das Mammakarzinom kann eine intensivierte Brustkrebs-Früherkennung unter Hinzunahme des MRT und der Sonographie nur im Rahmen einer wissengenerierenden Versorgung und entsprechender Ergebnisevaluation erfolgen. Unter diesen Voraussetzungen kann diese Früherkennung nicht informativ getesteter Frauen zwischen 30 und 50 Jahren mit einem Mammakarzinomrisiko von 5 % in 10			

Nr.	Empfehlungen/Statements		
	Jahren erfolgen. Eine zusätzliche, alle zwei Jahre erfolgende Mammographie ab dem 40. Lebensjahr sollte ebenso im Rahmen einer wissengenerierenden Versorgung und entsprechender Ergebnisevaluation erfolgen.		
	GoR: B	LoE: 2	Quellen: [45] , [46] , [47] , [48] , [49] , [50] , [51]
3.36	Die operative Therapie des <i>BRCA1</i>- bzw. <i>BRCA2</i>-assoziierten Mammakarzinoms richtet sich nach den Leitlinienempfehlungen für das sporadische Mammakarzinom. Die Mastektomie hat keinen Überlebensvorteil im Vergleich zur brusterhaltenden Therapie. Die medikamentöse Therapie des <i>BRCA</i>-assoziierten Mammakarzinoms richtet sich nach den Leitlinienempfehlungen für das sporadische Mammakarzinom. Ausnahme ist die zielgerichtete Therapie des frühen bzw. fortgeschrittenen/metastasierten Her2-negativen Mammakarzinoms und Nachweis einer wahrscheinlich pathogenen / pathogenen konstitutionellen Variante (PV) in den Genen <i>BRCA1</i> und <i>BRCA2</i> mit PARP-Inhibitoren (s. Kapitel medikamentöse Therapie).		
	GoR: B	LoE: 2	Quellen: [52] , [53] , [54] , [55] , [56] , [57] , [58] , [59] , [60] , [61]
3.37	Risiko-reduzierende Operation bei gesunden Trägerinnen wahrscheinlich pathogener / pathogener konstitutioneller Varianten (PV) in den Genen <i>BRCA1</i> oder <i>BRCA2</i> (Klasse 4/5): prophylaktische bilaterale Mastektomie. Gesunde Frauen mit einer PV in den Genen <i>BRCA1</i> oder <i>BRCA2</i> haben ein lebenszeitlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms. Bei gesunden Frauen mit einer PV in den Genen <i>BRCA1</i>- oder <i>BRCA2</i> führt die beidseitige prophylaktische Mastektomie zu einer Reduktion der Brustkrebsinzidenz. Eine Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität bzw. der Gesamtmortalität durch die beidseitige prophylaktische Mastektomie ist nicht ausreichend gesichert. Daher setzt eine Einzelfallentscheidung für oder gegen eine bilaterale risiko-reduzierend Mastektomie stets fallbezogen eine umfassende Aufklärung und ausführliche multidisziplinäre Beratung über potentielle Vor- und Nachteile eines solchen Eingriffs mit Berücksichtigung der möglichen Alternativen voraus.		
	GoR: B	LoE: 2	Quellen: [62] , [63] , [64] , [65] , [66] , [67] , [68] , [69] , [70] , [61] , [50] , [71]
3.38	Risikoreduzierende Operation bei gesunden Trägerinnen wahrscheinlich pathogener / pathogener konstitutioneller Varianten in den Genen <i>BRCA1</i> oder <i>BRCA2</i> (Klasse 4/5): prophylaktische bilaterale Adnexektomie. Frauen mit einer PV in den Genen <i>BRCA1</i> oder <i>BRCA2</i> haben ein lebenszeitlich erhöhtes Risiko für ein Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom und/oder ein primäres Peritonealkarzinom.		

Nr.	Empfehlungen/Statements		
	Bei gesunden Frauen mit einer PV in den Genen <i>BRCA1</i>- oder <i>BRCA2</i> führt die prophylaktische Adnexektomie zu einer Reduktion der Ovarialkarzinominzidenz und der Gesamtmortalität. Daher soll die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie fallbezogen im Rahmen einer umfassenden, multidisziplinären Beratung über potentielle Vor- und Nachteile eines solchen Eingriffs und unter Berücksichtigung fehlender effektiver Früherkennungsmöglichkeiten diskutiert und empfohlen werden.		
	GoR: B	LoE: 2	Quellen: [72] , [62] , [64] , [66] , [73] , [74] , [75] , [76] , [77] , [78]
3.39	Risikoreduzierende Operation bei bereits unilateral an Brustkrebs erkrankten Trägerinnen wahrscheinlich pathogener / pathogener konstitutioneller Varianten (PV) in den Genen <i>BRCA1</i> oder <i>BRCA2</i> (Klasse 4/5): kontralaterale prophylaktische Mastektomie und prophylaktische bilaterale Adnexektomie Bereits an Brustkrebs erkrankte Frauen mit einer PV in den Genen <i>BRCA1</i> oder <i>BRCA2</i> haben ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines kontralateralen Mammakarzinoms. Dieses Risiko hängt u. a. ab vom betroffenen Gen und dem Ersterkrankungsalter und ist bei der Beratung zu berücksichtigen. Bei Frauen mit einer PV in den Genen <i>BRCA1</i> oder <i>BRCA2</i> führt die kontralaterale, prophylaktische Mastektomie zu einer Reduktion des kontralateralen Karzinomrisikos. Bei der Indikationsstellung zur kontralateralen prophylaktischen Mastektomie soll die Prognose des Erstkarzinoms berücksichtigt werden. Bei Patientinnen mit einer PV in den Genen <i>BRCA1</i> oder <i>BRCA2</i> führt die prophylaktische Adnexektomie zu einer Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität und zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens.		
	GoR: A	LoE: 2	Quellen: [79] , [80] , [81] , [82] , [83] , [84] , [85] , [86] , [87] , [76] , [78] , [61] , [88]
3.40	Risiko-reduzierende Operation bei Risikopersonen ohne nachgewiesene wahrscheinlich pathogene / pathogene Variante (PV) (Klasse 4/5) in den Genen <i>BRCA1</i> oder <i>BRCA2</i> Bei Frauen ohne nachgewiesene einer PV in den Genen <i>BRCA1</i> oder <i>BRCA2</i> ist der Nutzen einer risiko-reduzierend bilateralen Mastektomie oder einer risiko-reduzierend kontralateralen Mastektomie nicht nachgewiesen.		
	GoR: B	LoE: 2	Quellen: [82] , [89] , [90] , [61]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

Tabelle 1: 5-stufiges Klassifizierungssystem genetischer Sequenzvarianten für monogene Erkrankungen (nach ACMG / AMP-Richtlinien)

Klasse	Kategorie	Probabilistische Grenze
5	pathogen	$PP > 0.99$
4	wahrscheinlich pathogen	$0.99 \geq PP > 0.90$
3	unklar (Variante unklarer Signifikanz, VUS)	$0.10 \leq PP \leq 0.90$
2	wahrscheinlich benigne	$0.001 \leq PP < 0.10$
1	benigne	$PP < 0.001$

3.4 Versorgungsstrukturen: Strukturmerkmale einer guten Versorgung

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.41	Wesentliche Strukturmerkmale für eine qualitätsgesicherte, fach- und sektorenübergreifende Betreuung der Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs sind • die flächendeckende Durchführung und Weiterentwicklung von Früherkennungsmaßnahmen (wie Mammographie-Screening, Erfassung des genetischen Risikos) mit evidenzbasierter und qualitätsgesicherter Aufklärung, • die Behandlung in zertifizierten Brustkrebszentren, u.a. nach DKG e.V. und DGS e.V. mit ○ Umsetzung der S3-Leitlinie „Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“, ○ Verbesserung der Kommunikation in der Versorgungskette zur sektorenübergreifenden Nachsorge von Patientinnen und Patienten, ○ und Integration von z.B. Sozialdienst, Psychoonkologie, Rehabilitation, Physiotherapie, spezialisierter Palliativmedizin, Ernährungsberatung, onkologischer Fachpflege, weiterer Gesundheitsfachberufe und der Selbsthilfe in die Betreuungskonzepte.
	Konsensbasiertes Statement
3.42	Bei Patientinnen und Patienten mit DCIS u/o invasivem Mammakarzinom soll die Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs angewendet werden.
	Konsensbasierte Empfehlung
3.43	Patientinnen und Patienten mit DCIS u/o invasivem Mammakarzinom sollen in einer prätherapeutischen und in einer postoperativen interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4 Lokoregional begrenzte Primärerkrankung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.1 Diagnostik bei der Abklärung auffälliger Befunde sowie prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik bei gesichertem Mammakarzinom

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.1.1 Basisdiagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.1	Als Basisuntersuchungen gelten: • Anamnese und klinische Brustuntersuchung: Inspektion, Palpation von Brust und Lymphabflussgebieten • Mammographie • Ultraschall. Ergibt die klinische Brustuntersuchung einen auffälligen Befund, soll die Diagnostik durch geeignete bildgebende Verfahren und ggf. eine histologische Untersuchung komplettiert werden. Konsensbasierte Empfehlung
4.2	Die Wirkungen endogener und exogener Hormone sollten bei Durchführung und Befundung diagnostischer Maßnahmen berücksichtigt werden.
	GoR: B LoE: 2, Quellen: [91], [92], [93], [94]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.1.2 Bildgebende Verfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.3	Frauen ab 40 Jahren sollen bei auffälligem Befund eine Mammographie erhalten. Konsensbasierte Empfehlung
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.

Nr.	Empfehlungen/Statements		
	Konsensbasierte Empfehlung		
4.5	Zu einer mammographischen Abklärung sollen geeignete Zusatzaufnahmen erwogen werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
4.6	Im Rahmen der Abklärung eines auffälligen Befundes und hoher mammographischer Dichte bzw. eingeschränkter mammographischer Beurteilbarkeit soll eine Sonographie ergänzend durchgeführt werden.		
	GoR: A	LoE: 2	Quellen: [33], [34], [95]
4.7	Bei aktuell nachgewiesenem Malignom soll prätherapeutisch eine Mammographie oder Tomosynthese bds. in guter Qualität vorliegen oder durchgeführt werden.		
	GoR: A	LoE: 2	Quellen: [96], [97]
4.8	Bei aktuell nachgewiesenem Malignom soll - eine Sonographie beider Axillae erfolgen. - Bei auffälligem Axillabefund soll, wenn technisch möglich, eine stanziobiopsische Klärung ergänzt werden. - Bei hoher mammographischer Dichte oder mammographisch erschwerter Beurteilbarkeit des Drüsengewebes soll eine Sonographie der Brust bds. ergänzend durchgeführt werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
4.9	Die Sonographie soll zur Abklärung klinisch unklarer und mammographischer sowie MR-tomographischer Befunde der Beurteilungskategorien 0, 3, 4 und 5 eingesetzt werden.		
	GoR: A	LoE: 1	Quellen: [33], [34], [95], [98], [99], [100], [101], [102], [103], [104]
4.10	Das Ziel einer standardisiert durchgeführten Mammasonographie ist die systematische und reproduzierbare Durchuntersuchung der Brustdrüse und der Axilla. Die Befunde sollen reproduzierbar dokumentiert werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
4.11	Bei der Abklärung auffälliger Befunde sollte die Kontrastmittel-MRT auf diejenigen Fälle eingegrenzt werden, die mit konventioneller Diagnostik (MG, US) sowie perkutaner Biopsie nicht ausreichend sicher gelöst werden können.		

Nr.	Empfehlungen/Statements		
	GoR: B	LoE: 2	Quellen: [105]
4.12	Die ergänzende Kontrastmittel-MRT, alternativ Kontrastmittel-Mammographie, sollte bei gesichertem Malignom dort prätherapeutisch durchgeführt werden, wo mit konventioneller Bildgebung eine eingeschränkte Beurteilbarkeit der Befundausbreitung zu erwarten ist, z.B. invasiv-lobuläres Mammakarzinom, V.a. Multifokalität/-zentrität, sehr dichtes Drüsengewebe etc. Die Indikation hierzu sollte in einer multidisziplinären Konferenz gestellt werden.		
	GoR: B	LoE: 2	Quellen: [106] , [107] , [108] , [109] , [110] , [111] , [112] , [113]
4.13	Bei Multifokalität/-zentrität und geplanter brusterhaltender Operation sollte ein Kontrastmittel-MRT erfolgen.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
4.14	Eine Kontrastmittel-MRT der Mamma oder Kontrastmittel-Mammographie soll nur dort erfolgen, wo die Möglichkeit einer MRT-gestützten oder Kontrastmittel-Mammographie-gestützten Intervention vorhanden bzw. verbindlich geregelt ist und die histologischen Ergebnisse der Intervention in einer multidisziplinären Konferenz im Sinne der Dokumentation der Ergebnisqualität vorgestellt werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.1.3 Diagnostische Sicherung

Nr.	Empfehlungen/Statements		
4.15	Die histologische Abklärung von Befunden soll durch Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie und in zu begründenden Ausnahmefällen durch offene Exzisionsbiopsie erfolgen.		
	GoR: A	LoE: 2	Quellen: [102] , [114] , [115] , [116]
4.16	Die Steuerung der Biopsie soll mit Hilfe der Bildgebung erfolgen, die den Befund eindeutig darstellt. Bei der Wahl der Entnahmemethode sollen die diagnostische Sicherheit und das Nebenwirkungsrisiko berücksichtigt werden. Der Untersucher soll durch geeignete Maßnahmen sicherstellen, dass die Lokalisation des Befundes wiederzufinden ist (z.B. durch Markereinlage).		
	Konsensbasierte Empfehlung		

Nr.	Empfehlungen/Statements		
4.17	Auch bei primär durch Mammographie oder Kontrastmittel-MRT detektierten Befunden soll bei sicherem sonographischem Korrelat die sonographisch gesteuerte Stanzbiopsie durchgeführt werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
4.18	Bei Vorliegen von Mikrokalk ohne begleitenden Herdbefund soll die röntgen gesteuerte Vakuumbiopsie eingesetzt werden.		
	GoR: A	LoE: 2	Quellen: [114] , [117]
4.19	Zur röntgen- oder MRT-gesteuerten Gewebegewinnung sollte die Vakuumbiopsie eingesetzt werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
4.20	Bei allen Biopsien ist die Korrelation zwischen dem histologischen Ergebnis und der klinischen Verdachtsdiagnose zu überprüfen und zu dokumentieren.		
	Konsensbasiertes Statement		
4.21	Zur feingeweblichen Abklärung bildgebend suspekter Lymphknoten sollte primär die Stanzbiopsie eingesetzt werden.		
	GoR: A	LoE: 2	Quellen: [118] , [119] , [120] , [121] , [122] , [123]
4.22	Bei der interventionellen, vorzugsweise sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie sollten ≥ 3 Proben bei ≤ 14 G bei nachweisbarer Zielerfassung der Stanznadel entnommen werden.		
	GoR: B	LoE: 2	Quellen: [124] , [125] , [126] , [127]
4.23	Bei Vakuumbiopsien (Röntgen-, Ultraschall- und MRT-gestützt) ist eine repräsentative und diagnostisch ausreichende Probenmenge anzustreben. Dies ist mittels Präparatardiographie (nur bei Mikrokalk) und Kontrollaufnahmen zu dokumentieren.		
	Konsensbasiertes Statement		
4.24	Über Artefaktbildung im MRT durch Marker und Tracer soll aufgeklärt werden. Auf die Einbringung von Materialien, die die Beurteilung und Aussagekraft des MRT langfristig beeinträchtigen, sollte verzichtet werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		

Nr.	Empfehlungen/Statements
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.
	Konsensbasierte Empfehlung
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 der Verwendung von sondengestützten Detektionsmethoden soll der Marker zentral in der Läsion platziert werden. Die richtige Lage von Draht, Clip oder Marker soll bildgebend dokumentiert werden. 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.
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.1.4 Vorgehen bei pathologischer Sekretion

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.27	Bei pathologischer Sekretion mit V.a. intramammäre Ursache soll eine Sonographie und altersabhängig eine Mammographie erfolgen. Ist eine weitere Bildgebung notwendig, soll eine MRT erfolgen, da die diagnostische Wertigkeit der MRT der Galaktographie überlegen ist. Eine histologische Klärung sollte bei bildgebendem Korrelat mittels minimalinvasiver Intervention erfolgen. Sollte trotz negativer Bildgebung der klinische Verdacht auf ein Malignom weiter bestehen, dann soll eine Duktektomie erfolgen.
	GoR: A LoE: 2 Quellen: [128], [129], [130]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.1.5 Staging

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.28	Ein Ganzkörperstaging sollte bei allen Patientinnen mit V.a. Fernmetastasen und asymptomatischen Patientinnen mit höherem Metastasierungsrisiko (N+, > T2) und/oder aggressiver Tumorbilogie (z. B.: HER2+, triple-negativ) sowie bei indizierter systemischen Chemo-/Antikörpertherapie mittels CT-Thorax/Abdomen/Becken und Skelettszintigraphie und ggf. Erweiterung der Bildgebung abhängig von der Symptomatik erfolgen.
	GoR: B LoE: 2 Quellen: [131]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.2 Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.2.1 Klinische Präsentation, Risiko und Verlauf beim DCIS

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.29	DCIS - Allgemein 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.
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.2.2 Operative Therapie des DCIS

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.30	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.
	GoR: A LoE: 2 Quellen: [132] , [133] , [134] , [135]
4.31	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 Mastektomie.
	GoR: A LoE: 2 Quellen: [136] , [137] , [138]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.2.3 Radiotherapie des DCIS

Nr.	Empfehlungen/Statements		
4.32	Patientinnen mit hohem Lokalrezidivrisiko sollte eine Strahlentherapie angeboten werden. Bei Patientinnen mit geringem Lokalrezidivrisiko kann auf eine Strahlentherapie verzichtet werden.		
	GoR: B	LoE: 2	Quellen: [139] , [140] , [141] , [142] , [143] , [144]
4.33	Wenn die Radiotherapie der Brust durchgeführt wird, soll diese in Hypofraktionierung (Gesamtdosis ca. 40 Gy in ca. 15-16 Fraktionen in ca. 3 bis 5 Wochen) erfolgen. Alternativ kann sie in konventioneller Fraktionierung (Gesamtdosis ca. 50 Gy in ca. 25-28 Fraktionen in ca. 5-6 Wochen) erfolgen.		
	GoR: A	LoE: 2	Quellen: [145] , [146] , [144]
4.34	Bei erhöhtem Lokalrezidivrisiko kann eine zusätzliche Boost-Bestrahlung des Tumorbetts zur Senkung des Lokalrezidivrisikos erfolgen.		
	GoR: 0	LoE: 2	Quellen: [145]
4.35	Eine Teilbrustbestrahlung kann bei Erfüllen aller folgenden Kriterien alternativ zur Ganzbrustbestrahlung zum Einsatz kommen: Alter $\geq$ 50 Jahre, DCIS $\leq$ 3 cm, G1-2, R0 ($\geq$ 5 mm), unifokal / unizentrisch.		
	GoR: 0	LoE: 2	Quellen: [147] , [148] , [149]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.2.4 Antihormonelle Therapie beim DCIS

Nr.	Empfehlungen/Statements		
4.36	Eine endokrine Therapie kann zur Prävention eines Zweitkarzinoms beim Östrogen-Rezeptor-positiven DCIS unter Berücksichtigung einer individuellen Risiko-Nutzen-Bewertung durchgeführt werden.		
	GoR: 0	LoE: 2	Quellen: [150]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.2.5 Active surveillance (Verzicht auf Behandlung)

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.2.6 Nachsorge beim DCIS

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.3 Risikoläsionen

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.37	Das therapeutische Konzept bei Risikoläsionen soll nach Vorliegen des histologischen Befundes aus einer Stanz-/Vakuumbiopsie interdisziplinär (Radiagnostik, Operateur, Pathologie) erstellt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

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

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.38	Bei Diagnose einer ADH soll eine offene PE zum Ausschluss einer höhergradigen Läsion durchgeführt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.3.2 Lobuläre Neoplasie (LN) in der Stanz- oder Vakuumbiopsie

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.39	Bei isoliertem oder inzidentellem Befund einer LN (klassische Variante) in der Stanz- oder Vakuumbiopsie und Konkordanz mit der Bildgebung kann auf eine weitere biopsische Abklärung verzichtet werden. Bei LN mit erhöhtem Risiko (pleomorphe LN, floride oder tumorartige LN, LN mit Komeditypnekrosen) sollte eine Exzision der Veränderung durchgeführt werden, ebenso bei Diskordanz zum radiologischen Befund.
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.3.3 Flache Epithelatypie (FEA) in der Stanz- oder Vakuumbiopsie

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.40	Bei Diagnose einer flachen Epithelatypie (FEA) kann auf eine offene PE verzichtet werden, wenn die suspekten Verkalkungen mittels Vakuumbiopsie bildgebend bereits vollständig oder weitestgehend vollständig entfernt wurden. Bei radiologisch ausgedehnten begleitenden Verkalkungen oder bei Diskordanz zum radiologischen Befund soll eine repräsentative offene PE erfolgen.
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.3.4 ADH, LN, FEA in der offenen Biopsie

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.41	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.
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.3.5 Papillom in der Stanz- oder Vakuumbiopsie

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.42	Bei histologischer Diagnose eines mittels Bildgebung entdeckten Milchgangspapilloms sollte eine Exzision durchgeführt werden. Diese kann auch als Vakuum assistierte Exzision erfolgen, sofern keine Atypien vorliegen. Bei Vorliegen einer ADH im Papillom ist eine operative Exzision erforderlich.
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.3.6 Papillom in der offenen Biopsie

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.43	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.
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.4 Operative Therapie des invasiven Karzinoms

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.4.1 Generelle Empfehlung

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.44	Basis der Therapie für alle nicht fortgeschrittenen Mammakarzinome ist die Tumorresektion in sano (R0-Status).
	GoR: A LoE: 1 Quellen: [151] , [152]
4.45	Der Resektionsrandstatus hat einen prognostischen Effekt beim invasiven Mammakarzinom. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Resektionsrandstatus (positiv vs. negativ) und der Lokalrezidivrate.
	GoR: ST LoE: 1 Quellen: [151] , [153]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.4.2 Brusterhaltende Operation

Nr.	Empfehlungen/Statements		
4.46	Ziel der operativen Therapie ist die Tumorentfernung im Gesunden. Die Überlebensraten nach einer brusterhaltenden Therapie (BET) mit nachfolgender Radiotherapie der gesamten Brust sind denen nach einer Mastektomie mindestens äquivalent.		
	GoR: A	LoE: 1	Quellen: [151] , [152] , [154] , [155] , [156] , [157] , [158] , [159] , [160] , [161] , [162] , [163] , [164] , [165] , [166] , [167] , [168] , [169]
4.47	Es sollen alle 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.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
4.48	Unter Berücksichtigung der Tumorlokalisation und Tumorgroße kann bei multizentrischem Sitz auf eine Mastektomie verzichtet werden.		
	GoR: 0	LoE: 2	Quellen: [170] , [171] , [172] , [173] , [174] , [175] , [176] , [177] , [112]
4.49	Ist die Läsion präoperativ nicht tastbar, soll sie durch eine bildgebungsgesteuerte Markierung lokalisiert und entsprechend dieser Markierung exstirpiert werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
4.50	Die intraoperative Sonographie sollte zur Entfernung von palpablen und nicht-palpablen sonographisch sichtbaren Befunden als ergänzende oder alleinige Methode eingesetzt werden.		
	GoR: B	LoE: 1	Quellen: [178] , [179] , [180]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.4.3 Mastektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements		
4.51	Eine Mastektomie soll bei folgenden Indikationen durchgeführt werden:		
	• inkomplette Entfernung des Tumors (inkl. intraduktale Komponente), auch nach Nachresektion • inflammatorisches Mammakarzinom • bei Kontraindikationen zur Nachbestrahlung nach brusterhaltender Therapie bei Indikation zur Bestrahlung • Wunsch der aufgeklärten Patientin		
	GoR: A	LoE: 2	Quellen: [181] , [98] , [182] , [183]
4.52	Unter Berücksichtigung von tumorfreien Resektionsrändern kann die Mastektomie auch hautsparend mit oder ohne Erhalt des Mamillen-Areola-Komplexes (MAK) durchgeführt werden.		
	GoR: 0	LoE: 2	Quellen: [184] , [185] , [186] , [187]
4.53	Eine kontralaterale risiko-reduzierend Mastektomie sollte bei Nicht-Mutationsträgerinnen bzw. bei Patientinnen ohne Nachweis einer familiären Hochrisikosituation zur Reduktion des kontralateralen Mammakarzinomrisikos nicht durchgeführt werden.		
	GoR: B	LoE: 2	Quellen: [152] , [82] , [90] , [188] , [88]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.4.4 Plastisch rekonstruktive Eingriffe

Nr.	Empfehlungen/Statements		
4.54	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.		
	GoR: A	LoE: 3	Quellen: [152] , [186] , [189] , [102]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.4.5 Operative Therapie der Axilla

Nr.	Empfehlungen/Statements		
4.55	Bei Nachweis einer Fernmetastasierung soll auf ein operatives axilläres Staging verzichtet werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
4.62	Bei Patientinnen, die eine primär systemische Therapie (PST) erhalten, und prätherapeutisch einen palpatorisch und sonographisch negativen Lymphknotenstatus (cN0) aufweisen, soll die SLNE nach der PST durchgeführt werden.		
	GoR: A	LoE: 2	Quellen: [190] , [191]
4.63	Bei Patientinnen, die eine primär systemische Therapie (PST) erhalten und prätherapeutisch einen stanzbiologisch positiven Nodalstatus und nach der PST einen klinisch negativen Nodalstatus aufweisen (ycN0), soll entweder eine 'Targeted axillary dissection' (TAD) oder eine Axilladisektion erfolgen.		
	GoR: B	LoE: 2	Quellen: [192] , [193]
4.64	Bei Patientinnen, die eine primär systemische Therapie (PST) erhalten und vor und nach der PST einen positiven Nodalstatus aufweisen, soll eine Axilladisektion durchgeführt werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.4.5.1 Primäre operative Therapie der Axilla

Nr.	Empfehlungen/Statements		
4.56	Das operative axilläre Staging soll mit Hilfe der Sentinellymphknoten-Exzision (SLNE) bei palpatorisch und bildmorphologisch unauffälligem Lymphknotenstatus erfolgen.		
	GoR: A	LoE: 2	Quellen: [194] , [195]
4.57	Bei postmenopausalen Patientinnen ≥ 50 Jahre mit cT1 cN0 HR+ HER2- G1-2-Tumoren, die eine brusterhaltende Operation mit anschließender perkutaner Ganzbrustbestrahlung und adäquater Systemtherapie erhalten, kann auf das operative axilläre Staging verzichtet werden.		
	GoR: 0	LoE: 2	Quellen: [196] , [197] , [162]
4.58	Bei Patientinnen ≥ 70 Jahre mit cT1, cN0, HR+ HER2- Tumoren kann unabhängig von der Art der Brustoperation auf das operative axilläre Staging verzichtet werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
4.59	Bei ausschließlicher Mikrometastasierung soll auf eine gezielte Therapie der Lymphabflussgebiete (Operation, Radiotherapie) verzichtet werden.		
	GoR: A	LoE: 2	Quellen: [198] , [199]
4.60	Bei Patientinnen mit pT1-pT3/cN0-Tumoren, die eine brusterhaltende Operation mit anschließender perkutaner Ganzbrustbestrahlung erhalten und einen oder zwei positive Sentinel-Lymphknoten aufweisen, sollte auf eine Axilladisektion verzichtet werden.		
	GoR: B	LoE: 2	Quellen: [200] , [201] , [202]
4.61	Bei Patientinnen mit pT1-pT3/cN0-Tumoren, die eine Mastektomie mit anschließender Bestrahlung erhalten und einen oder zwei positive Sentinel-Lymphknoten aufweisen, sollte auf eine Axilladisektion verzichtet werden.		
	GoR: B	LoE: 2	Quellen: [200] , [201]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.4.5.2 Operation der Axilla nach primär systemischer Therapie

4.5 Pathologie

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.5.1 Allgemeines

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.65	Das Operationsmaterial soll mit Angaben zur Fragestellung und zum klinisch-radiologischen Befund, eindeutig topographisch markiert und vollständig an den Pathologen übersendet werden. Konsensbasierte Empfehlung
4.66	Die Gewebefixation soll in 10 %igem neutral gepuffertem Formalin erfolgen. Auf ein adäquates Volumenverhältnis zwischen Fixans und Gewebe soll geachtet werden (optimal: 10fach mehr Fixans im Verhältnis zum Gewebevolumen). Die Fixationsdauer soll zwischen 6 h und 72 h betragen. Der Zeitraum zwischen Gewebeentnahme und Fixation sollte eine Stunde nicht überschreiten (kalte Ischämiezeit). Konsensbasierte Empfehlung
4.67	Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung soll ausschließlich bei unmittelbarer operativer Konsequenz erfolgen. Anwendungsgebiete sind: • Dignitätsbeurteilung palpabler Herdbefunde >10 mm, wenn eine präoperative Diagnose mittels minimal-invasiver Biopsie nicht möglich war • Bestimmung des Resektionsrandstatus • Beurteilung der Sentinellymphknoten Eine Schnellschnittuntersuchung sollte nicht erfolgen bei nicht-palpablen Läsionen und minimal-invasiven Biopsien (Stanzbiopsien, Vakuum-assistierten Biopsien). Konsensbasierte Empfehlung
4.68	Von Gewebezyllindern, die zur Abklärung von Kalzifikationen entnommen wurden, sollten mindestens 3 HE-Schnittstufen angefertigt und untersucht werden. Bei Gewebezyllindern, die zur Abklärung von Herdbefunden entnommen wurden, kann eine HE-Schnittstufe ausreichen. Weitere Schnittstufen können bei fehlendem Korrelat zum klinisch-radiologischen Befund oder zur Klärung der Diagnose notwendig sein. Konsensbasierte Empfehlung
4.69	Lymphknotenstatus 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 (gemäß aktueller TNM-Klassifikation).

Nr.	Empfehlungen/Statements
	Ziel der Aufarbeitung ist die Erfassung aller Makrometastasen (> 2,0 mm).
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.5.2 Diagnostik Primärtumor

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.70	Bei allen invasiven Mammakarzinomen sollen folgende Parameter bestimmt werden, vorzugsweise bereits an der Stanzbiopsie: 1. Histologischer Tumortyp gemäß aktueller WHO-Klassifikation (derzeit 5. Auflage) 2. Histologisches Grading nach Elston und Ellis 3. Östrogen- und Progesteronrezeptor-Status (ER/PR) 4. HER2-Status 5. Ki67-Proliferationsindex 6. Maximaler Tumordurchmesser (metrisch; nach operativer Entfernung). Bei extensiver DCIS-Komponente auch Gesamtausdehnung einschließlich der DCIS-Komponente 7. Peritumorale Gefäßinvasion (nach operativer Entfernung; gemäß aktueller TNM-Klassifikation) 8. Resektionsrand-Status (nach operativer Entfernung; gemäß TNM-Klassifikation) sowie minimale Sicherheitsabstände 9. pTN-Status (lokoregionäre Tumorausbreitung, lokoregionärer Lymphknotenbefall; nach operativer Entfernung) gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.5.3 Diagnostik Metastase

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.71	An Gewebeproben aus Fernmetastasen sollen ER, PR und HER2 bestimmt werden. Weitere molekularpathologische oder immunhistologische Tests [z. B. an Tumorgewebe oder zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA)] sollten dann durchgeführt werden, wenn das Ergebnis den Behandlungsansatz ändert oder wenn die Patientin Zugang zu geeigneten Therapiemaßnahmen oder klinischen Studien erhält.
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.5.4 Details Biomarker-Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements		
4.72	Die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus (ER/PR) soll immunhistochemisch erfolgen. Es soll jeweils der Prozentsatz positiver Tumorzellkerne und die durchschnittliche Färbeintensität angegeben werden. Die Bewertung als ER- bzw. PR-positiv erfordert mindestens 1 % positive Tumorzellkerne. Tumoren mit 1 bis 10% positiven Tumorzellkernen sind als gering positiv einzuordnen.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
4.73	Bei immunhistochemischer Bestimmung des HER2-Status soll der immunhistochemische Score und der den Score-definierende Prozentsatz positiver Tumorzellen entsprechend den ASCO/CAP-Empfehlungen angegeben werden: Score 0, Score 1+, Score 2+ oder Score 3+.		
	Bei einem immunhistochemischen Score 2+ soll zur Festlegung des HER2-Status eine In-situ-Hybridisierung ergänzt werden. Deren Auswertung soll den ASCO/CAP-Empfehlungen folgen.		
	GoR: A	LoE: 1	Quellen: [203] , [204] , [205] , [206] , [134] , [207] , [208]
4.74	Bei der immunhistochemischen Bestimmung des Ki67-Proliferationsindex soll der durchschnittliche Prozentsatz markierter Tumorzellkerne angegeben werden. Der Proliferationsindex sollte durch Auszählen oder Bildanalyse bestimmt werden. In Fällen, bei denen der exakte Wert für klinische Entscheidungen nicht relevant ist, kann auch eine semi-quantitative Bestimmung in 5% Schritten erfolgen.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
4.75	Beim metastasierten triple-negativen Mammakarzinom sollten bei der immunhistochemischen PD-L1-Bestimmung der Immnzell-Flächen-Score (Immune Cells in tumor area; IC) sowie der Combined Positive Score (CPS)-Score angegeben werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
4.76	Bei der Bestimmung des ER-, PR-, HER2- und PD-L1-Status sowie des Ki67- 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.		
	Konsensbasierte Empfehlung		

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

- IC (Immune Cells in tumor area):

$$\text{IC Score} = \frac{\text{gefärbte inflammatorische Zellen (IC)}}{\text{Tumorphäche}} \%$$

- CPS (Combined Positive Score):

$$\text{CPS} = \frac{\text{gefärbte Tumorzellen (TC)} + \text{gefärbte mononukleäre IC}}{\text{Tumorzellen}} \times 100$$

Abbildung 1: Therapierelevante Scores

4.5.5 Prognose und Prädiktion

Nr.	Empfehlungen/Statements		
4.77	Zur Einschätzung der Prognose sollen als Grundlage für die Therapieentscheidung beim frühen Mammakarzinom die Tumorgroße – pT (gemäß aktueller TNM-Klassifikation) und der Lymphknotenstatus – pN (gemäß aktueller TNM-Klassifikation) herangezogen werden.		
	GoR: A	LoE: 1	Quellen: [209] , [210] , [211] , [212] , [213] , [214] , [215] , [216] , [217] , [218] , [206]
4.78	Zur Einschätzung der Prognose soll als Grundlage für die Therapieentscheidung beim frühen Mammakarzinom der Resektionsrandstatus (gemäß aktueller TNM-Klassifikation) herangezogen werden.		
	GoR: A	LoE: 1	Quellen: [153] , [219] , [209] , [217] , [206] , [134]
4.79	Zur Einschätzung der Prognose soll als Grundlage für die Therapieentscheidung beim frühen Mammakarzinom der histologische Tumortyp (gemäß aktueller WHO-Klassifikation) herangezogen werden.		
	GoR: A	LoE: 2	Quellen: [43] , [209] , [220] , [206] , [221]
4.80	Zur Einschätzung der Prognose soll als Grundlage für die Therapieentscheidung beim frühen Mammakarzinom der histologische Grad herangezogen werden.		
	GoR: A	LoE: 2	Quellen: [222] , [209] , [223] , [214] , [224] , [225] , [206] , [134] , [226]
4.81	Zur Einschätzung der Prognose soll als Grundlage für die Therapieentscheidung beim frühen Mammakarzinom die peritumorale Gefäßinvasion (gemäß aktueller TNM-Klassifikation) herangezogen werden.		

Nr.	Empfehlungen/Statements		
	GoR: A	LoE: 2	Quellen: [227] , [228] , [209] , [214] , [229] , [230] , [231] , [232] , [233] , [234]
4.82	Zur Einschätzung der Prognose soll als Grundlage für die Therapieentscheidung beim frühen Mammakarzinom der Biomarker-definierte Tumortyp auf der Grundlage des ER-, PR- und HER2-Status sowie Ki67-Proliferationsindex herangezogen werden.		
	GoR: A	LoE: 2	Quellen: [235] , [206]
4.83	Zur Einschätzung des Erkrankungsverlaufs und zur Therapieentscheidung sollen das Alter und die Komorbidität herangezogen werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
4.84	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.		
	GoR: ST	LoE: 1	Quellen: [236] , [223] , [237] , [235] , [206] , [238] , [239] , [240]
4.85	Ki67 ist ein kontinuierlicher Marker der Proliferationsaktivität. Bei einer Ki67-Positivität $\geq 25\%$ kann von einem erhöhten Rezidivrisiko ausgegangen werden. Bei einem Ki67 $\leq 10\%$ kann von einem niedrigen Rezidivrisiko ausgegangen werden.		
	Konsensbasiertes Statement		
4.86	Wenn bei Frauen mit einem ER/PR-positiven, HER2-negativen invasiven Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall oder bei 1-3 befallenen Lymphknoten die konventionellen Prognoseparameter einschließlich Ki67 keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben, kann ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest bei der Entscheidung herangezogen werden. Hinsichtlich der therapeutischen Interpretation von Multigentests bei prämenopausalen Patientinnen besteht jedoch weiterer Forschungsbedarf, da die Studien- und Datenlage heterogen ist.		
	GoR: 0	LoE: 2	Quellen: [241] , [242] , [243] , [244] , [206] , [235] , [245]
4.87	Wenn ein Multigentest durchgeführt wird, soll nicht mehr als ein Test zur Entscheidungsfindung herangezogen werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		

Nr.	Empfehlungen/Statements		
4.88	Zur Einschätzung der voraussichtlichen Wirkung adjuvanter systemischer Therapien (Prädiktion) soll der Östrogen-/Progesteronrezeptorstatus für eine endokrine Systemtherapie herangezogen werden.		
	GoR: A	LoE: 1	Quellen: [246] , [247] , [248] , [249] , [250] , [251]
4.89	Von einer geringeren endokrinen Sensitivität des Mammakarzinoms ist auszugehen: • Bei geringer Expression des Östrogenrezeptors (1 bis 10% der Tumorzellen) • Bei alleiniger Expression des Progesteronrezeptors und negativem ER-Status (<1% der Tumorzellen) Tumoren mit diesen Eigenschaften sind in ihrer Prognose und in ihrer Biologie nicht einheitlich und ähneln bezüglich Tumorbiologie, Prognose und Therapieansprechen häufig den ER-negativen Karzinomen.		
	Konsensbasiertes Statement		
4.90	Zur Einschätzung der voraussichtlichen Wirkung adjuvanter systemischer Therapien (Prädiktion) soll der Menopausenstatus für den Einsatz einer antiöstrogenen Therapie herangezogen werden.		
	GoR: A	LoE: 1	Quellen: [252] , [253]
4.91	Zur Einschätzung der voraussichtlichen Wirkung einer anti-HER2-gerichteten Systemtherapie soll der HER2-Status herangezogen werden.		
	GoR: A	LoE: 1	Quellen: [203] , [219] , [209] , [204] , [134] , [254]
4.92	Verschiedene prädiktive Faktoren besitzen einen signifikanten Vorhersagewert für das Eintreten einer pathologischen Komplettremission (pCR): • Alter* • Körpergewicht* • cT* • cN* • histologischer Typ • histologisches Grading • Tumorerinfiltrierende Lymphozyten (TILs) • ER- und PgR-Status • HER2-Status • Ki67 <i>*Klinische Parameter</i>		
	GoR: ST	LoE: 1	Quellen: [255] , [256] , [257] , [258] , [259] , [260] , [261] , [262] , [263] , [264] , [265]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.5.6 Molekulares Tumorboard

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.93	Bei Vorliegen einer metastasierten oder therapieresistenten Brustkrebserkrankung, bei der abzusehen ist, dass die Standardtherapiemöglichkeiten keinen Überlebensvorteil mehr bringen, sollte eine Vorstellung der Patientin/des Patienten in einem molekularen Tumorboard zur umfassenden NGS-basierten molekularpathologischen Diagnostik angeboten werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.6 Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements		
4.94	Nach brusterhaltender Operation wegen eines invasiven Karzinoms soll eine Bestrahlung der betroffenen Brust durchgeführt werden.		
	Bei Patientinnen mit eindeutig begrenzter Lebenserwartung (<10 Jahre) und einem kleinen (pT1), nodal-negativen (pN0), Hormon-rezeptorpositiven HER2-negativen Tumor mit endokriner adjuvanter Therapie, freie Schnittränder vorausgesetzt (alle Kriterien sollen erfüllt sein), kann unter Inkaufnahme eines erhöhten Lokalrezidivrisikos nach individueller Beratung auf die Strahlentherapie verzichtet werden.		
	GoR: A	LoE: 1	Quellen: [266] , [267] , [268] , [269] , [270] , [271] , [272] , [273] , [274] , [275] , [276]
4.95	Die Radiotherapie der Brust soll in moderater Hypofraktionierung (Gesamtdosis ca. 40 Gy in ca. 15-16 Fraktionen in ca. 3 Wochen) erfolgen.		
	GoR: A	LoE: 1	Quellen: [146] , [277] , [278] , [279] , [280] , [281] , [282] , [283] , [284] , [285] , [286] , [287]
4.96	Eine ultra-hypofraktionierte Radiotherapie mit 26 Gy in 5 Fraktionen über eine Woche kann nach Aufklärung über die fehlenden Langzeitdaten und das möglicherweise erhöhte Spättoxizitätsrisiko zum Einsatz kommen.		
	GoR: 0	LoE: 1	Quellen: [146] , [277] , [278] , [279] , [280] , [288] , [289] , [290] , [291] , [292] , [293]
4.97	Bei linksseitigem Tumorsitz sollte die Bestrahlung zur Herzschonung in tiefer Einatemtechnik "Deep Inspiration Breath Hold" (DIBHT) oder atemgetriggert "Gating" erfolgen.		
	GoR: B	LoE: 2	Quellen: [294] , [295] , [296] , [297] , [298] , [299] , [300] , [301]

Nr.	Empfehlungen/Statements		
4.98	Eine lokale Dosisaufsättigung (Boost-Bestrahlung) des Tumorbettes senkt die lokale Rezidivrate in der Brust, ohne dadurch einen signifikanten Überlebensvorteil zu bewirken. Die Boostbestrahlung • soll daher bei allen ≤ 50 Jahre alten Patientinnen und • sollte bei > 50 Jahre alten Patientinnen nur bei erhöhtem lokalen Rückfallrisiko erfolgen (G3, HER2-positiv, tripelnegativ, $> T1$).		
	GoR: A/B	LoE: 1	Quellen: [302] , [303] , [304] , [305] , [306]
4.99	Die Boostbestrahlung sollte als perkutaner Boost (sequentiell oder simultan-integriert) verabreicht werden.		
	GoR: B	LoE: 1	Quellen: [302] , [307] , [308] , [309] , [310] , [311] , [312] , [313] , [314] , [315]
4.100	Wenn bereits präoperativ aufgrund der vorliegenden Informationen eine gesicherte Boost-Indikation besteht, kann eine intraoperative Boost-Bestrahlung erfolgen.		
	GoR: 0	LoE: 2	Quellen: [316] , [317] , [318] , [319] , [320] , [321] , [322] , [315]
4.101	Die Boost-Bestrahlung kann in individuellen Fällen (z.B. tiefliegendes Tumorbett) als interstitielle Brachytherapie verabreicht werden.		
	GoR: 0	LoE: 1	Quellen: [304] , [302] , [307] , [308] , [309] , [310] , [311] , [312] , [313] , [314] , [323] , [324]
4.102	Bei geplanter Boostbestrahlung sollte eine intraoperative Clipmarkierung des Tumorbettes erfolgen.		
	GoR: B	LoE: 3	Quellen: [325] , [326] , [327] , [328] , [329] , [330] , [331]
4.103	Eine alleinige Teilbrustbestrahlung (als Alternative zur Nachbestrahlung der ganzen Brust) kann bei Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko (Alter ≥ 50 Jahre, Tumorgröße < 3 cm, pN0, ER/PgR pos., HER2 neg., G1-2, R0, nicht-lobuläre Histologie – alle Kriterien sollten erfüllt sein) durchgeführt werden.		
	GoR: 0	LoE: 1	Quellen: [332] , [333] , [334] , [335] , [336] , [337] , [338] , [149] , [148] , [339] , [340] , [341] , [342] , [343] , [344] , [345] , [346] , [347] , [348] , [277] , [349]
4.104	Die Teilbrustbestrahlung soll als perkutane Radiotherapie (moderat hypofraktionierte Radiotherapie mit 40 Gy in 15 Fraktionen über 3 Wochen oder ultra-hypofraktionierte Radiotherapie mit 30 Gy in 5 Fraktionen über 1,5 Wochen) oder als interstitielle Multikatheter-Brachytherapie durchgeführt werden.		

Nr.	Empfehlungen/Statements		
	GoR: A	LoE: 1	Quellen: [332], [333], [334], [335], [336], [337], [338], [149], [148], [339], [340], [341], [342], [343], [344], [345], [346], [347], [348], [277], [349], [350], [351], [352], [353], [354], [355], [356], [291]
4.105	Eine alleinige intraoperative Teilbrustbestrahlung mit niedrigenergetischen Röntgenstrahlen oder Elektronen kann nach Aufklärung über das erhöhte Lokalrezidivrisiko eingesetzt werden, wenn die intraoperative Radiotherapie im Rahmen des ersten operativen Eingriffs erfolgt.		
	GoR: 0	LoE: 1	Quellen: [343], [344], [345], [346], [357], [358], [359], [347], [348], [277], [349]
4.106	Eine stark akzelerierte, hochdosierte perkutane Radiotherapie (2x tgl. 3,85 Gy bis 38,5 Gy) oder eine Brachytherapie mit Einzellumenkathetern sollte bei der Teilbrustbestrahlung nicht zum Einsatz kommen.		
	GoR: B	LoE: 1, 2	Quellen: [347], [348], [277], [349], [148], [341], [343]
4.107	Die Teilbrustbestrahlung kann als ultra-hypofraktionierte Radiotherapie mit 26 Gy in 5 Fraktionen über 1 Woche) durchgeführt werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
4.108	Bei geplanter Teilbrustbestrahlung sollte eine intraoperative Clipmarkierung des Tumorbetts erfolgen.		
	GoR: B	LoE: 3	Quellen: [325], [326], [327], [328], [329], [330], [331], [302]
4.109	Die postoperative Radiotherapie der Brustwand nach Mastektomie senkt das Risiko eines lokoregionären Rezidivs und verbessert das Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittenen und nodal-positiven Mammakarzinomen.		
	GoR: ST	LoE: 1	Quellen: [360]
4.110	Bei folgenden Situationen soll die Strahlentherapie der Brustwand nach Mastektomie angeboten werden: • pT4, • pT3 pN0 R0 bei Vorliegen von Risikofaktoren (Lymphgefäßinvasion (L1), Grading G3, prämenopausal, Alter < 50 Jahre), • R1-/R2-Resektion und fehlender Möglichkeit der sanierenden Nachresektion. a) Bei 4 und mehr befallenen axillären Lymphknoten soll eine Postmastektomiebestrahlung regelhaft durchgeführt werden. b) Bei 1-3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten soll eine Postmastektomiebestrahlung durchgeführt werden, wenn ein erhöhtes Rezidivrisiko vorliegt (z. B. wenn HER2-positiv,		

Nr.	Empfehlungen/Statements		
	triple-negativ, G3, L1, Ki67 > 30%, > 25% der entfernten Lymphknoten tumorbefallen; Alter ≤ 45 Jahren mit zusätzlichen Risikofaktoren wie medialer Tumorlokalisation oder Tumorgroße > 2cm, oder ER-negativ).c) Bei 1-3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten und Tumoren mit geringem Lokalrezidivrisiko (pT1, G1, ER-positiv, HER2-negativ, wenigstens 3 Eigenschaften müssen zutreffen) sollte auf die PMRT verzichtet werden. d) Bei allen anderen Patientinnen mit 1-3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten soll die individuelle Indikation interdisziplinär festgelegt werden.		
	GoR: A	LoE: 1	Quellen: [361] , [360] , [362] , [363] , [364] , [365] , [366] , [367] , [368] , [369] , [370] , [371] , [372] , [373] , [374]
4.111	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.		
	GoR: A	LoE: 1	Quellen: [375] , [376] , [377] , [378] , [379] , [380] , [381] , [382]
4.112	Die adjuvante Bestrahlung der regionalen Lymphabflussgebiete (Supra-/Infraklavikularregion, Mammaria interna-Region, nicht-dissezierte Anteil der Axilla) verbessert das brustkrebspezifische Überleben und das Gesamtüberleben in Untergruppen von Patientinnen.		
	GoR: ST	LoE: 1	Quellen: [383] , [384] , [385] , [386] , [387] , [338] , [149] , [148] , [339] , [340] , [341] , [342] , [343] , [344] , [345] , [346] , [347] , [277] , [388] , [389] , [390] , [391]
4.113	Bei Nachweis von 4 und mehr befallenen axillären Lymphknoten soll eine Bestrahlung der regionalen Lymphabflussgebiete durchgeführt werden.		
	GoR: A	LoE: 1	Quellen: [383] , [384] , [385] , [386] , [387] , [392] , [393] , [388] , [389] , [390] , [391]
4.114	Bei Nachweis von 1-3 befallenen axillären Lymphknoten und Vorliegen von Risikofaktoren: • ER/PgR-negativ oder • medialer oder zentraler Tumorsitz sollte eine Bestrahlung der regionalen Lymphabflussgebiete durchgeführt werden.		
	GoR: B	LoE: 1	Quellen: [383] , [384] , [385] , [386] , [387] , [392] , [393] , [388] , [389] , [390] , [391]
4.115	Eine Bestrahlung der regionalen Lymphabflussgebiete kann bei Patientinnen mit pN0- oder pN1mi-Stadium erfolgen, sofern die folgenden Bedingungen alle erfüllt sind:		

Nr.	Empfehlungen/Statements
	• Prämenopausal • zentraler oder medialer Tumorsitz • G3 und ER/PgR-negativ
	GoR: 0 LoE: 1 Quellen: [388], [390], [394], [395], [396], [397], [398], [392], [393]
4.116	Bei nachgewiesenem Befall der A. mammaria interna Lymphknoten oder der supra-/infraklavikulären Lymphknoten sollte eine Bestrahlung der regionalen Lymphabflussgebiete durchgeführt werden.
	GoR: B LoE: 3 Quellen: [383], [384], [385], [386], [387], [399], [400]
4.117	Wenn eine Bestrahlung der Lymphabflusswege durchgeführt wird, sollte auch eine Bestrahlung der Brust bzw. Thoraxwand erfolgen.
	GoR: B LoE: 3 Quellen: [388]
4.118	Die Bestrahlung der A. mammaria interna Lymphknoten soll bei erhöhtem kardialen Risiko oder einer Therapie mit Trastuzumab/Pertuzumab individuell interdisziplinär entschieden werden.
	GoR: A LoE: 4 Quellen: [401], [402]
4.119	Wenn bei Patientinnen mit befallenen axillären Wächterlymphknoten (> 2 mm) keine axilläre Dissektion erfolgt ist, sollte das klinische Zielvolumen der adjuvanten Strahlentherapie neben der Brust bzw. Thoraxwand die axillären Level I-IV mit erfassen.
	GoR: B LoE: 4 Quellen: [200], [201], [403], [404]
4.120	Sind nur 1-2 axilläre Wächterlymphknoten befallen (> 2 mm) und besteht ansonsten keine Indikation zur Lymphabflussbestrahlung, kann in dieser Situation ein Verzicht auf die Bestrahlung von Level III-IV und des kranialen Anteils von Level I-II (obere Feldgrenze des PTV bis 5 mm unterhalb der V. axillaris) erwogen werden.
	GoR: 0 LoE: 2 Quellen: [404], [201], [296], [405], [406], [407]
4.121	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 in moderater Hypofraktionierung (Gesamtdosis ca. 40-43,5 Gy in ca. 15-16 Fraktionen in ca. 3 Wochen) erfolgen.
	GoR: B LoE: 1 Quellen: [408], [409], [410], [411], [412]

Nr.	Empfehlungen/Statements		
4.122	Bei Patientinnen mit primär inoperablen bzw. inflammatorischen Karzinomen soll eine primäre Systemtherapie, gefolgt von Operation und postoperativer Strahlentherapie, oder bei weiter bestehender Inoperabilität eine Strahlentherapie mit erneuter Evaluation einer Operation nach Abschluss der Strahlentherapie durchgeführt werden.		
	GoR: A	LoE: 1	Quellen: [413] , [414] , [415] , [416] , [417]
4.123	Postoperative Chemotherapie und Radiotherapie sollen sequentiell erfolgen. 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.		
	GoR: A	LoE: 1	Quellen: [418] , [419] , [420] , [421]
4.124	Bei alleiniger Strahlentherapie sollte diese innerhalb einer 8-wöchigen Frist postoperativ eingeleitet werden.		
	GoR: B	LoE: 2	Quellen: [422] , [423]
4.125	Eine adjuvante endokrine Therapie kann unabhängig von der Radiotherapie eingeleitet werden.		
	GoR: 0	LoE: 1	Quellen: [424] , [425] , [426] , [427] , [428] , [429] , [430] , [431] , [432]
4.126	Eine Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab kann während einer adjuvanten Strahlentherapie fortgeführt werden. Bei einer simultanen A.-mammaria-Lymphknoten-Be-strahlung soll das Vorgehen interdisziplinär festgelegt werden.		
	GoR: 0	LoE: 1, 4	Quellen: [433] , [401] , [402] , [430] , [434] , [435] , [436] , [437] , [438] , [439] , [440] , [441]
4.127	Eine Therapie mit Trastuzumab Emtansin (T-DM1) kann während einer adjuvanten Strahlentherapie eingeleitet bzw. fortgeführt werden. Auf eine optimale Lungenschonung sollte wegen des geringfügig erhöhten Pneumonitis-Risikos geachtet werden.		
	GoR: 0	LoE: 1	Quellen: [442] , [443] , [444] , [445] , [430]
4.128	Eine Therapie mit Pembrolizumab kann während einer adjuvanten Strahlentherapie fortgeführt werden.		
	GoR: 0	LoE: 2	Quellen: [446] , [447] , [430]

Nr.	Empfehlungen/Statements		
4.129	Eine Therapie mit Inhibitoren Cyclin-abhängiger Kinasen (CDK) oder der Poly(ADP-ribose)-Polymerase (PARP) sollte während der adjuvanten Strahlentherapie vermieden werden, da ausreichende Daten zur Sicherheit fehlen.		
	GoR: B	LoE: 4	Quellen: [448] , [430]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.6.1 Fraktionierung

4.6.2 Teilbrustbestrahlung und IORT

4.6.3 Postmastektomie-Radiotherapie (PMRT)

4.6.4 Postmastektomie-Radiotherapie nach primär systemischer Therapie

Tabelle 2: Algorithmus für die Indikation der Strahlentherapie nach neoadjuvanter Therapie

Prätherapeutisch	Posttherapeutisch	RT-BET	PMRT	RT-LAW
cT4 und/oder cN2-3	Unabhängig vom Ansprechen	ja	ja	ja
cT1-3 cN1	ypT0/is ypN0	ja	Risikofälle*	Risikofälle*
	ypT1-2 ypN0	ja	Ja	Risikofälle*
	ypT3-4 oderypN+	ja	ja	ja
cT1-3 cN0	ypT0/is ypN0	ja	nein	nein
	ypT1-2 ypN0	ja	nein	nein
	ypT3-4 oderypN+	ja	ja	ja

* Kriterien für hohes Rezidivrisiko bzw. großen Benefit der adjuvanten Radiotherapie: zentraler/medialer Tumorsitz, HR-negativ, prämenopausal, non-pCR in der Brust, residuelle Mikrometastasierung in den axillären Lymphknoten, cT3-Stadium

4.6.5 Radiotherapie der regionalen Lymphknoten**4.6.6 Bestrahlung der axillären Lymphknoten****4.6.7 Dosis und Fraktionierung bei Bestrahlung des regionären Lymphabflusses****4.6.8 Radiotherapie bei lokal weit fortgeschrittenem Tumor und bei primärer Inoperabilität****4.6.9 Therapiesequenz von adjuvanter Systemtherapie und Radiotherapie****4.7 Beeinflussbare Lebensstilfaktoren**

Nr.	Empfehlungen/Statements			
4.130	Patientinnen sollen zu körperlicher Aktivität und zur Normalisierung des Körpergewichts (bei erhöhtem BMI) motiviert werden. Hilfestellungen sollten vermittelt werden. Insbesondere wird empfohlen: a.) körperliche Inaktivität zu vermeiden und so früh wie möglich nach der Diagnosestellung zu normaler Alltagsaktivität zurückzukehren b.) das Ziel 150 min moderater oder 75 min anstrengender körperlicher Aktivität pro Woche zu erreichen.			
	<table><tr><td>GoR: A</td><td>LoE: 2</td><td>Quellen: [449], [450], [451], [452], [453], [454], [455]</td></tr></table>	GoR: A	LoE: 2	Quellen: [449] , [450] , [451] , [452] , [453] , [454] , [455]
GoR: A	LoE: 2	Quellen: [449] , [450] , [451] , [452] , [453] , [454] , [455]		
4.131	Patientinnen und Patienten sollten Krafttrainingsprogramme insbesondere unter Chemo- und Hormontherapie angeboten werden.			
	<table><tr><td>GoR: B</td><td>LoE: 2</td><td>Quellen: [449], [456], [457], [458], [459]</td></tr></table>	GoR: B	LoE: 2	Quellen: [449] , [456] , [457] , [458] , [459]
GoR: B	LoE: 2	Quellen: [449] , [456] , [457] , [458] , [459]		
4.132	Patientinnen und Patienten nach operativer Behandlung des Brustkrebses und Auftreten eines Lymphödems sollten in ein betreutes, langsam progressives Krafttraining zur Lymphödembehandlung eingeführt werden.			
	<table><tr><td>GoR: B</td><td>LoE: 2</td><td>Quellen: [452], [460], [461], [462], [463], [464], [465]</td></tr></table>	GoR: B	LoE: 2	Quellen: [452] , [460] , [461] , [462] , [463] , [464] , [465]
GoR: B	LoE: 2	Quellen: [452] , [460] , [461] , [462] , [463] , [464] , [465]		
4.133	Patientinnen und Patienten 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.			

Nr.	Empfehlungen/Statements		
	GoR: A	LoE: 5	Quellen: [449]
4.134	Patientinnen und Patienten 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.		
	GoR: A	LoE: 5	Quellen: [449]
4.135	Patientinnen und Patienten sollen dahingehend beraten werden, nicht zu rauchen, ggf. sollen Raucherinnen Entwöhnungsprogramme empfohlen werden.		
	GoR: A	LoE: 2	Quellen: [449] , [466]
4.136	Patientinnen sollten dahingehend beraten werden, dass Alkoholkonsum vor oder nach Diagnosestellung ein erhebliches Brustkrebsrisiko beziehungsweise Rezidivrisiko birgt. Bei einem übermäßigen Alkoholkonsum steigt das relative Risiko der Gesamtsterblichkeit. Patientinnen sollten einen täglichen Alkoholkonsum von >6g/Tag vermeiden.		
	GoR: B	LoE: 3	Quellen: [467] , [468] , [469] , [470] , [471]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.8 Systemische Therapie frühes Mammakarzinom

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.8.1 Allgemeine Empfehlungen und Therapieentscheidungen

Nr.	Empfehlungen/Statements		
4.137	Zytostatika können zeitlich simultan oder sequenziell verabreicht werden (entsprechend evidenzbasierter Protokolle). Bei hohem tumorbedingtem Mortalitätsrisiko und dafür geeigneten Patientinnen sollten dosisdichte Therapien eingesetzt werden.		
	GoR: ST	LoE: 2	Quellen: [472] , [473]
4.138	Bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem, primär inoperablem oder inflammatorischem Mammakarzinom soll eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes durchgeführt werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
4.139	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 und erlaubt basierend auf das Therapieansprechen eine risikoadaptierte postneoadjuvante Therapie. Diese kann mit einem Überlebensvorteil assoziiert sein.		
	GoR: 0	LoE: 2	Quellen: [256] , [474] , [475]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.8.2 Hormonrezeptor-positives Mammakarzinom (HR+)

Nr.	Empfehlungen/Statements		
4.140	Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven invasiven Tumoren sollen eine endokrine Therapie erhalten.		
	GoR: A	LoE: 1	Quellen: [102] , [476] , [477] , [478]
4.141	Eine endokrine Therapie soll erst nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden, kann aber parallel zur Strahlentherapie erfolgen.		
	GoR: A	LoE: 1	Quellen: [479] , [476] , [477] , [102] , [478]
4.142	Die alleinige Ovarialsuppression kann entweder durch Gabe eines GnRHa oder durch eine bilaterale Ovariectomie für prämenopausale Frauen mit einem Östrogenrezeptor-positiven-Mammakarzinom erwogen werden, die kein Tamoxifen erhalten können oder wollen.		

Nr.	Empfehlungen/Statements		
	GoR: 0	LoE: 1	Quellen: [480]
4.143	Die adjuvante endokrine Therapie für postmenopausale Patientinnen mit einem Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinom sollte einen Aromatasehemmer enthalten.		
	GoR: B	LoE: 2	Quellen: [481]
4.144	Die neoadjuvante endokrine Therapie ist keine Standardtherapie, in speziellen Situationen (fehlende Indikation zur (neo)adjuvanten Chemotherapie, inoperable Tumore bei multimorbiden Patientinnen) kann eine neoadjuvante endokrine Therapie erwogen werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
4.145	Die Messung des Ki67 nach 2-4 wöchiger präoperativer endokriner (Induktions-)therapie ermöglicht die frühe Abschätzung der Sensitivität gegenüber der präoperativ eingesetzten endokrinen Therapie. Ein postendokrines Ki67 $\leq 10\%$ ist mit einer verbesserten Prognose (vs. Ki67 $> 10\%$) assoziiert.		
	Konsensbasiertes Statement		
4.146	Eine adjuvante endokrine Therapie sollte bei prämenopausalen Patientinnen mit erhöhten Rezidivrisiko eine ovarielle Suppression (2-5 Jahre in Kombination mit Tamoxifen oder 5 Jahre in Kombination mit einem Aromataseinhibitor) beinhalten.		
	GoR: B	LoE: 1	Quellen: [482]
4.147	Bei prämenopausalen Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko ist der Einsatz der Aromatasehemmer vs. Tamoxifen in Kombination mit der ovariellen Suppression mit einem geringeren Rezidivrisiko, jedoch noch ohne nachweisbaren Effekt auf das Gesamtüberleben assoziiert.		
	Konsensbasiertes Statement		
4.148	Bei postmenopausalen Patientinnen soll die Aromatasehemmer-haltigen endokrinen Therapie mindestens 5 Jahre und bei Patientinnen mit einem erhöhten Rezidivrisiko bis zu 7-8 Jahre betragen. Eine über diesen Zeitraum hinausgehende endokrine Therapie ist lediglich mit einem geringeren Risiko für das Auftreten eines kontralateralen Mammakarzinoms assoziiert.		
	GoR: ST	LoE: 2	Quellen: [483]
4.149	Bei Patientinnen mit HR+/HER2-Mammakarzinom und hohem Rückfallrisiko (bei N2-3 oder N1 mit G3 oder Tumorgroße ≥ 5 cm) sollte Abemaciclib für 2 Jahre in Kombination mit der endokrinen Standard-Therapie oder Ribociclib (bei N+, oder N0 T3/T4, oder		

Nr.	Empfehlungen/Statements		
	N0 T2 G3 oder N0 T2 G2 und (Ki-67 $\geq$ 20 % oder high-risk Genexpression)) für 3 Jahre in Kombination mit einem Aromatasehemmer (+ OFS bei prämenopausalen Patientinnen) durchgeführt werden. Beide Medikamente führen zur Senkung der Rezidivwahrscheinlichkeit.		
	GoR: B	LoE: ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊖⊖⊖	Quellen: [484]
4.150	Bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem und HER2/neu negativem Mammakarzinom mit hohem Rückfallrisiko (z.B. N2-3 oder CPS Score $\geq$ 3 nach neoadjuvanter Chemotherapie) und einer Keimbahn BRCA1/2 Mutation sollte Olaparib für 1 Jahr in Kombination mit der endokrinen Standard-Therapie durchgeführt werden.		
	GoR: B	LoE: ⊕⊕⊕⊖ bis ⊕⊕⊖⊖	Quellen: [484]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.8.3 Chemotherapie Triple-negatives Mammakarzinom (TNBC)

Nr.	Empfehlungen/Statements		
4.151	Bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) im Stadium II-III sollten Platinsalze zusätzlich zu einer Kombinationschemotherapie unabhängig vom BRCA-Status eingesetzt werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
4.152	Bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) Tumor >10mm und nodal negativ sollte eine Chemotherapie durchgeführt werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
4.153	Sofern bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) die Indikation zu einer alleinigen anthrazyklin-/taxanhaltigen Chemotherapie besteht, sollte diese dosis-dicht erfolgen.		
	GoR: B	LoE: 2	Quellen: [472]
4.154	Patientinnen mit einem triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) größer 2 cm oder mit Lymphknotenbefall sollten den ICPI Pembrolizumab in Kombination mit einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Anthrazyklin/Taxan/Carboplatin erhalten. Das Therapie sollte postoperativ mit 9 Zyklen adjuvant Pembrolizumab fortgesetzt werden.		
	GoR: B	LoE: ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊖⊖	Quellen: [484]
4.155	Patientinnen mit einem triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) mit non-pCR nach anthrazyklin- / taxanhaltiger Chemotherapie sollten adjuvant Capecitabin für 6-8 Zyklen erhalten.		
	GoR: B	LoE: 2	Quellen: [485]
4.156	Patientinnen mit einem triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) und pathogener <i>BRCA-1</i> oder <i>BRCA-2</i> Keimbahnmutation, die nach neoadjuvanter Chemotherapie keine pCR erreicht haben oder die ein hohes Risiko nach primärer Operation aufweisen (> pT2, und/oder >pN1), sollten Olaparib über 1 Jahr erhalten.		
	GoR: B	LoE: ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊕⊖	Quellen: [484]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.8.4 HER2-positives Mammakarzinom (HER2+)

Nr.	Empfehlungen/Statements		
4.157	Patientinnen mit HER2-positiven Mammakarzinomen (immunhistochemisch Score 3+ oder Score 2+ und ISH-positiv) mit einem Durchmesser >1 cm sollen eine Chemotherapie mit einer anti-HER2-gerichteten Therapie erhalten		
	GoR: A	LoE: 2	Quellen: [486]
4.158	Bei Patientinnen mit HER2-positiven Mammakarzinomen (immunhistochemisch Score 3+ oder Score 2+ und ISH-positiv) und einer Tumorgröße ab 6 mm sollte eine Chemotherapie in Kombination mit einer anti-HER2-gerichteten Therapie durchgeführt werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
4.159	Bei Patientinnen mit HER2-positiven Mammakarzinomen (immunhistochemisch Score 3+ oder Score 2+ und ISH-positiv) sollte die adjuvante Behandlung mit Trastuzumab vorzugsweise simultan mit der Taxan-Phase der adjuvanten Chemotherapie begonnen werden.		
	GoR: B	LoE: 2	Quellen: [487]
4.160	Patientinnen mit HER2-positiven Mammakarzinomen (immunhistochemisch Score 3+ oder 2+ und ISH-positiv) und klinischer Tumorgröße ≤ 2cm sowie klinisch und sonographisch negativem axillären Lymphknotenstatus kann eine primäre Operation angeboten werden, um eine Deeskalation der Systemtherapie in Form von Paclitaxel in Kombination mit Trastuzumab über 12 Wochen zu ermöglichen. Trastuzumab soll über eine Gesamtdauer von einem Jahr verabreicht werden.		
	GoR: A/0	LoE: 4	Quellen: [488]
4.161	Patientinnen mit HER2-positiven Mammakarzinomen (immunhistochemisch Score 3+ oder 2+ und ISH-positiv) mit einem Durchmesser > 2 cm und/oder positivem Nodalstatus (klinisch bzw. sonographisch oder bioptisch) sollten eine neoadjuvante Chemotherapie in Kombination mit Trastuzumab und Pertuzumab erhalten.		
	GoR: B	LoE: 2	Quellen: [489] , [490]
4.162	Patientinnen mit HER2-positiven Mammakarzinomen (immunhistochemisch Score 3+ oder 2+ und ISH-positiv) und histopathologischer Komplettremission sollen weiterhin Trastuzumab erhalten, bis eine Gesamtdauer von einem Jahr erreicht ist. Bei initial klinisch oder pathohistologisch nachgewiesenem ipsilateralen axillären Lymphknotenbefall, kann diese Therapie mit Pertuzumab über die Gesamtdauer von einem Jahr kombiniert werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		

Nr.	Empfehlungen/Statements		
4.163	Bei Patientinnen mit HER2-positiven Mammakarzinomen (immunhistochemisch Score 3+ oder 2+ und ISH-positiv) kommen als Therapieregime anthrazyklin-/ taxanhaltige Schemata oder anthrazyklinfreie Regime (Taxane, Carboplatin, Trastuzumab +/- Pertuzumab) zum Einsatz.		
	Konsensbasiertes Statement		
4.164	Trastuzumab sollte insgesamt für 12 Monate verabreicht werden. Eine kürzere Dauer von 6 Monaten kann im Falle von niedrigem Risiko oder kardialen Komorbiditäten erwogen werden.		
	GoR: B/0	LoE: 2	
4.165	Patientinnen mit HER2-positiven Mammakarzinomen (immunhistochemisch Score 3+ oder 2+ und ISH-positiv) und nicht erreichter histologischer Komplettremission (non-pCR) nach einem Anthrazyklin- oder Taxan-basierten Chemotherapieschema in Kombination mit anti-HER2 gerichteter Therapie sollen als postneoadjuvante Therapie 14 Zyklen Trastuzumab-Emtansin erhalten.		
	GoR: A	LoE: 2	Quellen: [491]
4.166	Patientinnen mit hormonrezeptor-positiven, HER2-positiven Mammakarzinomen (immunhistochemisch Score 3+ oder 2+ und ISH-positiv) im Stadium II bis III kann nach adjuvanter anti-HER2-gerichteter Therapie mit Trastuzumab allein eine erweiterte (postneo-) adjuvante Therapie mit Neratinib für ein Jahr angeboten werden. Patientinnen mit Tumoren unter 2 cm sollten nicht mit Neratinib behandelt werden.		
	GoR: 0	LoE: ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊖⊖	Quellen: [484]
4.167	Bei hormonrezeptor-positiven HER2-positiven Mammakarzinomen (immunhistochemisch Score 3+ oder 2+ und ISH-positiv) sollte die endokrine Therapie im adjuvanten Setting parallel zu Trastuzumab, Trastuzumab / Pertuzumab bzw. T-DM1 gegeben werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.8.5 Knochengerichtete Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.168	Bei Patientinnen mit einem erhöhten Anamnese- oder Krebstherapie-basierten Risiko für einen Knochenverlust sollte zu Beginn der Therapie eine Knochendichtemessung durchgeführt werden.

Nr.	Empfehlungen/Statements			
	Abhängig vom Ergebnis und Hinzukommen weiterer Risikofaktoren sollte die Knochendichtemessung wiederholt werden, falls davon eine Therapieänderung abgeleitet werden kann. Konsensbasierte Empfehlung			
4.169	Zur Vermeidung von Krebstherapie-induzierten osteoporose-assoziierten Frakturen sollte eine präventive Behandlung in Abhängigkeit der individuellen Risikokonstellation (http://www.dv-osteologie.org) durchgeführt werden. Konsensbasierte Empfehlung			
4.170	Bei prämenopausalen Patientinnen mit GnRH-Agonisten und Tamoxifen oder einem AI und bei postmenopausalen Patientinnen unter Aromatasehemmertherapie soll die Indikation für eine knochenprotektive Therapie geprüft werden. <table><tr><td>GoR: A</td><td>LoE: 2</td><td>Quellen: [492], [493], [494], [495]</td></tr></table>	GoR: A	LoE: 2	Quellen: [492] , [493] , [494] , [495]
GoR: A	LoE: 2	Quellen: [492] , [493] , [494] , [495]		
4.171	Eine Hormontherapie mit Östrogenen soll bei Brustkrebspatientinnen zur Prävention der Krebstherapie-assoziierten Osteoporose nicht eingesetzt werden, insbesondere bei Hormonrezeptor-positiver Erkrankung. <table><tr><td>GoR: A</td><td>LoE: 1</td><td>Quellen: [496]</td></tr></table>	GoR: A	LoE: 1	Quellen: [496]
GoR: A	LoE: 1	Quellen: [496]		
4.172	Bei Patientinnen mit endokriner Therapie, die einen therapieassoziierten Knochenmasseverlust hervorruft, sollte eine Therapie mit Denosumab oder Bisphosphonaten zur Risikoreduzierung von Frakturen durchgeführt werden. <table><tr><td>GoR: ST</td><td>LoE: 1</td><td>Quellen: [497], [498]</td></tr></table>	GoR: ST	LoE: 1	Quellen: [497] , [498]
GoR: ST	LoE: 1	Quellen: [497] , [498]		
4.173	Bei Beendigung der endokrinen Therapie soll auch die Indikation für eine begleitende osteoprotektive Therapie überprüft werden. Konsensbasierte Empfehlung			
4.174	Wenn eine Fraktur ohne adäquates Trauma auftritt, soll eine Knochenmetastase ausgeschlossen werden. Konsensbasierte Empfehlung			
4.175	Bei postmenopausalen Patientinnen unter Aromatase-Inhibitor Therapie sowie bei prämenopausalen Patientinnen unter Ovarsuppression sollte zur Verlängerung des knochenmetastasefreien Überlebens eine adjuvante Bisphosphonattherapie durchgeführt werden. *			

Nr.	Empfehlungen/Statements		
	*off-label use, siehe Hintergrundtext		
	GoR: B	LoE: 2	Quellen: [499] , [500] , [501]
4.176	Vor Beginn einer adjuvanten osteoprotektiven Therapie soll eine Vorstellung bei einem Zahnarzt erfolgen. Ansonsten gelten die Empfehlungen der S3-Leitlinie zur " Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen ".		
	Konsensbasierte Empfehlung		

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5 Das rezidierte oder metastasierte Mammakarzinom

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.1 Das lokale/lokoregionale Rezidiv

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.1.1 Definition und Prognose

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.1.2 Diagnostik des lokalen/lokoregionalen Rezidivs

Nr.	Empfehlungen/Statements		
5.1	Weitere diagnostische Methoden neben denen im Rahmen der Nachsorge empfohlenen sollten bei asymptomatischen Patientinnen nicht durchgeführt werden.		
	GoR: B	LoE: 5	Quellen: [1] , [449]
5.2	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.		
	GoR: A	LoE: 2	Quellen: [502] , [503]
5.3	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.		
	GoR: B	LoE: 2	Quellen: [504] , [505] , [506]
5.4	Für die histologische Abklärung eines lokoregionären Rezidivs gelten die gleichen Vorgehensweisen wie im Kapitel 4.1.		
	Konsensbasiertes Statement		
5.5	Staginguntersuchungen sollen bei allen PatientInnen mit einem lokoregionären Rezidiv durchgeführt werden. Für die Wahl der bildgebenden Verfahren s. Kapitel 4.1.		
	GoR: A	LoE: 2	Quellen: [102] , [502] , [131]
5.6	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.		
	GoR: B	LoE: 2	Quellen: [102] , [131]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.1.3 Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.1.3.1 Lokales (intramammäres) Rezidiv

Nr.	Empfehlungen/Statements			
5.7	Nach histologischer Sicherung eines lokoregionären Rezidivs soll eine Bestimmung von ER, PR und HER2 und ein komplettes Re-Staging erfolgen, um Metastasen auszuschließen und die Planung einer interdisziplinären Therapiestrategie zu ermöglichen. Bei einem lokal-fortgeschrittenen und inoperablen triple-negativen Rezidiv sollte zudem die PD-L1-Testung zur Therapieplanung durchgeführt werden. Bei einem lokal-fortgeschrittenen und inoperablem HER2-negativen Rezidiv sollte zudem die diagnostische <i>BRCA</i>-Keimbahntestung zur Therapieplanung durchgeführt werden.			
	Konsensbasierte Empfehlung			
5.8	Beim intramammären Rezidiv (DCIS/invasives Karzinom) wird durch die sekundäre Mastektomie die höchste lokale Tumorkontrolle erzielt. Die Radikalität des operativen Vorgehens beim lokalen und lokoregionären Rezidiv beeinflusst ebenso wie beim Primärkarzinom nicht das Überleben der Patientin.			
	Konsensbasiertes Statement			
5.9	Bei günstiger Ausgangssituation, z. B. DCIS oder invasives Karzinom mit langem rezidiv-freiem Intervall und fehlendem Hautbefall, kann nach sorgfältiger Aufklärung erneut brusterhaltend operiert werden.			
	<table><tr><td>GoR: 0</td><td>LoE: 4</td><td>Quellen: [507], [508], [509], [510], [511]</td></tr></table>	GoR: 0	LoE: 4	Quellen: [507] , [508] , [509] , [510] , [511]
GoR: 0	LoE: 4	Quellen: [507] , [508] , [509] , [510] , [511]		
5.10	Vor einer erneuten brusterhaltenden Operation sollte die Möglichkeit einer Re-Bestrahlung (Teilbrustbestrahlung) geprüft, in einer interdisziplinären Tumorkonferenz diskutiert und die Patientin ggf. einem Strahlentherapeuten vorgestellt werden.			
	Konsensbasierte Empfehlung			
5.11	Bei brusterhaltender Operation soll die Patientin auf ein erhöhtes Risiko für ein erneutes intramammäres Rezidiv hingewiesen werden.			
	Konsensbasierte Empfehlung			

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.1.3.2 Lokalrezidiv nach Mastektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.12	Ein isoliertes Thoraxwandrezidiv soll nach Möglichkeit operativ vollständig (R0) entfernt werden. Bei V.a. Befall der Rippen/Interkostalmuskulatur sollte eine Fernmetastasierung ausgeschlossen werden und die Therapieentscheidung interdisziplinär mit der Thoraxchirurgie erfolgen. Die Möglichkeit der systemischen, medikamentösen Therapie mit den Zielen der Remissionsbeurteilung und Einschränkung der operativen Radikalität sollen präoperativ interdisziplinär besprochen werden.
	Konsensbasierte Empfehlung
5.13	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.
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.1.3.3 Axilläres Lymphknotenrezidiv

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.14	Im Fall eines axillären Lymphknotenrezidivs sollte eine lokale Kontrolle der Erkrankung durch erneute operative axilläre Intervention ggf. mit Radiotherapie erfolgen. Wie bei jedem lokalen/lokoregionären Rezidiv sollte ein komplettes Staging erfolgen.
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.1.3.4 Medikamentöse Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.15	Eine Systemtherapie nach R0-Resektion eines lokoregionären Rezidivs soll für ein verlängertes krankheitsfreies Intervall als auch ein verlängertes Gesamtüberleben erwogen werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.1.3.5 Strahlentherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.16	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). Konsensbasierte Empfehlung
5.17	Bei inoperablem Lokalrezidiv kann eine palliative Radiotherapie zur Symptomkontrolle sinnvoll sein. Konsensbasierte Empfehlung
5.18	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. Konsensbasierte Empfehlung
5.19	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. Konsensbasierte Empfehlung
5.20	Bei Vorliegen eines Thoraxwandrezidivs nach Vorbestrahlung nach Mastektomie (R0) sollte eine erneute Bestrahlungsindikation zur lokalen Kontrolle interdisziplinär diskutiert werden. Konsensbasierte Empfehlung
5.21	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. Konsensbasierte Empfehlung
5.22	Für Rezidive, die nicht in einem zuvor bestrahlten Bereich liegen und R1/R2-reseziert wurden - ohne Möglichkeit mit vertretbarem Risiko operativ eine R0-Situation zu erzeugen -, soll eine zusätzliche Strahlentherapie in dieser Situation empfohlen werden.

Nr.	Empfehlungen/Statements
	Konsensbasierte Empfehlung
5.23	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.
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.2 Systemische Therapie metastasiertes Mammakarzinom

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.2.1 Systemische Therapie HER2-positives Mammakarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements		
5.24	Metastasierte HER2-positive Mammakarzinome sollen, sofern keine kardialen Kontraindikationen bestehen, mit einer Anti-HER2-Therapie behandelt werden.		
	GoR: A	LoE: 1	Quellen: [512] , [513] , [514]
5.25	Bei einem metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom sollte in der Erstlinientherapie eine duale Blockade mit Trastuzumab / Pertuzumab und einem Taxan eingesetzt werden.		
	GoR: B	LoE: 1	Quellen: [512] , [514] , [515]
5.26	Bei Patientinnen mit einem HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom sollte in der Zweitlinientherapie bevorzugt eine Therapie mit Trastuzumab-Deruxtecan oder alternativ die Kombination Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin eingesetzt werden.		
	GoR: B	LoE: 1	Quellen: [516]
5.27	Bei einem metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom sollte, sofern noch nicht angewandt, in der Drittlinentherapie bevorzugt eine Therapie mit Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin, T-DXd oder T-DM1 eingesetzt werden.		
	GoR: B	LoE: ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊕⊖, 1	Quellen: [517] , [518] , [519] , [520] , [521] , [516]
5.28	Ist bei Patientinnen mit asymptomatischen HER2-positiven Hirnmetastasen, nach interdisziplinärer Diskussion unter Berücksichtigung der Patientinnenpräferenz, eine Systemtherapie geplant, sollte entweder T-DXd oder eine Dreierkombination Tucatinib + Capecitabin + Trastuzumab angeboten werden.		
	GoR: B	LoE: 1	Quellen: [518] , [522] , [520]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

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

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.29	Bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom wird eine kombinierte chemo-endokrine Therapie nicht empfohlen. Sie kann zwar die Remissionsraten erhöhen, führt aber auch zu gesteigerter Toxizität ohne Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens.
	GoR: A LoE: 1 Quellen: [523] , [524]
5.30	Bei prä- und perimenopausalen Patientinnen soll bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status eine endokrine Therapie, bevorzugt kombiniert mit einer zielgerichteten Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor angeboten werden.
	GoR: A LoE: 1 Quellen: [525] , [526]
5.31	Bei prämenopausalen Patientinnen soll die endokrin-basierte Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor unter Ausschaltung der Ovarialfunktion und in Abhängigkeit von der Vortherapie in Kombination mit einem Aromatasehemmer, Fulvestrant oder Tamoxifen (Tamoxifen nicht in Kombination mit Ribociclib) erfolgen.
	GoR: A LoE: 1 Quellen: [525] , [526]
5.32	Bei sequenziellen endokrin-basierten Therapien sollten die verschiedenen endokrinen Substanzen in Abhängigkeit von vorhergehenden Therapien, Ansprechen, sowie Tumor- und Patientencharakteristika ausgewählt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.2.3 Erstlinientherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.33	Die Kombinationstherapie eines Aromatasehemmers oder Fulvestrant mit CDK 4/6-Inhibitoren soll als Erstlinientherapie oder spätestens ab der Zweitlinie durchgeführt werden, sofern diese Substanzgruppe noch nicht eingesetzt wurde.
	GoR: A LoE: 1 Quellen: [525] , [526] , [527] , [528]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

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

Nr.	Empfehlungen/Statements		
5.34	Bei postmenopausalen Patientinnen soll die endokrin-basierte Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor in Abhängigkeit von der Vortherapie in Kombination mit einem Aromatasehemmer, Fulvestrant oder Tamoxifen (Tamoxifen nicht in Kombination mit Ribociclib) erfolgen.		
	GoR: A	LoE: 1	Quellen: [525] , [526] , [528]
5.35	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.		
	GoR: A	LoE: 1	Quellen: [523] , [524]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.2.4.1 Zweit- und Folgelinientherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements		
5.36	Sofern in der Erstlinie noch kein CDK4/6-Inhibitor eingesetzt worden war, sollte er in weiteren endokrin-basierten Therapielinien eingesetzt werden.		
	GoR: B	LoE: 1	Quellen: [525] , [526] , [527] , [528]
5.37	Bei Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status und einer PIK3CA-Mutation, die unter oder innerhalb von 12 Monaten nach einer adjuvanten endokrinen Therapie progredient sind, sollte eine zielgerichtete Therapie mit Inavolisib plus Fulvestrant plus Palbociclib angeboten werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
5.38	Postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem / HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom und einer aktivierenden ESR1-Mutation nach mindestens einer endokrinen Therapielinien, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, sollten mit Elacestrant behandelt werden.		
	GoR: B	LoE: ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊖⊖	Quellen: [529] , [516]
5.39	Patientinnen mit vorbehandeltem HR-positivem / HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer oder mehrerer PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration sollten mit Capivasertib und Fulvestrant behandelt werden.		
	GoR: B	LoE: ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊖⊖⊖	Quellen: [530]
5.40	Nach antihormoneller Vortherapie mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer sowie CDK4/6-Inhibitoren kann eine Folgetherapie mit Exemestan und dem mTOR-Inhibitor Everolimus durchgeführt werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
5.41	Weitere Schritte in der endokrin-basierten Behandlungssequenz stellen je nach Vorbehandlung der Einsatz von Elacestrant (bei Nachweis einer aktivierenden ESR1 Mutation), Capivasertib (bei Nachweis einer oder mehrerer PIK3CA/AKT1/PTEN-Alterationen), Alpelisib (bei Nachweis einer entsprechenden PIK3CA Mutation), Everolimus bzw. Antiöstrogenen, Östrogenrezeptor-Antagonisten, der Wechsel des Aromatasehemmers von einem steroidalen auf einen nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder vice versa dar. *Cave: Alpelisib derzeit in Deutschland nur über internationale Apotheke erhältlich		
	Konsensbasiertes Statement		

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.2.5 Therapie des HR+ HER2- metastasierten Mammakarzinoms mit Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten (ADC)

Nr.	Empfehlungen/Statements		
5.42	Patientinnen mit HR-positivem / HER2-low fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist sollten mit Trastuzumab Deruxtecan behandelt werden.		
	GoR: B	LoE: ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊖⊖	Quellen: [531] , [516]
5.43	Patientinnen mit HR-positivem / HER2-low oder HER2-ultralow fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die eine oder mehrere endokrine Therapielinien in der metastasierten Situation erhalten haben, kann eine Therapie mit Trastuzumab Deruxtecan angeboten werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
5.44	Patientinnen mit HR-positivem / HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit endokrin-basierter Therapie und mindestens 2 zusätzlichen systemischen Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung sollten mit Sacituzumab Govitecan behandelt werden.		
	GoR: B	LoE: ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊖⊖	Quellen: [532] , [514] , [516]
5.45	Patientinnen mit HR-positivem / HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben, kann eine Therapie mit Datopotamab Deruxtecan angeboten werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.2.6 HER2-negatives Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bei Vorliegen einer Keimbahn-BRCA1/2-Mutation

Nr.	Empfehlungen/Statements		
5.46	HER2-negative Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit <i>BRCA1/2</i> -Keimbahn-Mutation und Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting, es sei denn, sie waren ungeeignet für diese Behandlungen, sollten mit Olaparib oder mit Talazoparib behandelt werden.		
	GoR: B	LoE: ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊖⊖	Quellen: [514], [533], [534], [535], [536], [537], [516]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.2.7 Triple negatives Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Nr.	Empfehlungen/Statements		
5.47	Patientinnen mit triple-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit positivem PD-L1 Status sollen mit Pembrolizumab + Chemotherapie (Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Carboplatin/Gemcitabine) bei Combined positive score ≥ 10 behandelt werden. Alternativ kann mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel bei IC $\geq 1\%$ als Erstlinientherapie behandelt werden.		
	GoR: B	LoE: ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊖⊖	Quellen: [514], [538], [539], [540], [233], [541], [542], [516]
5.48	Patientinnen mit triple-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit zwei oder mehr systemische Therapien, darunter mindestens 1 gegen die fortgeschrittene Erkrankung, sollten mit Sacituzumab Govitecan behandelt werden.		
	GoR: B	LoE: ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊖⊖	Quellen: [514], [543], [544], [516]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.2.8 Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements		
5.49	Vor Durchführung einer Chemotherapie sollen der Allgemeinzustand und die Komorbidität, die Vortherapien der Patientin erhoben und die Adhärenz abgeschätzt werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
5.50	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 publiziertem 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.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
5.51	Eine Unterbrechung der Therapie sollte bei klinisch relevanter Progression oder nicht tolerabler Toxizität erfolgen. Ein Wechsel auf eine andere Chemotherapie sollte ohne nachgewiesene Progression oder ohne nicht tolerable Toxizität nicht erfolgen.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
5.52	Bei Indikation zu einer Chemotherapie sollten Patientinnen ohne hohen Remissionsdruck eine Mono-Chemotherapie erhalten.		
	GoR: B	LoE: 1	Quellen: [545] , [546]
5.53	Die Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Bevacizumab kann in der Erstlinientherapie das progressionsfreie Überleben verbessern, allerdings mit erhöhter Nebenwirkungsrate und ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben.		
	GoR: ST	LoE: 1	Quellen: [547] , [548] , [549] , [550] , [551] , [552] , [514]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.3 Spezifische Metastasenlokalisationen

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.3.1 Grundsätzliches Vorgehen bei Fernmetastasierung

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.54	Neben einer Systemtherapie soll die Indikation zu einer operativen bzw. lokal ablativen Therapie von Fernmetastasen individuell und in einem interdisziplinären Konsil gestellt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.3.2 Spezielle Behandlung von Skelettmetastasen

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.3.2.1 Indikationen zur Strahlentherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.55	aus S3-Leitlinien Supportiv-Therapie bei onkologischen PatientInnen AWMF-Registernummer: 032-054OL Indikationen zur lokalen perkutanen Strahlentherapie bei Knochenmetastasen sind: • lokale Schmerzsymptomatik, • Bewegungseinschränkung, • Stabilitätsminderung (Frakturgefahr), • Zustand nach operativer Stabilisierung, • drohende oder bestehende neurologische Symptomatik (z. B. Rückenmarkskompression).
	Konsensbasiertes Statement

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.3.2.2 Indikationen zur operativen Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.56	aus S3-Leitlinien Supportiv-Therapie bei onkologischen PatientInnen AWMF-Registernummer: 032-054OL Indikationen zur chirurgischen Therapie von ossären Manifestationen können sein: • Myelonkompression mit neurologischen Symptomen, • pathologische Fraktur, • drohende Fraktur (Frakturrisiko z.B. über Mirel Score, Spinal Instability Neoplastic Scale (SINS)), • solitäre Spätmetastase, • Osteolysen mit Progress nach Strahlentherapie • therapieresistente Schmerzen.
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.3.3 Behandlung von Hirnmetastasen

Nr.	Empfehlungen/Statements		
5.57	Singuläre Hirnmetastasen sollten reseziert werden oder mittels stereotaktischer Radiotherapie behandelt werden. Entscheidungskriterien bei der Wahl des Therapieverfahrens sind Tumorgröße, Metastasenlokalisation, Symptomatik, das Vorliegen einer Mittellinienverlagerung sowie die Gesamtprognose.		
	GoR: B	LoE: 2	Quellen: [553]
5.58	Nach Hirnmetastasenresektion sollte bei limitierter zerebraler Metastasierung eine lokale fraktionierte Bestrahlung oder stereotaktische Radiotherapie des Tumorbetts erfolgen.		
	GoR: B	LoE: 2	Quellen: [553]
5.59	Infratentorielle Metastasen sollten bei drohendem Verschlusshydrozephalus primär reseziert werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
5.60	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 Neurokognition im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung, der kürzeren Behandlungsdauer und der höheren Kontrollrate der Vorzug gegeben werden.		
	GoR: A	LoE: 2	Quellen: [553]

Nr.	Empfehlungen/Statements		
5.61	Für Patientinnen mit 5-10 Hirnmetastasen, die ein bestrahlbares Gesamtvolumen nicht überschreiten, kann eine stereotaktische Radiotherapie als Alternative zur Ganzhirnbestrahlung erfolgen.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
5.62	Sollte eine Operation oder eine stereotaktische Radiotherapie nicht infrage kommen, kann die alleinige Ganzhirnbestrahlung eingesetzt werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
5.63	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.		
	GoR: 0	LoE: 4	Quellen: [553]
5.64	Es gibt keine Indikation zur Kombination einer Ganzhirnbestrahlung mit radiosensibilisierenden Pharmaka.		
	Konsensbasiertes Statement		
5.65	aus S3-Leitlinien Supportiv-Therapie bei onkologischen PatientInnen AWMF-Registernummer: 032-054OL Bei therapeutischer Ganzhirnbestrahlung ohne Hippocampusbefall und ohne leptomeningealen Befall kann eine bilaterale Schonung der Hippocampi durch den Einsatz einer intensitätsmodulierten Radiotherapie erwogen werden.		
	GoR: 0	LoE: 2	

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.3.4 Behandlung von Lebermetastasen

Nr.	Empfehlungen/Statements		
5.66	Bei Vorliegen von Lebermetastasen kann in Einzelfällen eine Resektion oder eine andere lokale Therapie (RFA, TACE, SBRT, SIRT) erwogen werden. Voraussetzungen dafür sind keine disseminierten Metastasen und kontrollierte extrahepatische Metastasierung. Die Entscheidung soll im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz diskutiert werden.		
	GoR: 0	LoE: 3	Quellen: [554] , [555] , [556] , [557] , [558] , [559] , [560] , [561] , [562] , [563] , [564]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.3.5 Behandlung von Lungenmetastasen

Nr.	Empfehlungen/Statements		
5.67	Bei Vorliegen von Lungenmetastasen kann in Einzelfällen eine Resektion oder eine andere lokale Therapie (RFA, stereotaktische Radiotherapie) erwogen werden, Voraussetzungen dafür sind: keine disseminierten Metastasen, kontrollierte extrapulmonale Metastasierung. Die Entscheidung soll im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz diskutiert werden.		
	GoR: 0	LoE: 3	Quellen: [561] , [565] , [562] , [563] , [564]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.3.5.1 Maligner Pleuraerguss

Nr.	Empfehlungen/Statements		
5.68	Bei Auftreten einer Pleurakarzinose mit symptomatischer Ergussbildung kann der Patientin eine Pleurodese angeboten werden. Alternativ oder ergänzend kann eine dauerhafte Pleuradrainage angewendet werden.		
	GoR: A/0	LoE: 2	Quellen: [566]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.3.6 Haut- und Weichteilmetastasen

Nr.	Empfehlungen/Statements		
5.69	Bei Auftreten von Haut- und Weichteilmetastasen kann eine chirurgische Exzision oder eine andere lokale Therapie (z. B. Radiatio, Elektrochemotherapie) erwogen werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6 Behandlung, Betreuung und Begleitung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.1 Psychoonkologie

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.1.1 Versorgung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.1.2 Screening und Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.1	aus S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen aktuelle Version 2.1 – August 2023 AWMF-Registernummer: 032-051OL Alle Krebspatient*innen sollen ein Screening auf psychosoziale Belastungen erhalten. Konsensbasierte Empfehlung
6.2	aus S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen aktuelle Version 2.1 – August 2023 AWMF-Registernummer: 032-051OL Ein psychoonkologisches Screening sollte frühestmöglich in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus eines*einer Patient*in (z. B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt im Krankheitsverlauf durchgeführt werden. Konsensbasierte Empfehlung
6.3	aus S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen aktuelle Version 2.1 – August 2023 AWMF-Registernummer: 032-051OL Zur Erfassung der psychosozialen Belastung sollen validierte und standardisierte Screeninginstrumente eingesetzt werden. Als Screeninginstrumente sollen das Distress-Thermometer (DT), die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), der Fragebogen zur Belastung von Krebspatienten (FBK), das Depressionsmodul des Patient Health Questionnaire (PHQ-9) oder die Generalisiert Anxiety Disorder Scale-7 (GAD-7) eingesetzt werden. GoR: A LoE: 2 Quellen: [567], [568], [569], [570], [571], [572], [573], [574], [575], [576], [577], [578], [579], [580], [581], [582]

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.4	aus S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen aktuelle Version 2.1 – August 2023 AWMF-Registernummer: 032-051OL Zusätzlich zum Belastungsscreening soll der subjektive psychosoziale Unterstützungsbedarf erfragt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung
6.5	aus S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen aktuelle Version 2.1 – August 2023 AWMF-Registernummer: 032-051OL Bei positivem Screening und/oder subjektivem Unterstützungsbedarf soll ein diagnostisches Gespräch zur Abklärung psychosozialer Belastungen, psychischer Komorbidität sowie dem Unterstützungs- und Behandlungsbedarf angeboten werden.
	Konsensbasierte Empfehlung
6.6	aus S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen aktuelle Version 2.1 – August 2023 AWMF-Registernummer: 032-051OL Eine weiterführende diagnostische Abklärung sollte entsprechend der im Gespräch festgestellten individuellen Probleme im psychischen/sozialen/somatischen Bereich erfolgen.
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.1.3 Psychoonkologische Interventionen

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.7	aus S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen aktuelle Version 2.1 – August 2023 AWMF-Registernummer: 032-051OL Die Indikationsstellung für psychoonkologische Interventionen soll entsprechend dem nach den Empfehlungen 7.1. bis 7.5 aus der S3-Leitlinie Psychoonkologie festgestellten individuellen Bedarf, dem Setting sowie der Krankheitsphase der Patient*innen (Erstdiagnose, Operation, adjuvante Therapie, rezidivfreie Phase, Rezidivphase, palliative Phase) erfolgen und den Wunsch der Patient*innen nach psychoonkologischer Unterstützung berücksichtigen.
	Konsensbasierte Empfehlung

Nr.	Empfehlungen/Statements			
6.8	aus S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen aktuelle Version 2.1 – August 2023 AWMF-Registernummer: 032-051OL Patient*innen mit keiner oder geringer Belastung (festgestellt über Screening und durch weiterführende Diagnostik) sollen eine patient*innenorientierte Information und eine psychosoziale Beratung angeboten oder vermittelt werden.			
	Konsensbasierte Empfehlung			
6.9	aus S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen aktuelle Version 2.1 – August 2023 AWMF-Registernummer: 032-051OL Zusätzlich zu Empfehlung 8.2 der S3-Leitlinie Psychoonkologie sollen Patient*innen mit subsyndromalen psychischen Belastungen (festgestellt über Screening und durch weiterführende Diagnostik) psychotherapeutische/psychoonkologische Einzel- und/oder Gruppenintervention angeboten werden.			
	<table><tr><td>GoR: A</td><td>LoE: 2</td><td>Quellen: [583], [584], [585], [586], [587], [588], [589], [590], [591], [592], [593], [594], [595], [596], [597], [598], [599], [600], [601], [602], [603], [604], [605], [606], [607], [608], [609], [610], [611], [612], [613], [614], [615], [616], [617], [618], [619], [620], [621], [622], [623], [624], [625]</td></tr></table>	GoR: A	LoE: 2	Quellen: [583] , [584] , [585] , [586] , [587] , [588] , [589] , [590] , [591] , [592] , [593] , [594] , [595] , [596] , [597] , [598] , [599] , [600] , [601] , [602] , [603] , [604] , [605] , [606] , [607] , [608] , [609] , [610] , [611] , [612] , [613] , [614] , [615] , [616] , [617] , [618] , [619] , [620] , [621] , [622] , [623] , [624] , [625]
GoR: A	LoE: 2	Quellen: [583] , [584] , [585] , [586] , [587] , [588] , [589] , [590] , [591] , [592] , [593] , [594] , [595] , [596] , [597] , [598] , [599] , [600] , [601] , [602] , [603] , [604] , [605] , [606] , [607] , [608] , [609] , [610] , [611] , [612] , [613] , [614] , [615] , [616] , [617] , [618] , [619] , [620] , [621] , [622] , [623] , [624] , [625]		
6.10	aus S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen aktuelle Version 2.1 – August 2023 AWMF-Registernummer: 032-051OL Patient*innen mit diagnostizierten psychischen Störungen sollen entsprechend den vorhandenen störungsspezifischen Leitlinien versorgt werden.			
	Konsensbasierte Empfehlung			
6.11	aus S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen aktuelle Version 2.1 – August 2023 AWMF-Registernummer: 032-051OL Patient*innen mit einer Anpassungsstörung gemäß ICD-10 (festgestellt über Screening und weiterführende Diagnostik) sollen eine patient*innenzentrierte Information und eine psychosoziale Beratung sowie zusätzlich eine psychotherapeutische Einzel- und/oder Gruppenintervention angeboten werden.			
	Konsensbasierte Empfehlung			

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.2 Supportivtherapie

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.2.1 Definition

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.2.2 Bedeutung und Quantifizierung von Nebenwirkungen

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.2.3 Grundsätze der Supportivtherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.12	Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom sollen im Rahmen der Supportivtherapie nach der Querschnittleitlinie „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ AWMF-Registernummer: 032-054OL aktuelle Version behandelt werden. Die folgenden Themenbereiche zur supportiven Therapie sind relevant: • Tumorthherapie-induzierte Anämie • Antiemese • Granulopoetische Wachstumsfaktoren • Hauttoxizitäten • Schleimhauttoxizität • Tumorthherapie-induzierte Diarrhoe • Periphere Neurotoxizität (PNP) • Ossäre Komplikationen • Paravasate • Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie • Immunvermittelte Nebenwirkungen durch Immuncheckpoint-Inhibition (irAEs) • Kardiotoxizität • Zentrale Neurotoxizität
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.3 Nachsorge und Langzeitbetreuung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.3.1 Ziele

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.13	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.
	Konsensbasiertes Statement
6.14	Bei Bedarf sind in die individuelle Nachsorge von Brustkrebspatientinnen und Brustkrebspatienten onkologisch versierte Fachärzte und auch andere Berufsgruppen, zum Beispiel Psychoonkologen, Physiotherapeuten, Lymphologen, onkologische Fachkrankenschwester, Breast Care Nurses u. a. mit einzubeziehen. Je nach individuellem Bedarf sind Informationen über die Möglichkeiten der weiteren Beratung und Betreuung u. a. Angebote der Selbsthilfe zu vermitteln.
	Konsensbasiertes Statement

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.3.2 Untersuchungen zum lokoregionalen/intramammären Rezidiv beziehungsweise kontralateralen Mammakarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements		
6.15	Die bildgebende Diagnostik zur Detektion von lokal- und lokoregionären Rezidiven und kontralateralen Karzinomen sollte die jährliche Mammographie umfassen.		
	GoR: B	LoE: 2	Quellen: [626] , [135]
6.16	Eine Sonographie der ipsilateralen und kontralateralen Brust sollte bei höherer Brustdichte (ACR c,d) oder Abbildungsproblemen der operierten Brust ergänzend zur Mammographie durchgeführt werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
6.17	Bei Patientinnen und Patienten mit Zustand nach Mammakarzinom kann zur Beurteilung der Axilla eine ergänzende Sonographie durchgeführt werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
6.18	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 bei nicht ausreichend beurteilbarer Mammographie durchgeführt werden.		
	GoR: B	LoE: 3	Quellen: [627] , [628]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.3.3 Männer mit Brustkrebs

Nr.	Empfehlungen/Statements		
6.19	Männer mit Brustkrebs sollen wie Frauen eine jährliche bildgebende Diagnostik erhalten, insbesondere da ein höheres Risiko für ein kontralaterales Karzinom besteht.		
	Konsensbasierte Empfehlung		

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.3.4 Untersuchung auf Metastasen

Nr.	Empfehlungen/Statements		
6.20	Eine intensivierte apparative und labortechnische Diagnostik mit Knochenszintigrafie, CT, PET oder MRT sowie Blutbildbestimmung, Serum-Biochemie oder Tumormarkerbestimmung soll in der Nachsorge nicht standardmäßig durchgeführt werden.		
	GoR: A	LoE: 2	Quellen: [626] , [135]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.3.5 Diagnostik und Therapie von Neben- und Folgewirkungen der Primär- und Langzeittherapien

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.3.5.1 Lymphödem

Nr.	Empfehlungen/Statements		
6.21	Alle Patientinnen und Patienten mit axillärer Lymphadenektomie sollen über die Optionen der Erkennung, Prophylaxe und Behandlung eines postoperativen Lymphödems aufgeklärt werden.		
	GoR: A	LoE: 2	Quellen: [102] , [629] , [630] , [631] , [632] , [633] , [634] , [635] , [636] , [637] , [638]
6.22	Relevante therapieassoziierte Nebenwirkungen und Langzeitfolgen bei Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs, deren Prävention, Diagnostik sowie Behandlungsoptionen sollen gemäß der S3-Querschnittleitlinie Supportiv-Therapie bei onkologischen Patientinnen AWMF-Registernummer: 032-054OL behandelt werden. Hierzu zählen: • Diarrhoe • Neutropenie • Anämie • Klimakterisches Syndrom (Vasomotorische Symptome, vulvovaginale Symptome) • Schmerzen (Arthragien) • Thromboembolische Ereignisse • Fatigue • Insomnie (Schlafstörungen) • Neurotoxizität • Kardiotoxizität • Leukämie • Störung der Sexualität • Lebensqualitätseinschränkungen		
	Konsensbasierte Empfehlung		

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.3.6 Häufigkeit der Nachuntersuchungen

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.23	Die klinischen Nachsorgeuntersuchungen sollten in den ersten 3 Jahren nach der lokalen Primärtherapie bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten mit invasivem Mammakarzinom vierteljährlich, bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten mit nicht invasivem Mammakarzinom halbjährlich, im 4. und 5. Jahr halbjährlich und ab dem 6. Jahr jährlich erfolgen. Jährliche gynäkologische Früherkennungsuntersuchungen sind miteinzuschließen. Konsensbasierte Empfehlung
6.24	Essenzieller Bestandteil der Nachsorge ist die stetige Motivation der Patientinnen und Patienten zur regelmäßigen Einnahme der zur adjuvanten Therapie verordneten Medikamente, insbesondere der endokrin-basierte Therapie einschließlich Ovarsuppression (z. B. Tamoxifen oder Aromatasehemmer). Die Patienten sind 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. Konsensbasiertes Statement

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

Tabelle 3: Nachsorge bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten mit invasivem und nicht invasivem Mammakarzinom

		Nachsorge / Follow-Up*		Screening / Follow Up
Jahre nach Primärtherapie		1 2 3	4 5	>5
Anamnese, klinische Untersuchung, Beratung		inv.: alle 3 Mon. in situ: alle 6 Mon.	alle 6 Mon.	alle 12 Mon.
Selbstuntersuchung		monatlich		
Bildgebende Diagnostik, Laboruntersuchungen		indiziert nur bei Symptomatik +/- Befunden +/- Verdacht auf Rezidiv/Metastasen bzw. Monitoring der Nebenwirkungen der Therapie		
Mammographie und ggf. ergänzende Sonographie	BET**	beidseits: alle 12 Monate		
	Mastektomie	kontralateral: alle 12 Monate		
Echokardiografie		6, 12, 24 Monate, dann jährlich bis 5 Jahre nach Abschluss Anthrazyklin- oder Trastuzumab-haltiger Therapie (v. a. bei Risikofaktoren); danach alle 5 Jahre		
*Fortlaufende "Nachsorgeuntersuchungen" bei noch laufender adjuvanter Therapie **nach BET: Erste Mammographie 1 Jahr nach initialer Mammographie, oder zumindest 6 Monate nach abgeschlossener Radio- tio				

6.4 Rehabilitation

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.25	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.
	Konsensbasierte Empfehlung
6.26	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.
	GoR: A LoE: 1 Quellen: [449] , [639]
6.27	Eine Physiotherapie zur Mobilisation des Schultergelenks soll in den ersten beiden Wochen postoperativ beginnen.
	GoR: A LoE: 2 Quellen: [640] , [641]
6.28	Bei Lymphödemen sollte eine komplexe Entstauungstherapie (KPE) bestehend aus Hautpflege, manueller Lymphdrainage, Bewegungstherapie und Kompressionsbehandlung durchgeführt werden.
	GoR: B LoE: 1 Quellen: [641]
6.29	Patientinnen sollten nach kognitiven Leistungseinschränkungen (Konzentration, Exekutivfunktionen, Kurzzeitgedächtnis) gefragt werden und bei Bedarf sollte eine weiterführende diagnostische Abklärung eingeleitet werden.
	GoR: B LoE: 2 Quellen: [449] , [642]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.5 Palliativmedizin

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.30	In der Palliativsituation sollen alle erforderlichen Maßnahmen an den individuellen Therapie- und Lebenszielen der Patientin orientiert werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.6 Komplementäre Medizin

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.31	Aus Querschnitleitlinie Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen, Langversion 2.0, 2024, AWMF-Registernummer: 032-055OL Alle Patientinnen und Patienten sollen frühestmöglich und im Verlauf wiederholt zur aktuellen und geplanten Anwendung von komplementären Maßnahmen befragt werden und gezielt auf mögliche Interaktionen zwischen diesen Anwendungen und der Krebstherapie hingewiesen werden. Siehe hierzu auch den Fragebogen zur strukturierten Erfassung der Nutzung komplementärmedizinischer Verfahren und Methoden Kapitel 11.1
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.6.1 Alternativmedizinische Diagnostik und Methoden

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.32	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.
	Konsensbasierte Empfehlung
6.33	Alternative Therapieverfahren ohne wissenschaftlich nachgewiesenen Nutzen sollen Patientinnen und Patienten nicht empfohlen werden. In einer einfühlsamen Beratungssituation sollten die Patientinnen und Patienten wertneutral, kompetent und umfassend über den Schaden und Nutzen einer solchen Therapie informiert werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.6.2 Integrative Onkologie: Komplementärmedizin

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.34	Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom sollen im Rahmen der Komplementären Medizin nach der Querschnittleitlinie Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen, Langversion 2.0, 2024, AWMF-Registernummer: 032-055OL) behandelt werden. Für Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs sind folgende Themen aus der Querschnittleitlinie zu komplementärmedizinischen Therapien zur Verbesserung von Symptomen und Lebensqualität unter der Tumorthherapie von Interesse (alphabetische Reihenfolge, link zum Inhaltsverzeichnis): • Angst/ Ängstlichkeit • Anorexie/ Kachexie • Appetit • Dermatitis • Depressivität • Distress • Ejektionsfraktion • Ein- und Durchschlafstörungen • Entspannung • Erektile Dysfunktion (Brustkrebs beim Mann) • Fatigue • Hämatologische Toxizität • Hand-Fuß-Syndrom • Hepatotoxizität • Kognitive Beeinträchtigung • Lebensqualität • Lymphödem • Menopausale Symptome • Mukositis (Mukosa) • Nebenwirkungen der Androgendeprivation/ Androgensuppression (Brustkrebs beim Mann) • Neuropathie • Neutropenie • Ototoxizität • Schmerz • Schulterbeweglichkeit • Senkung der Komplikationsraten • Stimmung/ Affekt • Stress • Toxizität - chemotherapieassoziiert • Toxizität - radiotherapieassoziiert • Übelkeit & Erbrechen • Wohlbefinden • Wundheilung • Xerostomie • Zerebrale Ödeme
	Konsensbasiertes Statement

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

7 Spezielle Situationen bei Mammakarzinom

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

7.1 Fertilitätserhalt, Schwangerschaft nach Mammakarzinom, Mammakarzinom in Schwangerschaft und Stillzeit

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

7.1.1 Fertilitätserhalt

Nr.	Empfehlungen/Statements		
7.1	Mammakarzinompatientinnen im gebärfähigen Alter sollen eine Beratung über Fertilität und Fertilitätserhalt vor Therapiebeginn erhalten.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
7.2	Die GnRH-Analoga-Gabe vor Beginn der Chemotherapie kann bei allen Frauen mit Wunsch zum Erhalt der Ovarfunktion/Fertilität erwogen werden.		
	GoR: 0	LoE: 2	Quellen: [643] , [644] , [645] , [646]
7.3	Die Kryokonservierung von Eizellen oder Ovarialgewebe soll Frauen bei nicht abgeschlossener Familienplanung angeboten werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

7.1.2 Schwangerschaft nach Mammakarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements		
7.4	Von einer Schwangerschaft soll nach einer Mammakarzinomerkrankung nicht abgeraten werden. Dies gilt unabhängig vom Hormonrezeptorstatus.		
	GoR: A	LoE: 3	Quellen: [647] , [648]
7.5	Der Zeitpunkt der eintretenden Schwangerschaft nach einer Mammakarzinomerkrankung korreliert nicht mit einer schlechteren Prognose.		
	GoR: ST	LoE: 3	Quellen: [647] , [648] , [649]
7.6	Das individuelle Rezidivrisiko, das Alter und die individuelle Krankheits- und Lebenssituation sollen in die Beratung über eine nachfolgende Schwangerschaft mit einfließen.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
7.7	Je länger eine endokrine Therapie durchgeführt wird, desto besser ist die langfristige Prognose. Wenn eine Schwangerschaft vor Ende der geplanten endokrinen Therapiedauer gewünscht wird, dann sollte die endokrine Therapie nach Entbindung und Stillzeit fortgesetzt werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
7.8	Reproduktionsmedizinische Verfahren können nach einer Mammakarzinomerkrankung zum Erreichen einer Schwangerschaft eingesetzt werden.		
	GoR: 0	LoE: 3	Quellen: [650] , [651]
7.9	Die Patientin soll darüber aufgeklärt werden, dass die Erfolgsaussichten für eine intakte Schwangerschaft bzw. ein Kind bei autologer Eizellverwendung bei Mammakarzinompatientinnen geringer sind als bei Nicht-Karzinompatientinnen.		
	GoR: ST	LoE: 3	Quellen: [652] , [650]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

7.1.3 Mammakarzinom während der Schwangerschaft

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.10	Bei Schwangeren mit Verdacht auf Mammakarzinom sollte die Abklärungsdiagnostik sowie im Falle eines bestätigten Mammakarzinoms die Ausbreitungsdiagnostik möglichst nah an dem Vorgehen bei nicht-schwangeren Frauen ausgerichtet sein. Der Embryo bzw. Fetus soll hierbei weitestmöglich (und insbesondere im 1. Trimenon) vor einer Strahlenbelastung und einer Kontrastmittelexposition geschützt werden.
	GoR: B LoE: 3 Quellen: [135]
7.11	Die Behandlung (Systemtherapie, Operation, RT) von schwangeren Patientinnen mit Mammakarzinom soll so nah wie möglich an der Standardbehandlung, nicht-schwangerer Patientinnen vergleichbaren Alters mit Mammakarzinomen ausgerichtet sein.
	Konsensbasierte Empfehlung
7.12	Eine Standardchemotherapie mit Anthrazyklinen, Taxanen, Carboplatin kann im 2. und 3. Trimenon verabreicht werden.
	GoR: 0 LoE: 4 Quellen: [653] , [654] , [655] , [656] , [135]
7.13	Eine Anti-HER2-Therapie soll in der Schwangerschaft nicht verabreicht werden.
	GoR: A LoE: 4 Quellen: [657] , [658]
7.14	Eine endokrine Therapie soll in der Schwangerschaft nicht verabreicht werden.
	GoR: A LoE: 4 Quellen: [659]
7.15	Eine Therapie mit Checkpointinhibitoren soll in der Schwangerschaft nicht verabreicht werden.
	Konsensbasierte Empfehlung
7.16	Die operative Therapie des Mammakarzinoms sollte wie außerhalb der Schwangerschaft durchgeführt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

7.2 Mammakarzinom der älteren Patientin

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

7.2.1 Allgemein

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.17	Therapieentscheidungen bei älteren Patientinnen sollten ausgehend von der aktuellen Standardempfehlung das biologische Alter, Lebenserwartung, Patientenpräferenz und Nutzen-Risiko-Abwägung berücksichtigen.
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

7.2.2 Geriatrie

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.18	Bei Patientinnen, die älter als 75 Jahre sind, sollte ein geriatrisches 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.
	GoR: B LoE: 2 Quellen: [660] , [661] , [662] , [663] , [664] , [665]
7.19	Das geriatrische Assessment und Management sollte die empfohlenen und Therapie-relevanten geriatrischen Dimensionen (<i>Selbsthilfefähigkeit, Mobilität, kognitive Funktion inkl. Delir, Affekt, Ernährung und soziale Situation</i>) beinhalten, um die Therapieauswahl entsprechend anzupassen und supportive Maßnahmen einzuleiten. Weitere Dimensionen können ergänzt werden: Sensorik, Dysphagie, Sprache und Sprechen, Kontinenz, Schmerz, Schlaf, Sucht, Spiritualität, Komorbiditäten und Polypharmazie.
	Konsensbasierte Empfehlung
7.20	aus S3-Leitlinie Umfassendes Geriatrisches Assessment (Comprehensive Geriatric Assessment CGA) bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten Langversion 1.1, 2024. AWMF-Registernummer: 084-003. Bei älteren Patient*innen sollte ein geriatrisches Screening mittels G8-Fragebogen vorgenommen werden, um Patient*innen zu identifizieren, die von einem Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) vor Einleitung einer onkologischen Therapie profitieren.
	GoR: B LoE: ⊕⊕⊕⊕ - ⊕⊕⊕⊕ Quellen: [666] , [667] , [668]
7.21	aus S3-Leitlinie Umfassendes Geriatrisches Assessment (Comprehensive Geriatric Assessment CGA) bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten Langversion 1.1, 2024. AWMF-Registernummer: 084-003. Patient*innen ≥ 65 Jahre, die einen G8-Score ≤ 14 Punkten haben, geriatrische Patient*innen sowie alle Patient*innen ≥ 70 Jahre sollten ein Comprehensive Geriatric Assessment

Nr.	Empfehlungen/Statements		
	(CGA) vor Einleitung einer onkologischen Therapie erhalten, um das Risiko von Therapie-assoziiierter Toxizität CTCAE Grad 3 oder höher zu reduzieren.		
	GoR: B	LoE: ⊕⊕⊕⊕, ⊕⊕⊕⊕	Quellen: [666], [667], [669]
7.22	aus S3-Leitlinie <u>Umfassendes Geriatrisches Assessment (Comprehensive Geriatric Assessment CGA) bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten</u> Langversion 1.1, 2024. AWMF-Registernummer: 084-003. Ein Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) bei älteren Patient*innen in der Onkologie führt wahrscheinlich nicht zu einer Verzögerung der onkologischen Therapie.		
	GoR: B	LoE: ⊕⊕⊕⊕	Quellen: [666], [667]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

7.2.3 Lokale Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements		
7.23	Die operative Therapie der älteren Patientin unterscheidet sich nicht grundsätzlich von der der jüngeren Patientin.		
	Konsensbasiertes Statement		
7.24	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 Therapie-wahl sind die Medikamenten-assoziierten spezifischen Nebenwirkungen, insbesondere Thrombose/Embolie-Risiko (Tamoxifen) bzw. Knochenfrakturrisiko (Aromatasehemmer), zu beachten.		
	GoR: B	LoE: 2	Quellen: [670]
7.25	Bei Patientinnen mit ER- und PR-negativem Mammakarzinom: Wenn eine OP in Allgemein-anästhesie bei Gebrechlichkeit (u. a. Komorbidität und erhöhtes OP-Risiko) oder OP-Ab-lehnung nicht durchgeführt wird, können eine chirurgische Therapie in Lokalanästhesie, eine primäre Strahlentherapie oder eine rein palliativmedizinische Betreuung erwogen werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

7.2.4 Adjuvante endokrine Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.26	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.
	GoR: 0 LoE: 2 Quellen: [671], [672]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

7.2.5 Adjuvante Chemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.27	Eine Chemotherapie kann bei älteren Frauen > 70 Jahre mit einem signifikanten Rückgang der kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert sein.
	GoR: ST LoE: 2 Quellen: [673], [674]
7.28	Anthrazyklin- und/oder taxanbasierte Kombinations- oder Sequenz-Regime sollten bevorzugt werden. Ein erhöhtes Kardiotoxizitätsrisiko und MDS/AML Risiko bei Anthrazyklinen soll berücksichtigt werden.
	GoR: B LoE: 2 Quellen: [675], [676], [677], [678], [679], [680], [681], [682], [683]
7.29	Alleinige Monochemotherapien (z. B. Paclitaxel oder Capecitabin) sind weniger wirksam im Vergleich zu Standardkombinationstherapien.
	GoR: ST LoE: 2 Quellen: [678]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

7.3 Mammakarzinom des Mannes

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.30	Durch Information von insbesondere Hausärzten und Urologen über das individuelle Risiko für ein Mammakarzinom des Mannes, dessen Symptome, die durchzuführende Diagnostik und die leitliniengerechte Behandlung soll eine frühzeitige und zielgerichtete Diagnose und Behandlung des männlichen Mammakarzinoms gefördert werden. Ärzteblatt und Landesärzteblätter-Artikel anstreben, Information der Berufsverbände Gesundheitsinformation für Männer (klug entscheiden, www.gesundheitsinformation.de)
	Konsensbasierte Empfehlung

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.31	Die Basisdiagnostik soll bei Verdacht auf einen malignen Befund durch Anamnese, klinische Untersuchung, Mammographie sowie Ultraschalldiagnostik der Brust und der Lymphabflussregionen und eine histologische Sicherung erfolgen. Zum diagnostischen Einsatz der KM-MRT der Brust liegen keine ausreichende Daten vor. Konsensbasierte Empfehlung
7.32	Die weiterführende Diagnostik, Ausbreitungsdiagnostik bei Brust- und Axillabefunden sowie das Staging sollen entsprechend den Empfehlungen für Frauen erfolgen. Konsensbasierte Empfehlung
7.33	Die Operation hat die vollständige Tumorentfernung zum Ziel. Sie kann sowohl als lokale Tumorentfernung als auch als Mastektomie mit und ohne Erhalt der Brustwarze und Warzenhof durchgeführt werden. Konsensbasierte Empfehlung
7.34	Die Operation der Axilla soll entsprechend den Empfehlungen bei Frauen erfolgen. Konsensbasierte Empfehlung
7.35	Die adjuvante Strahlentherapie der Brust und der Lymphabflusswege soll entsprechend den Empfehlungen bei betroffenen Frauen erfolgen. Konsensbasierte Empfehlung
7.36	Die Indikation zur (neo-)adjuvanten Systemtherapie soll nach den gleichen Regeln wie bei Frauen erfolgen und die Tumorbilogie berücksichtigen. Konsensbasierte Empfehlung
7.37	Patienten mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom sollen eine adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen in der Regel über 5 Jahre erhalten. Bei Kontraindikationen für die Therapie mit Tamoxifen sollte eine endokrine Therapie mit Aromatasehemmstoff und Suppression der testikulären Funktion erfolgen. Für eine Behandlung über 5 Jahre hinaus liegen bei männlichen Patienten keine Daten vor. Bei hohem Risiko sollte zusätzlich analog zum weiblichen Mammakarzinom die endokrin-basierte Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor erfolgen. Konsensbasierte Empfehlung

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.38	Die Therapiekonzepte bei metastasierter Erkrankung von Männern sollen nach den gleichen Regeln wie bei erkrankten Frauen erfolgen. Insbesondere soll die medikamentöse Systemtherapie entsprechend den Empfehlungen für erkrankte Frauen erfolgen. Konsensbasierte Empfehlung
7.39	Die Teilnahme an Studien/Registern sollte Männern mit Brustkrebs angeboten und ermöglicht werden. Konsensbasierte Empfehlung
7.40	Eine genetische Beratung soll allen Männern mit Brustkrebs empfohlen werden. Konsensbasierte Empfehlung
7.41	Die Ausgestaltung der Nachsorge einschließlich der bildgebenden Diagnostik soll in Analogie zum Vorgehen bei betroffenen Frauen erfolgen. Konsensbasierte Empfehlung
7.42	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. Konsensbasierte Empfehlung
7.43	Für die medikamentöse knochengerichtete Therapie in der adjuvanten Situation existieren für Männer keine Daten bezüglich der Verbesserung des krankheitsspezifischen oder Gesamtüberlebens. Eine medikamentöse knochengerichtete Therapie zur Vermeidung von osteoporosetypischen Frakturen kann bei individuell erhöhtem Risiko empfohlen werden. Konsensbasierte Empfehlung
7.44	Eine Genexpressionsanalyse kann männlichen Patienten, analog zu den Empfehlungen bei erkrankten Frauen, zur Therapieentscheidung angeboten werden. Allerdings sollen die Patienten darüber aufgeklärt werden, dass die Testverfahren und die Grenzwerte bei Männern nicht validiert sind. Konsensbasierte Empfehlung
7.45	Die Behandlung von Patienten mit männlichem Brustkrebs soll in interdisziplinären zertifizierten Brustzentren erfolgen.

Nr.	Empfehlungen/Statements
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

7.4 Transgender und Brustkrebs

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.46	Transgender-Personen sind über Anzeichen und Symptome von Brustkrebs aufzuklären. Das Angebot einer humangenetischen Beratung richtet sich entsprechend der Kriterien für die Cis-Population (cis-geschlechtlich sind alle Personen, deren Geschlechtsidentität mit dem nach der Geburt bestimmten Geschlecht übereinstimmt).
	Konsensbasiertes Statement
7.47	Transgender-Frauen mit 5 oder mehr Jahren geschlechtsangleichender Hormontherapie soll die Teilnahme an Brustkrebs-Früherkennungsuntersuchungen angeboten werden.
	Konsensbasierte Empfehlung
7.48	Bei Transgender-Männern soll vor der Mastektomie eine altersentsprechende Früherkennung und die histologische Untersuchung des entfernten Brustgewebes durchgeführt werden.
	GoR: A LoE: 3 Quellen: [684] , [685] , [686]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

7.5 Brustrekonstruktion

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.49	Patientinnen mit Indikation zur prophylaktischen oder therapeutischen Mastektomie sollen zum frühestmöglichen Zeitpunkt in einem interdisziplinären Beratungsgespräch über alle Optionen der Brustrekonstruktion (Implantat-basierte Brustrekonstruktion, autologe Brustrekonstruktion) oder flache Brustwandrekonstruktion (aesthetic flat closure) aufgeklärt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung
7.50	Die Patientin soll darüber aufgeklärt werden, dass die Rekonstruktion der Brust, unabhängig von der gewählten Methode, mit erhöhten operativen Komplikationsrisiken im Vergleich zur alleinigen Mastektomie einhergeht.

Nr.	Empfehlungen/Statements		
	GoR: A	LoE: ⊕⊕⊕⊖ - ⊕⊕⊕⊖	Quellen: [687], [688], [689], [690], [691], [692], [693], [694], [695], [696], [697], [698]
7.51	Patientinnen sollten darüber aufgeklärt werden, dass die autologe Brustrekonstruktion der Implantat-basierten Brustrekonstruktion bezüglich der patientenberichteten Outcomeparameter (PROMs) Zufriedenheit mit der Rekonstruktion, Zufriedenheit mit der Brust und körperliches Wohlbefinden langfristig (>2 Jahre nach Brustrekonstruktion) überlegen zu sein scheint.		
	GoR: B	LoE: ⊕⊕⊕⊖ - ⊕⊕⊕⊖	Quellen: [699], [700], [701], [702], [703], [704], [705], [706], [707], [708], [709], [710], [711]
7.52	Der Wunsch der Patientin nach der Mastektomie eine flache Brustwandrekonstruktion (<i>aesthetic flat closure</i>) vornehmen zu lassen, soll im Rahmen der Beratung ermittelt, respektiert und nach Aufklärung über alle Behandlungsoptionen unterstützt werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
7.53	Die flache Rekonstruktion der Brustwand soll im Sinne einer ästhetischen Rekonstruktion der Brustwand (<i>aesthetic flat closure</i>) erfolgen.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
7.54	Das operative Verfahren der Implantat-basierten Brustrekonstruktion (einzeitig versus zweizeitig über Expander-Implantat-Sequenz) soll unter Berücksichtigung der onkologischen Situation, individueller Risikofaktoren und individueller Wünsche mit der Patientin besprochen werden.		
	GoR: A	LoE: ⊕⊕⊕⊖ - ⊕⊕⊕⊖	Quellen: [712], [713], [714], [715], [716], [717], [718], [719], [720], [721], [722], [723], [724], [725], [726], [727], [728], [729], [730], [731], [732], [733], [734], [735], [736]
7.55	Die Patientin soll darüber aufgeklärt werden, dass die Bestrahlung bei Implantat-basierter Brustrekonstruktion mit einer erhöhten kurz- und langfristigen Komplikationsrate (postoperative Komplikationen, Kapselfibrose, Implantatversagen) verbunden ist.		
	GoR: A	LoE: ⊕⊕⊕⊖ - ⊕⊕⊕⊖	Quellen: [737], [738], [739], [740], [741], [742], [743], [744], [745], [746], [747], [748], [749], [750], [751], [752], [753], [754], [755], [756], [757], [758], [759], [760], [761], [762], [763], [764], [765], [766], [767], [768], [769], [770], [771], [772], [773], [774], [775], [776]
7.56	Bei Bestrahlungsindikation kann bei Wunsch zur Brustrekonstruktion nach sorgfältiger Aufklärung eine Implantat-basierte Brustrekonstruktion zunächst als Platzhalter (u.a. zur Vermeidung bestrahlungsassoziierter Komplikationen auf eine spätere autologe Brustrekonstruktion) oder zur dauerhaften Brustrekonstruktion erfolgen.		

Nr.	Empfehlungen/Statements		
	Konsensbasierte Empfehlung		
7.57	Insbesondere bei Komplikationen der Implantat-basierten Brustrekonstruktion nach Bestrahlung soll die autologe Brustrekonstruktion gegenüber einer erneuten Implantat-basierten Rekonstruktion bevorzugt werden oder auf Wunsch der Patientin auf eine erneute Rekonstruktion der Brust verzichtet werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
7.58	Der Zeitpunkt der autologen Brustrekonstruktion (primäre Rekonstruktion, primär verzögerte Rekonstruktion über Expander-Implantat-Sequenz, sekundäre Rekonstruktion) soll unter Berücksichtigung der onkologischen Situation und der individuellen Wünsche mit der Patientin besprochen werden.		
	GoR: A	LoE: ⊕⊕⊕⊕ - ⊕⊕⊕⊕	Quellen: [777], [778], [779], [780], [781], [782], [783], [784], [785], [786], [787], [788], [789], [790], [791], [792], [793], [794], [795], [796], [797]
7.59	Die Patientin soll darüber aufgeklärt werden, dass die adjuvante Bestrahlung der autolog rekonstruierten Brust mit einem erhöhten Auftreten von Fettgewebsnekrosen und verminderten Werten der patientenberichteten Outcomeparameter (Zufriedenheit mit der rekonstruierten Brust, körperliche Gesundheit, seelische Gesundheit) assoziiert ist.		
	GoR: A	LoE: ⊕⊕⊕⊕ - ⊕⊕⊕⊕	Quellen: [798], [799], [800], [801], [802], [803], [804], [805], [806], [807], [808], [809], [810], [811], [812], [813], [814]

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

7.6 Spezielle Tumorentitäten

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

7.6.1 Metaplastisches Mammakarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.60	Beim high grade metaplastischen Mammakarzinom sollten adjuvante Therapiemassnahmen wie Radiotherapie und Chemotherapie entsprechend dem molekularen Subtyp durchgeführt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung
7.61	Beim high grade metaplastischen triple-negativen Mammakarzinom ist eine neoadjuvante Chemotherapie mit höheren Raten der lokalen Progression als beim konventionellen TNBC assoziiert. Vor allem im klinischen Stadium I sollte eine primäre Operation durchgeführt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

7.6.2 Phylloides tumor

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.62	Borderline Phylloides tumore sollten operativ mit histopathologisch freiem Rand (R0 = no ink on tumor) und maligne Phylloides tumore sollten mit einem minimalen histopathologischen Sicherheitsabstand von ≥ 2 mm entfernt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung
7.63	Beim malignen Phylloides tumor sollte eine adjuvante Strahlentherapie zur Senkung der Lokalrezidivrate vor allem in Fällen mit Hochrisikocharakteristika (z.B. Tumorgröße >5 cm, R1 etc.) durchgeführt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung
7.64	Bei Patientinnen mit malignem Phylloides tumoren sind die Effekte der adjuvanten Chemotherapie unklar.
	Konsensbasiertes Statement

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

7.6.3 Angiosarkom

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.65	aus S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome Version 1.1 - Juni 2022 AWMF-Registernummer: 032/044OL Die Diagnostik und Therapie eines primären Sarkoms der Brust soll durch bzw. in Abstimmung mit einem zertifizierten Sarkomzentrum oder assoziierten Kooperationspartner erfolgen.
	Konsensbasierte Empfehlung
7.66	Das postradiogene Angiosarkom sollte, wenn es nach Durchführung des Stagings solitär nachgewiesen ist mit einem pathologischen Sicherheitsabstand von 1-2 cm R0 reseziert werden. Dafür sollte ein weiterer Sicherheitsabstand von 3-4 cm geplant werden
	Konsensbasierte Empfehlung
7.67	Eine (neo)-adjuvante Radiotherapie beim postradiogenen Angiosarkom kann in Abhängigkeit zum Zeitintervall zur Vor-Radiotherapie und eingestrahlten Dosis zur Senkung der Lokalrezidivrate eingesetzt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung
7.68	Eine (neo)adjuvante Chemotherapie kann zur Senkung der (Lokal)rezidivrate bzw. für das Erreichen der Operabilität, als auch wahrscheinlichen Verbesserung der Prognose vor allem bei größeren postradiogenen Angiosarkomen nach einem Mammakarzinom durchgeführt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

7.6.4 Brustimplantat-assoziiertes anaplastisches großzelliges Lymphom (BIA-ALCL)

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.69	Bei Patientinnen mit Brustimplantat-assoziiertem anaplastischem großzelligem Lymphom (BIA-ALCL) sollte die Behandlung multidisziplinär besprochen und geplant werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

8 Qualitätsindikatoren

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

Tabelle 4: Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 1: Weiterbehandlung der im Screening detektierten Mammakarzinome in zertifizierten Brustkrebszentren		
Zähler Patientinnen des Nenners, die eine Behandlung in einem zertifizierten Brustkrebszentrum (DKG/DGS, NRW) erhalten Nenner Alle im Screening entdeckten Patientinnen mit histologisch gesichertem invasivem Mammakarzinom u/o DCIS	<u>3.10</u> Zur Sicherung einer bestmöglichen Behandlung soll die weiterführende Therapie von Mammakarzinom in zertifizierten Brustkrebszentren erfolgen. Die kontinuierliche Qualitätssicherung soll durch Kommunikation und Datenerfassung zwischen Screeningzentrum und zertifiziertem Brustkrebszentrum gesichert werden.	Qualitätsziel: Möglichst häufig Weiterbehandlung der im Screening detektierten Mammakarzinome u/o DCIS in einem zertifizierten Brustkrebszentrum Der QI kann mit Daten der Kooperationsgemeinschaft Mammographie ausgewertet werden
QI 2: Prätherapeutische histologische Sicherung (seit 2012, vormals: MamCa 1)		
Zähler Pat. des Nenners mit prätherapeutischer histologischer Diagnosesicherung durch Stanz- oder Vakuumbiopsie Nenner	<u>4.15</u> Die histologische Abklärung von Befunden soll durch Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie und in zu begründenden Ausnahmefällen durch offene Exzisionsbiopsie erfolgen.	Qualitätsziel: Möglichst viele Pat. mit prätherapeutischer histologischer Sicherung durch Stanz- oder Vakuumbiopsie bei Ersteingriff und Primärerkrankung invasives Mammakarzinom und/oder DCIS

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Alle Pat. mit Ersteingriff und Histologie „invasives Mammakarzinom oder DCIS“ als Primärerkrankung		
QI 3: Intraoperative Präparateradio-/sonographie (modifiziert 2025, vormals: MamCa 2)		
Zähler Operationen des Nenners mit intraoperativem Präparatröntgen oder intraoperativer Präparatsonographie Nenner Alle Operationen mit präoperativer Markierung gesteuert durch Mammographie oder Sonographie	<u>4.25</u> 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.	Qualitätsziel: Möglichst häufig intraoperative Präparatsonographie o. -radiographie nach präoperativer Markierung
QI 4: Axilläre Lymphknotenentfernung bei DCIS (seit 2012, vormals: MamCa 3)		
Zähler Pat. des Nenners mit axillärer Lymphknotenentnahme (primäre Axilladisektion oder SNB) Nenner	<u>4.31</u> Eine Axilladisektion soll beim DCIS nicht durchgeführt werden. Eine Sentinel-Node-Biopsie soll nur durchgeführt werden, wenn eine sekundäre	Qualitätsziel: Möglichst wenige Pat. mit primärer Axilladisektion oder Sentinel-Node-Biopsie (SNB) bei DCIS mit brusterhaltender Therapie

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Alle Pat. mit Histologie „DCIS“ und abgeschlossener operativer Therapie bei Primärerkrankung und brusterhaltender Therapie	Sentinel-Node-Biopsie aus technischen Gründen nicht möglich ist, z. B. bei Mastektomie.	Qualitätsziel <5%
QI 5: Endokrine Therapie als erste Therapieoption beim steroidrezeptorpositivem metastasierten Mammakarzinom (seit 2012, vormals: MamCa 11)		
Zähler Pat. des Nenners, die eine endokrin basierte Therapie im metastasierten Stadium als First-line-Therapie erhalten haben Nenner Alle Pat. mit steroid-rezeptorpositivem und HER2-negativem Mammakarzinom und Erstdiagnose einer Metastasierung	<u>5.31</u> Bei prämenopausalen Patientinnen soll die endokrin-basierte Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor unter Ausschaltung der Ovarialfunktion und in Abhängigkeit von der Vortherapie in Kombination mit einem Aromatasehemmer, Fulvestrant oder Tamoxifen (Tamoxifen nicht in Kombination mit Ribociclib) erfolgen. <u>5.34</u> Bei postmenopausalen Patientinnen soll die endokrin-basierte Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor in Abhängigkeit von der Vortherapie in Kombination mit einem Aromatasehemmer, Fulvestrant oder Tamoxifen (Tamoxifen nicht in Kombination mit Ribociclib) erfolgen.	Qualitätsziel: Möglichst häufig Durchführung einer endokrin basierten Therapie als First-Line-Therapie bei Pat mit Mammakarzinom, positivem Hormonrezeptorstatus, negativem HER2-Status und Erstdiagnose einer Metastasierung.
QI 6: Indikation zur Sentinel-Lymphknotenbiopsie (seit 2012, vormals: MamCa 4)		

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Zähler Pat. des Nenners mit alleiniger Sentinel-Node-Biopsie Nenner Alle Pat. mit Primärerkrankung eines invasiven Mammakarzinoms und negativem pN-Staging und ohne präoperative tumorspezifische Therapie	4.56 Das operative axilläre Staging soll mit Hilfe der Sentinellymphknoten-Exzision (SLNE) bei palpatologisch und bildmorphologisch unauffälligem Lymphknotenstatus erfolgen.	Qualitätsziel: Adäquater Anteil an Pat. mit alleiniger Sentinel-Node-Biopsie bei Lymphknoten-negativem (pN0) invasivem Mammakarzinom ohne präoperative tumorspezifische Therapie. Der Qualitätsindikator soll getrennt nach weiblichen und männlichen Patienten berechnet werden
QI 7: Therapie der axillären Lymphabflussgebiete bei pN1mi (unbesetzt 2025, vormalis MamCa 5)		
Zähler Nenner		
QI 8: Durchgeführte Strahlentherapie nach BET (seit 2012, vormalis: MamCa 6)		
Zähler Pat. des Nenners mit invasivem Karzinom und BET, die eine Radiatio der Brust erhalten haben Nenner Alle Pat. mit Primärerkrankung eines invasiven Mammakarzinoms und BET	4.94 Nach brusterhaltender Operation wegen eines invasiven Karzinoms soll eine Bestrahlung der betroffenen Brust durchgeführt werden. Bei Patientinnen mit eindeutig begrenzter Lebenserwartung (<10 Jahre) und einem kleinen (pT1), nodal-negativen (pN0), Hormon-rezeptorpositiven HER2-negativen Tumor mit endokriner adjuvanter Therapie, freie Schnittränder vorausgesetzt (alle Kriterien sollen erfüllt sein), kann unter	Qualitätsziel: Adäquate Rate an Bestrahlungen nach BET bei Pat. mit Ersterkrankung invasives Mammakarzinom.

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
	Inkaufnahme eines erhöhten Lokalrezidivrisikos nach individueller Beratung auf die Strahlentherapie verzichtet werden.	
QI 9: Endokrine Therapie bei rezeptorpositivem Befund (seit 2012, vormals: MamCa 7)		
Zähler Pat. des Nenners, die eine adjuvante endokrine Therapie erhalten haben. Nenner Alle Pat. mit Primärerkrankung eines Hormonrezeptor-positiven invasiven Mammakarzinoms.	<u>4.140</u> Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven invasiven Tumoren sollen eine endokrine Therapie erhalten.	Qualitätsziel: Möglichst häufig Durchführung einer endokrinen Therapie bei Hormonrezeptor-positiven Pat. mit Ersterkrankung eines invasiven Mammakarzinoms
QI 10: Trastuzumab-basierte Therapie über ein Jahr bei HER2-positivem Befund (modifiziert 2025, vormals: MamCa 8)		
Zähler Pat. des Nenners, die eine (neo-) adjuvante Trastuzumab-basierte Therapie über 1 Jahr erhalten haben Nenner Alle Pat. mit Primärerkrankung eines invasiven, HER2-positiven Mammakarzinoms	<u>4.157</u> Patientinnen mit HER2-positiven Mammakarzinomen (immunhistochemisch Score 3+ oder Score 2+ und ISH-positiv) mit einem Durchmesser >1 cm sollen eine Chemotherapie mit einer anti-HER2-gerichteten Therapie erhalten <u>4.162</u>	Qualitätsziel: Möglichst häufig Trastuzumab-basierte Therapie über 1 Jahr bei HER2-positiven Pat. mit Ersterkrankung invasives Mammakarzinom ≥ pT1c

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
(immunhistochemisch Score 3+ oder 2+ und ISH positiv), $\geq$ pT1c	Patientinnen mit HER2-positiven Mammakarzinomen (immunhistochemisch Score 3+ oder 2+ und ISH-positiv) und histopathologischer Komplettremission sollen weiterhin Trastuzumab erhalten, bis eine Gesamtdauer von einem Jahr erreicht ist. Bei initial klinisch oder pathohistologisch nachgewiesenem ipsilateralen axillären Lymphknotenbefall, kann diese Therapie mit Pertuzumab über die Gesamtdauer von einem Jahr kombiniert werden.	
QI 11: R0-Resektion bei invasivem Mammakarzinom (neu 2025)		
Zähler Pat. des Nenners mit R0-Resektion als endgültigem Ergebnis Nenner Alle Pat. mit invasivem Mammakarzinom und Tumorsektion	<u>4.46</u> Ziel der operativen Therapie ist die Tumorentfernung im Gesunden. Die Überlebensraten nach einer brusterhaltenden Therapie (BET) mit nachfolgender Radiotherapie der gesamten Brust sind denen nach einer Mastektomie mindestens äquivalent.	Qualitätsziel: Möglichst häufig soll die Resektion im Gesunden erfolgen
QI 12: Immunhistochemischer Befund des Östrogen- u. Progesteronrezeptorstatus (neu 2025)		
Zähler	<u>4.72</u>	Qualitätsziel:

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Pat. des Nenners mit immunhistochemisch bestimmtem Befund des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus mit Angabe des Prozentsatzes an positiven Tumorzellkernen und Angabe der durchschnittlichen Farbintensität Nenner Alle Pat. mit DCIS u./o. invasivem Mammakarzinom, mit Biopsie u./o. Tumoresektion und Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus (ER/PR)	Die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus (ER/PR) soll immunhistochemisch erfolgen. Es soll jeweils der Prozentsatz positiver Tumorzellkerne und die durchschnittliche Färbintensität angegeben werden. Die Bewertung als ER- bzw. PR-positiv erfordert mindestens 1 % positive Tumorzellkerne. Tumoren mit 1 bis 10% positiven Tumorzellkernen sind als gering positiv einzuordnen.	Möglichst bei allen Bestimmungen des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus (ER/PR) soll der Prozentsatz an positiven Tumorzellkernen und der durchschnittlichen Farbintensität angegeben sein.
QI 13: Immunhistochemischer Score des HER2-Status (neu 2025)		
Zähler Pat. des Nenners mit Angabe des immunhistochemischen Scores und der den Score-definierenden Prozentsatzes positiver Tumorzellen (entsprechend ASCO/CAP-Empfehlungen) Nenner Alle Pat. mit invasivem Mammakarzinom und Biopsie u./o. Tumoresektion und immunhistochemischer Bestimmung des HER2-Status	<u>4.73</u> Bei immunhistochemischer Bestimmung des HER2-Status soll der immunhistochemische Score und der den Score-definierende Prozentsatz positiver Tumorzellen entsprechend den ASCO/CAP-Empfehlungen angegeben werden: Score 0, Score 1+, Score 2+ oder Score 3+. Bei einem immunhistochemischen Score 2+ soll zur Festlegung des HER2-Status eine In-situ-Hybridisierung ergänzt werden. Deren Auswertung soll den ASCO/CAP-Empfehlungen folgen.	Qualitätsziel: Bei möglichst vielen Bestimmungen des HER2-Status soll der immunhistochemische Score und der den Score-definierende Prozentsatz positiver Tumorzellen, entsprechend den ASCO/CAP-Empfehlungen angegeben werden: Score 0, Score 1+, Score 2+ oder Score 3+.

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 14: Bestrahlung der regionalen Lymphabflussgebiete bei ≥ 4 befallenen axillären Lymphknoten (neu 2025)		
Zähler Pat. des Nenners mit Bestrahlung der regionalen Lymphabflussgebiete Nenner Alle Pat. mit invasivem Mammakarzinom und Tumoresektion und Nachweis von ≥ 4 befallenen axillären Lymphknoten	<u>4.113</u> Bei Nachweis von 4 und mehr befallenen axillären Lymphknoten soll eine Bestrahlung der regionalen Lymphabflussgebiete durchgeführt werden.	Qualitätsziel: Bei möglichst vielen Pat. mit Nachweis von 4 und mehr befallenen axillären Lymphknoten soll eine Bestrahlung der regionalen Lymphabflussgebiete durchgeführt werden.
QI 15: Trastuzumab-Emtansin bei nicht erreichter Komplettremission (neu 2025)		
Zähler Pat. des Nenners mit 14 Zyklen Trastuzumab-Emtansin als postneoadjuvanter Therapie Nenner Alle Pat. mit HER2-positiven Mammakarzinomen (immunhistochemisch Score 3+ oder 2+ und ISH-positiv) nach einem Anthrazyklin- oder Taxan-basierten Chemotherapieschema in Kombination mit anti-HER2 gerichteter Therapie und nicht erreichter histologischer Komplettremission (non-pCR).	<u>4.165</u> Patientinnen mit HER2-positiven Mammakarzinomen (immunhistochemisch Score 3+ oder 2+ und ISH-positiv) und nicht erreichter histologischer Komplettremission (non-pCR) nach einem Anthrazyklin- oder Taxan-basierten Chemotherapieschema in Kombination mit anti-HER2 gerichteter Therapie sollen als postneoadjuvante Therapie 14 Zyklen Trastuzumab-Emtansin erhalten.	Qualitätsziel: Möglichst viele Pat. mit HER2-positiven Mammakarzinomen (immunhistochemisch Score 3+ oder 2+ und ISH-positiv) und nicht erreichter histologischer Komplettremission (non-pCR) nach einem Anthrazyklin- oder Taxan-basierten Chemotherapieschema in Kombination mit anti-HER2 gerichteter Therapie sollen als postneoadjuvante Therapie 14 Zyklen Trastuzumab-Emtansin erhalten.
QI 16: Erfassung der möglichen erblichen Belastung mittels Checkliste (neu 2025)		

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Zähler Pat. des Nenners mit Erfassung der möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs mittels der Checkliste* Nenner Alle Pat. mit Erstdiagnose eines DCIS u./o. invasiven Mammakarzinoms und alle Pat. mit einem neu aufgetretenen Rezidiv u./o. neu aufgetretenen Fernmetastase(n)	<u>3.42</u> Bei Patientinnen und Patienten mit DCIS u/o invasivem Mammakarzinom soll die Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs angewendet werden.	Qualitätsziel: Bei möglichst vielen Patientinnen und Patienten mit DCIS u./o. einem invasiven Mammakarzinom soll zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs die Checkliste* angewendet werden *Checkliste, siehe hier: https://www.krebsgesellschaft.de/unsere-themen/zertifizierung/erhebungsboegen-und-dokumente
QI 17: Prätherapeutische Tumorkonferenz (neu 2025)		
Zähler Pat. des Nenners, die prätherapeutisch in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt wurden Nenner Alle Pat. mit Erstdiagnose eines DCIS u/o invasiven Mammakarzinoms und alle Pat. mit einem neu aufgetretenen Rezidiv u./o. neu aufgetretenen Fernmetastasen	<u>3.43</u> Patientinnen und Patienten mit DCIS u/o invasivem Mammakarzinom sollen in einer prätherapeutischen und in einer postoperativen interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.	Qualitätsziel: Möglichst alle Pat. mit DCIS u/o invasivem Mammakarzinom sollen prätherapeutisch in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.
QI 18: Postoperative Tumorkonferenz (neu 2025)		

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Zähler Pat. des Nenners, die postoperativ in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt wurden Nenner Alle Pat. mit Erstdiagnose eines DCIS u/o invasiven Mammakarzinoms und Operation (BET u/o Mastektomie)	3.43 Patientinnen und Patienten mit DCIS u/o invasivem Mammakarzinom sollen in einer prätherapeutischen und in einer postoperativen interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.	Qualitätsziel: Möglichst alle operativ versorgten (BET u/o Mastektomie) Pat. mit DCIS u/o invasivem Mammakarzinom sollen postoperativ in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden

9 Forschungsfragen

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

Tabelle 5: Allgemeines (Kapitel 3.1)

Fragestellung	Population	Intervention	Comparison	Outcome
Kann durch den Einsatz von evidenzbasierten Entscheidungshilfen die Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie zusätzlich zur Antihormontherapie bei Brustkrebspatientinnen unterstützt werden?	Brustkrebspatientin mit Indikation zur Antihormontherapie und Chemotherapie (risikobasiert)	Entscheidungshilfe	keine Entscheidungshilfe	Patientinnenzufriedenheit mit Entscheidung, Lebensqualität,

Tabelle 6: Brustkrebsfrüherkennung (Kapitel 3.2)

Fragestellung	Population	Intervention	Comparison	Outcome
Erprobung/Einführung von Tomosynthese im hohen bis sehr hohen Dichtebereich	Screening-Population mit normalem bis moderatem Risiko	Tomosynthese (statt DM)	RCT oder kontrollierte Kohorten-Studien	Machbarkeit, Detektionsrate, Abklärungsrate Rate u. Stadienverteilung von Intervall- u. Folgerunden-Ca Kosten-Nutzen

Fragestellung	Population	Intervention	Comparison	Outcome
Erprobung von KI zur Reduktion von Arbeitslast und zur Optimierung der Befundung	Screening-Population mit normalem bis moderatem Risiko	Einsatz von KI: Verschiedene Befundungs-Szenarien	Vergleich mit/ohne KI (RCT oder kontrollierte Kohorten-Studien)	Machbarkeit, Detektionsrate, Abklärungsrate Programm-Sensitivität, Spezifität Kosten-Nutzen
Optimierung der Risiko-Stratifizierung mit retro- und prospektiven Studien	Screening-Population mit normalem bis moderatem Risiko	retrospektive Studien zur Optimierung der Stratifizierung	Mammogr.Dichte, CAD-Muster-Erkennung, Alter, (polygenic risk score; lifestyle-Faktoren wo verfügbar)	Isolation der Frauen, die am meisten von ergänz. Maßnahmen profitieren
Studien zu risiko-stratifiziertem Einsatz v. Sono, MRT, KM-Mammo bei selektiert hohem Risiko	Ergänz. Einsatz bei risikostrat. höchstem Risiko (ca. 3-5% d. Screening-Population)	Vergleich Ergebnisse mit/ohne unterschiedl. Bildgebungsmethoden	Optimal RCT oder kontrollierte Kohorten-Studien im Screening, konzentriert nur auf oberen Risikobereich	Machbarkeit Mehrdetektion Zusätzliche Klärungen (bildgebend, biop-tisch..) Akzeptanz Outcome

Fragestellung	Population	Intervention	Comparison	Outcome
Standardisierung von automatisierten Dichte-Messungen aus dem Mammogram				
Untersuchungen zur verbesserten Risikostratifizierung im Mammographie-Screening; Integration von Musteranalysen aus dem Mammogramm, von CAD-Information aus dem Mammogram; Kombination mit Alter, anamnestischen Risikofaktoren Lifestyle-Faktoren, polygenic risk score				
Untersuchungen zu optimalen Untersuchungsalgorithmen bei intermediärem Risiko (LZ-Risiko 15-29%)				
Erprobung/Einführung von Tomosynthese im hohen bis sehr hohen Dichtebereich (obere 10-20% der Dichtewerte)				
Erprobung von KI zur Reduktion der Arbeitslast und Optimierung der Screeningbefundung (Einsatz als Zweit- oder Drittbefunder)				
Analyse der Möglichkeiten von Sonographie und MRT im sehr hohen Dichtebereich bzw. bei geeigneter Risiko-Konstellation				

Tabelle 7: Diagnostik bei der Abklärung auffälliger Befunde sowie prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik bei gesichertem Mammakarzinom (Kapitel 4.1)

Fragestellung	Population	Intervention	Comparison	Outcome
Prospektiver Vergleich von KM-Mammographie versus MRT präoperativ bei Frauen > 45 mit Mammacarcinom	Frauen mit gesichertem Mammakarzinom und Indikation für KM-MRT;	KM-Mammographie versus KM-MRT	ipsilateral, kontralateral, Wartezeit	Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV Therapieänderung durch die Methode
Wie verändert der Einsatz des PET-CT zum Staging im Vergleich zum CT-Thorax-Abdomen-Becken + Knochenszintigramm die Therapieentscheidung?	Primäres MaCa	PET-CT vs. CT-Thorax-Abdomen-Becken + Knochenszintigramm	Behandlung des MaCa abhängig von der Bildgebung (M0 vs M1)	Therapieänderung abhängig durch die Bildgebung
Wie verändert der Einsatz der präoperativen MRT beim DCIS die Operationsplanung?	Primäres DCIS	Mamma MRT	Keine präoperative MRT oder alleinige konventionelle Bildgebung (z. B. Mammographie ± Ultraschall).	Re-operationsrate, Detektion zusätzlicher Läsionen, Ausmaß der Operation (BET vs. Mastektomie).
Diagnostischer wert der KM-Mammographie versus KM-MRT zur Klärung von auffälligen Bildgebungs - und klinischen Befunden Frauen mit Fragestellungen, die nicht durch perkutane Biopsie lösbar sind	Befund Kategorie 0-4 nicht durch sonogr. Stanzbiopsie oder stereotaktische Vakuumbiopsie lösbar ist	Intervention KM-Mammographie versus KM-MRT	ipsilateral, kontralateral	Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV

Tabelle 8: Operative Therapie des invasiven Karzinoms (Kapitel 4.4.)

Fragestellung	Population	Intervention	Comparison	Outcome
Ist die alleinige Sentinel-Lymphknotenexzision (SLNE) gegenüber der Targeted axillary dissection und der Axilladisektion bei Patientinnen mit initialem Nodalbefall, die unter primär systemischer Therapie zum klinisch unauffälligen Nodalstatus konvertieren (cN+ → ycN0), gleichwertig?	Mammakarzinom, nicht metastasiert, cN+ → ycN0	SLNE nach primär systemischer Therapie	SLNE vs. TAD / ALND	iDFS, Axilläre Rezidivrate, Gesamtüberleben
Ist die Targeted axillary dissection (TAD) gegenüber der Axilladisektion bei Patientinnen mit initialem Nodalbefall, die unter primär systemischer Therapie zum klinisch unauffälligen Nodalstatus konvertieren (cN+ → ycN0), gleichwertig?	Mammakarzinom, nicht metastasiert, cN+ → ycN0	TAD nach primär systemischer Therapie	TAD vs. ALND	iDFS, Axilläre Rezidivrate, Gesamtüberleben
Ist der Verzicht auf axilläres operatives Staging bei allen Patientinnen mit unauffälligem Nodalstatus (cN0) nach der primär systemischer Therapie onkologisch sicher?	Mammakarzinom, nicht metastasiert, initial cN0	Verzicht auf SLNE nach primär systemischer Therapie	SLNE vs. keine SLNE	iDFS, Axilläre Rezidivrate, Gesamtüberleben

Tabelle 9: Pathologie (Kapitel 4.5)

Fragestellung	Population	Intervention	Comparison	Outcome
Lässt sich bei Non-Respondern unter neoadjuvanter systemischer Therapie durch eine frühzeitiges molekulares Profiling mit konsekutiver zielgerichteter Therapie das Outcome verbessern?	Non-Responder neoadjuvante systemische Therapie	Frühzeitiges molekulares Profiling (Tumor und/oder Liquid Biopsy) mit zielgerichteter Therapie	Postneoadjuvante Standardtherapie	Distant disease free survival

Tabelle 10: Pathologie (Kapitel 4.5) Teil 2

Fragestellung	Population	Intervention	Comparison	Outcome
Prognostische und/oder prädiktive Relevanz von Genexpressionstest in der prätherapeutischen Situation	HR+, HER2 (klassisch)-, geplante Induktionstherapie mit Letrozol	Durchführung Genexpressionstest	Risikogruppen vergleichen hinsichtlich Ki-67 Abfall und Langzeitprognose	Vorhersage endokrines Ansprechen

Tabelle 11: Adjuvante Strahlentherapie (Kapitel 4.6)

Fragestellung	Population	Intervention	Comparison	Outcome
Was ist der Stellenwert einer Radiotherapie der lokoregionären Radiotherapie bei Patientinnen mit ypN0-Stadium nach neoadjuvanter Therapie? – Ergebnisse der NSABP B51-Studie nach Publikation berücksichtigen	Pat. mit cT1-3 cN1-Mammakarzinom, die eine neoadjuvante Therapie erhalten und hierauf ein ypN0-Stadium vorweisen	Radiotherapie der Mamma bzw. Thoraxwand und Lymphabflusswege	Mastektomie: keine Radiotherapie Brusterhalt: Radiotherapie der Brust ohne Lymphabflusswege	Gesamt-überleben Krankheits-freies Überleben Lokoregionäre Rezidivrate
Was ist der Stellenwert der moderat hypofraktionierte Radiotherapie der Lymphabflusswege? Ergebnisse der Skagen und HypoG-01-Studie berücksichtigen wenn publiziert	Pat. mit nodal positivem Mammakarzinom oder nodal negativem Mammakarzinom mit Hochrisiko-Kriterien	Moderat hypofraktionierte Radiotherapie der Mamma/Thoraxwand und Lymphabflusswege	Konventionell fraktionierte Radiotherapie der Mamma/Thoraxwand und Lymphabflusswege	Lymphödem-rate Plexopathie-risiko Gesamt-überleben Krankheits-freies Überleben Lokoregionäre Rezidivrate

Tabelle 12: Systemische Therapie metastasiertes Mammakarzinom (Kapitel 5.1)

Fragestellung	Population	Intervention	Comparison	Outcome
Gibt es bei Patientinnen mit HR-positivem / HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom Unterschiede im Gesamtüberleben, wenn bei stabiler Erkrankungssituation nach 2 Jahren unter einer endokrin-basierten Therapie mit CDK4/6-Inhibitor dieser beendet wird und lediglich endokrin weiterbehandelt wird?	HR-positives / HER2-negatives fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom	Beendigung CDK4/6-Inhibitor bei stabiler Erkrankung nach 2 Jahren und endokrine Weiterbehandlung	Endokrin-basierte Therapie mit CDK4/6-Inhibitor	Gesamtüberleben

Tabelle 13: Spezifische Metastasenlokalisation (Kapitel 5.4.9)

Fragestellung	Population	Intervention	Comparison	Outcome
Was ist die optimale Therapie bei isoliertem zerebralem Progress eines HER2-positiven Mammakarzinoms?	Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom mit isoliertem zerebralem Progress unter systemischer Therapie	Lokaltherapie + Beibehaltung der Systemtherapie	Umstellung der Systemtherapie	PFS, OS, QoL
Welche Therapie ist bei Oligometastasierung in Abhängigkeit des biologischen Subtyps und der Metastasierungslokalisation die optimale Therapie	Patientinnen mit einem oligometastasierten Mammakarzinom in Abhängigkeit von biolog. Subtyp und Metastasierungslokalisation	Lokaltherapie (lokale Bestrahlung, lokale Chemotherapie, Hyperthermie etc.)	Systemtherapie	PFS, OS, Symptomkontrolle, QoL

Tabelle 14: Nachsorge (Kapitel 6.3)

Fragestellung	Population	Intervention	Comparison	Outcome
Welche Empfehlungen können für die bildgebenden Diagnostik für eine risikoadjustierte Nachsorge gegeben werden, auch unter dem Gesichtspunkt indirekter Evidenz (z.B. QaMaDi Ergebnisse)?				

Tabelle 15: Metaplastisches Mammakarzinom (Kapitel 7.6.1)

Fragestellung	Population	Intervention	Comparison	Outcome
Ist beim klassischen high grade metaplastischen Mammakarzinom eine adjuvante Chemotherapie mit Verbesserung des iDFS assoziiert?	Brustkrebspatientinnen mit klassischem high grade metaplastischem Mammakarzinom	Adjuvante Chemotherapie	Keine adjuvante Chemotherapie	iDFS
Ist beim klassischen „high grade“ metaplastischen Mammakarzinom eine neoadjuvante Chemotherapie mit höheren Raten der lokalen Progression (verglichen mit anderen histologischen Subtypen) assoziiert?	Brustkrebspatientinnen mit klassischem „high grade“ metaplastischem Mammakarzinom	Neoadjuvante Chemotherapie	Andere histologische Subtypen	Lokale Progression
iDFS: invasive krankheitsfreie Überlebenszeit (Invasive Disease-Free Survival)				

Tabelle 16: Borderline und maligner Phylloides tumor (Kapitel 7.6.2)

Fragestellung	Population	Intervention	Comparison	Outcome
Ist ein minimaler Sicherheitsabstand beim Borderline und malignem Phylloides tumor über 1 mm mit geringeren Raten des Lokalrezidivs assoziiert?	Brustkrebspatientinnen mit Borderline oder malignem Phylloides tumor	Resektion mit Sicherheitsabstand >1 mm	Resektion mit Sicherheitsabstand ≤1 mm	Lokalrezidivrate
Ist ein minimaler Sicherheitsabstand beim Borderline und malignem Phylloides tumor über 1 mm mit einer besseren Prognose (DFS, iDFS, OS) assoziiert?	Brustkrebspatientinnen mit Borderline oder malignem Phylloides tumor	Resektion mit Sicherheitsabstand >1 mm	Resektion mit Sicherheitsabstand ≤1 mm	DFS (Disease-Free Survival), iDFS, OS
Ist eine weitere Erweiterung der Sicherheitsabstände auf >1 cm mit einer weiteren Senkung des Lokalrezidivrisikos assoziiert?	Brustkrebspatientinnen mit Borderline oder malignem Phylloides tumor	Resektion mit Sicherheitsabstand >1 cm	Resektion mit Sicherheitsabstand ≤1 cm	Lokalrezidivrisiko
Senkt eine adjuvante Radiotherapie bei malignen Phylloides Tumoren die Rate der Lokalrezidive (in Abhängigkeit von Operationsmodus, Alter und/oder Tumorgroße ≤5cm vs. >5 cm)?	Brustkrebspatientinnen mit malignem Phylloides tumor	Adjuvante Radiotherapie	Keine adjuvante Radiotherapie	Lokalrezidivrate (in Abhängigkeit von Operationsmodus, Alter und Tumorgroße [Subgruppenanalysen])
Hat eine adjuvante Radiotherapie bei Borderline Phylloides Tumoren einen Einfluss auf das LRFS, iDFS und/oder OS?	Brustkrebspatientinnen mit Borderline Phylloides tumor	Adjuvante Radiotherapie	Keine adjuvante Radiotherapie	LRFS, iDFS, OS
Verbessert die adjuvante Chemotherapie die Prognose beim malignen Phylloides tumor (LRFS, iDFS, dDFS, OS)?	Brustkrebspatientinnen mit malignem Phylloides tumor	Adjuvante Chemotherapie	Keine adjuvante Chemotherapie	LRFS, iDFS, dDFS (distant Disease-Free Survival), OS
Erläuterungen zu den Abkürzungen: LRFS: Lokoregionale rezidivfreie Überlebenszeit (Local Recurrence-Free Survival); iDFS: invasive krankheitsfreie Überlebenszeit (Invasive Disease-Free Survival); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); DFS: Krankheitsfreie Überlebenszeit (Disease-Free Survival); dDFS: Fernmetastasenfreie Überlebenszeit (distant Disease-Free Survival)				

Tabelle 17: Angiosarkom (Kapitel 7.6.3)

Fragestellung	Population	Intervention	Comparison	Outcome
Ist ein Sicherheitsabstand >1 cm (vs. ≤1 cm) bei der Resektion des postradiogenen Angiosarkoms mit einer Verbesserung des LRFS, iDFS, OS assoziiert?	Brustkrebspatientinnen mit postradiogenem Angiosarkom	Resektion mit Sicherheitsabstand >1 cm	Resektion mit Sicherheitsabstand ≤1 cm	LRFS (lokoregionale rezidivfreie Überlebenszeit), iDFS (infiltrationsfreie Überlebenszeit), OS (Gesamtüberleben)
Ist eine Erweiterung der Sicherheitsabstände >1 cm hinaus oder die Resektion des kompletten bestrahlten Areal mit einer weiteren Verbesserung des LRFS, iDFS, OS assoziiert?	Brustkrebspatientinnen mit postradiogenem Angiosarkom	Resektion mit erweiterten Sicherheitsabständen (>1 cm)	Resektion des kompletten bestrahlten Areal	LRFS, iDFS, OS
Ist eine postoperative Radiotherapie beim postradiogenen Angiosarkom mit einer Verbesserung des LRFS, iDFS, OS assoziiert?	Brustkrebspatientinnen mit postradiogenem Angiosarkom	Postoperative Radiotherapie	Keine postoperative Radiotherapie	LRFS, iDFS, OS
Ist eine neoadjuvante Chemotherapie bzw. trimodale Therapie beim großen und/oder inoperablen Radiotherapie-induzierten Angiosarkom mit einer Verbesserung des LRFS, iDFS, OS assoziiert?	Brustkrebspatientinnen mit großem und/oder inoperablen radiotherapie-induziertem Angiosarkom	Neoadjuvante Chemotherapie bzw. trimodale Therapie	Keine neoadjuvante Chemotherapie bzw. trimodale Therapie	LRFS, iDFS, OS
Erläuterungen zu den Abkürzungen: LRFS: Lokoregionale rezidivfreie Überlebenszeit (Local Recurrence-Free Survival); iDFS: invasive krankheitsfreie Überlebenszeit (Invasive Disease-Free Survival); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)				

Tabelle 18: Brustrekonstruktion (Kapitel 11)

Fragestellung	Popula- tion	Intervention	Comparison	Outcome
Bei mastektomierten Patientinnen und geplanter Radiatio: Haben Patientinnen mit immediate autologer Brustrekonstruktion und nachfolgender Radiatio ein gleichwertiges, überlegenes oder unterlegenes „Outcome“ im Vergleich zu Patientinnen mit initialem Wiederaufbau mit Implantat und immediate-delayed autologer Brustrekonstruktion im Intervall nach Abschluss der Radiatio?	Mastekto- mierte Pa- tientinnen mit ge- planter Radiatio	<i>Immediate</i> autologe Brustrekon- struktion	Initialer Wiederaufbau mit Implantat und <i>immediate- delayed</i> autologe Brustre- konstruktion im Intervall nach Abschluss der Radia- tio	Siehe unten
Bei Patientinnen mit präpectoraler Implantatrekonstruktion: Sind ADMs (azelluläre dermale Matrices) im Vergleich zu synthetischen Netzen (resorbierbar vs. nicht resorbierbar) oder dem Verzicht auf gewebeverstärkende Materialien im Hinblick auf „Outcomes“ gleichwertig, unter- oder überlegen?	Patientin- nen mit präpec- toraler Im- plantatre- konstruk- tion	Dreiarmige Studie: Verwendung von ADMs (azelluläre dermale Matrices) versus Verwendung von synthetischen Netzen (re- sorbierbar vs. nicht resorbierbar) versus Verzicht auf gewebeverstärkende Materia- lien		Siehe unten
Outcomegruppen • Outcomegruppe 1: • Komplikationen • Rekonstruktionsverlust • Re-OP • Hospitalisierung • Outcomegruppe 2: • Lebensqualität (wie genau wird diese definiert?) • Skalen: BREAST-Q, EORTC BR23, etc.				

Fragestellung	Popula- tion	Intervention	Comparison	Outcome
• Outcomegruppe 3: • Onkologische Outcomes (LR, OS) • Aussagekraft der Bildgebung in der Vor-/Nachsorge? (relevant für Lipotransfer PICO, s.u.) • Zeitbezug für alle Outcomes: 1 Monat, 1 Jahr, 2 Jahre, 10 Jahre?				

!

10 Anhänge

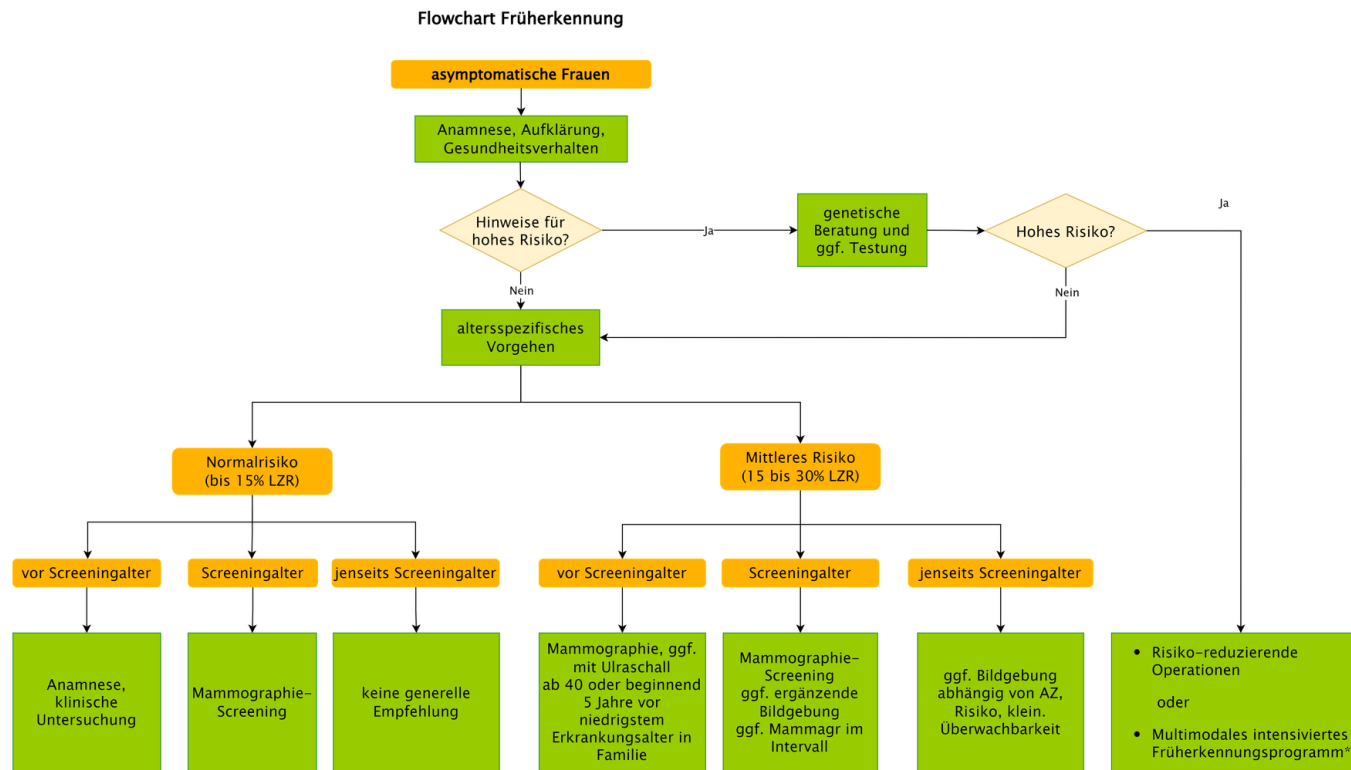
Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

10.1 Algorithmen

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

10.1.1 Brustkrebs-Früherkennung bei asymptomatischen Frauen

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.



Legende: LZR = Lebenszeitrisiko

* in Zentren des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (DK-FBREK)

Abbildung 2: Brustkrebs-Früherkennung bei asymptomatischen Frauen

10.1.2 Abklärung von Symptomen und Befunden

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

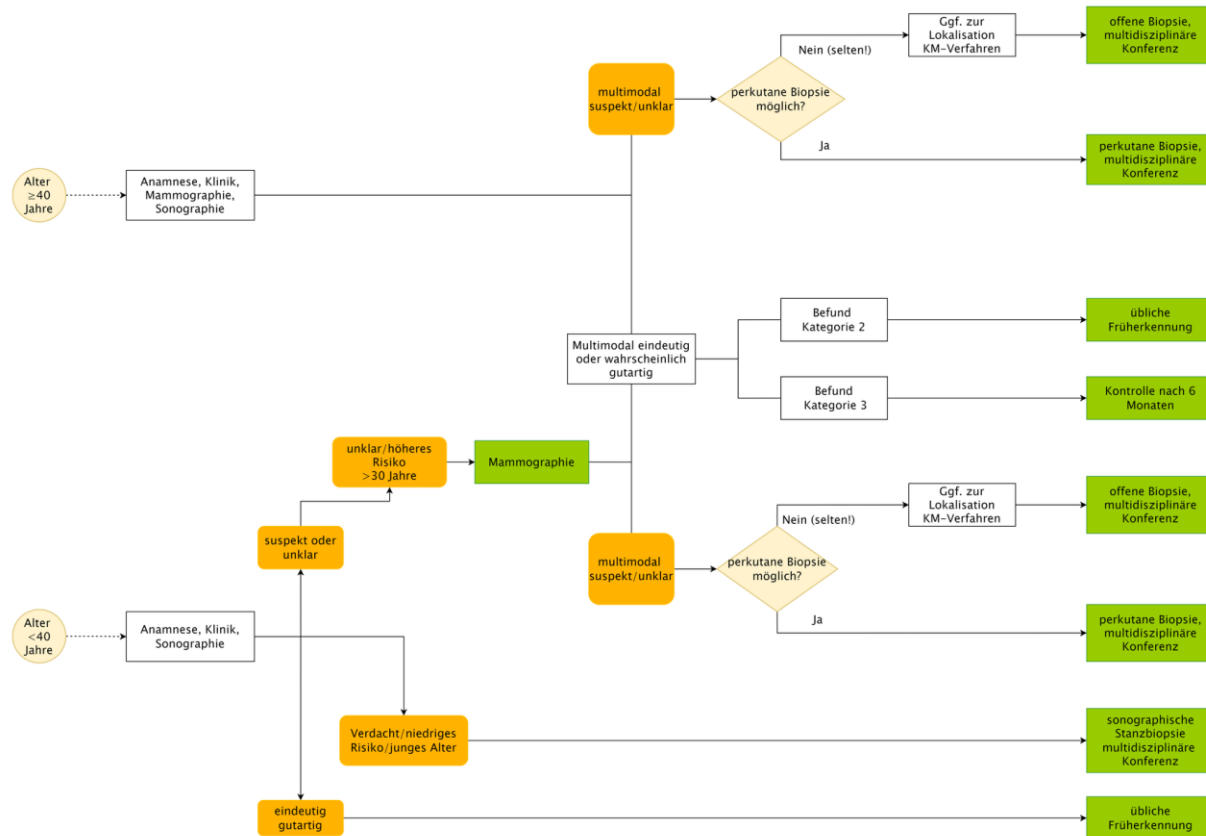


Abbildung 3: Algorithmus bei Symptomen und Befunden (Frau und Mann)

10.1.3 DCIS

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

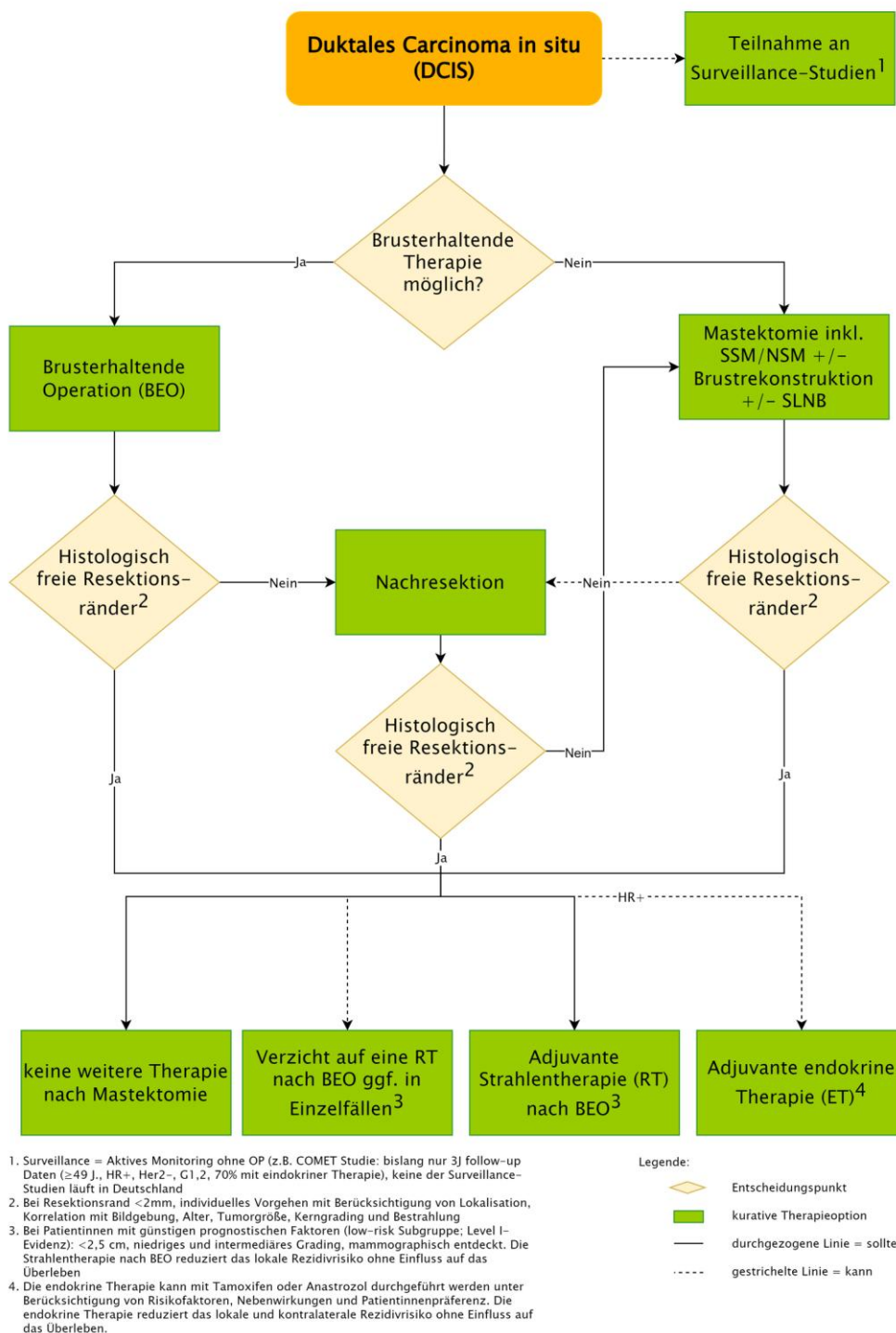


Abbildung 4: DCIS

10.2 Supplement Pathomorphologische Untersuchung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

10.2.1 Einleitung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

10.2.2 Allgemeine Patientendaten, Vorbefunde, anamnestische Angaben

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

10.2.3 Makroskopische Bearbeitung der Gewebeproben

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

10.2.3.1 Perkutane Nadelbiopsien

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

10.2.3.2 Exzisionsbiopsie, Lumpektomie, Segment- und Quadrantenresektat

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

10.2.3.3 Mastektomiepräparate

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

10.2.3.4 Lymphknoten

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

10.2.4 Dokumentation der makroskopischen und mikroskopischen Befunde

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

10.2.4.1 Histologische Klassifikation

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

Tabelle 19: Die aktuelle WHO-Klassifikation der invasiven Karzinome (5. Auflage)

Histologischer Typ	ICD-O-3.2 Code
• Invasives Karzinom, kein spezieller Typ (NST)	8500/3
○ mit medullärem Muster	
○ mit neuroendokriner Differenzierung	
○ mit osteoklastenartigen Riesenzellen	
○ mit pleomorphem Muster	
○ mit chorionkarzinomartigem Muster	
○ mit melanotischem Muster	
○ mit onkozytärem Muster	8290/3
○ mit lipidreichem Muster	8314/3
○ mit glykogenreichem, klarzelligem Muster	8315/3
○ mit sebazeösem Muster	8410/3
• Invasives lobuläres Karzinom	8520/3
• Tubuläres Karzinom	8211/3
• Kribriiformes Karzinom	8201/3
• Muzinöses Karzinom	8480/3
• Muzinöses Zystadenokarzinom	8470/3
• Invasives mikropapilläres Karzinom	8507/3
• Karzinom mit apokriner Differenzierung	8401/3
• Metaplastisches Karzinom	8575/3
○ Low-grade adenosquamöses Karzinom	
○ Fibromatose-ähnliches metaplastisches Karzinom	
○ Spindelzellkarzinom	
○ Plattenepithelkarzinom	

Histologischer Typ	ICD-O-3.2 Code
○ Metaplastisches Karzinom mit heterologer mesenchymaler Differenzierung	
○ Gemischtes metaplastisches Karzinom	
• Azinuszell-Karzinom	8550/3
• Adenoid-zystisches Karzinom	8200/3
○ Klassisches adenoid-zystisches Karzinom	
○ Solid-basaloides adenoid-zystisches Karzinom	
○ Adenoid-zystisches Karzinom mit High-Grade Transformation	
• Sekretorisches Karzinom	8502/3
• Mukoepidermoides Karzinom	8430/3
• Polymorphes Adenokarzinom	8525/3
• Großzelliges („tall cell“) Karzinom mit umgekehrter Polarität	8509/3
• Neuroendokrine Neoplasie	
○ Neuroendokriner Tumor (Grad 1, Grad 2)	8240/3
○ Neuroendokrines Karzinom:	
▪ Kleinzellig	8041/3
▪ Großzellig	8013/3
• Invasives papilläres Karzinom	8503/3
• High-Grade gekapseltes papilläres Karzinom, invasiv	8504/3
• Solides papilläres Karzinom, invasiv	8509/3
• Malignes Adenomyoepitheliom	8983/3
• Epithelial-myoepitheliales Karzinom	8562/3

Tabelle 20: Die aktuelle WHO-Klassifikation wichtiger fibroepithelialer, primär mesenchymaler sowie hämatologischer Neoplasien der Mamma

Histologischer Typ	ICD-O-3.2 Code
<i>Phylloidentumoren</i>	
• Phylloidentumor vom Borderlinetyp	9020/1
• Maligner Phylloidentumor	9020/3
<i>Maligne vaskuläre Tumoren</i>	
• Postradiogenes (sekundäres) Angiosarkom	9120/3
• Primäres Angiosarkom	9120/3
<i>Maligne Lymphome</i>	
• Brustimplantat-assoziiertes anaplastisches großzelliges Lymphom	9715/3
• Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	9680/3
• Follikuläres Lymphom	9690/3
• Extranodales Marginalzonen-Lymphom des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (MALT-Lymphom)	9699/3
(5. Auflage; [221])	

10.2.4.2 Histologisches Grading

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

10.2.4.2.1 DCIS-Grading

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

Tabelle 21: Kriterien des Kerngradings

Kern-grad	Kernform	Kerngröße	Chromatin	Nukleoli	Mito-sen
1 (nied-rig)	monoton und isomorph	1,5–2 Erythrozyten- oder Gangepithelzellkerndurch-messer	diffus, fein-körnig	Unauffäl-lig	Selten
2 (inter-mediär)	weder Kerngrad 1 noch 3				
3 (hoch)	pleomorph mit unregelmäßiger Kontur	gewöhnlich > 2,5-3 Erythro-zyten- oder Gangepithelzell-kerndurchmesser	Grobkörnig oder vesiku-lär	oftent prominent,	evtl. auffäl-lig
Quellen: [815], [221], [407]					

10.2.4.2.2 Histologisches Grading invasiver Karzinome

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

Tabelle 22: Kriterien des histologischen Gradings entsprechend dem Nottingham-System

Merkmale	Kriterien	Scorewerte	
Tubulusausbildung	> 75 %	1	
	10–75 %	2	
	< 10	3	
Kernpolymorphie	Gering	1	
	mittelgradig	2	
	stark	3	
Mitoserate	0–11/10 HPF	1	
	12–22/10 HPF	2	
	≥ 23/10 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
HPF = high power field; Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße für die Zuordnung der Scorewerte entsprechend Elston und Ellis [1900]. Die hier angegebenen Kriterien gelten für einen Gesichtsfelddurchmesser von 0,63 mm entsprechend einem Lichtmikroskop mit Okularen der Sehfeldzahl 25 und einem 40er Objektiv.			

Tabelle 23: Score-Werte für die Mitosezahl in Abhängigkeit von dem Gesichtsfelddurchmesser

Durchmesser Gesichtsfeld (mm)	Fläche Gesichtsfeld (mm ²)	Anzahl der Mitosen (Score)*		
		1	2	3
0.40	0.126	≤ 4	5–9	≥ 10
0.41	0.132	≤ 4	5–9	≥ 10
0.42	0.138	≤ 5	6–10	≥ 11
0.43	0.145	≤ 5	6–10	≥ 11
0.44	0.152	≤ 5	6–11	≥ 12
0.45	0.159	≤ 5	6–11	≥ 12
0.46	0.166	≤ 6	7–12	≥ 13
0.47	0.173	≤ 6	7–12	≥ 13
0.48	0.181	≤ 6	7–13	≥ 14
0.49	0.188	≤ 6	7–13	≥ 14
0.50	0.196	≤ 7	8–14	≥ 15
0.51	0.204	≤ 7	8–14	≥ 15
0.52	0.212	≤ 7	8–15	≥ 16
0.53	0.221	≤ 8	9–16	≥ 17
0.54	0.229	≤ 8	9–16	≥ 17
0.55	0.237	≤ 8	9–17	≥ 18
0.56	0.246	≤ 8	9–17	≥ 18
0.57	0.255	≤ 9	10–18	≥ 19
0.58	0.264	≤ 9	10–19	≥ 20
0.59	0.273	≤ 9	10–19	≥ 20

Durchmesser Gesichtsfeld (mm)	Fläche Gesichtsfeld (mm ²)	Anzahl der Mitosen (Score)*		
0.60	0.283	≤ 10	11–20	≥ 21
0.61	0.292	≤ 10	11–21	≥ 22
0.62	0.302	≤ 11	12–22	≥ 23
0.63	0.312	≤ 11	12–22	≥ 23
0.64	0.322	≤ 11	12–23	≥ 24
0.65	0.332	≤ 12	13–24	≥ 25
0.66	0.342	≤ 12	13–24	≥ 25
0.67	0.352	≤ 12	13–25	≥ 26
0.68	0.363	≤ 13	14–26	≥ 27
0.69	0.374	≤ 13	14–27	≥ 28
*in 10 Gesichtsfeldern				

10.2.4.3 Extensive intraduktale Tumorkomponente

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

10.2.4.4 Multifokalität/Multizentrität

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

10.2.4.5 Peritumorale Lymphgefäßinvasion

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

10.2.4.6 Spezielle Zusatzuntersuchungen

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

10.2.4.6.1 Hormonrezeptorstatus: Allred-Score und Immunreaktiver Score

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

10.2.4.6.2 HER-2 Bestimmung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

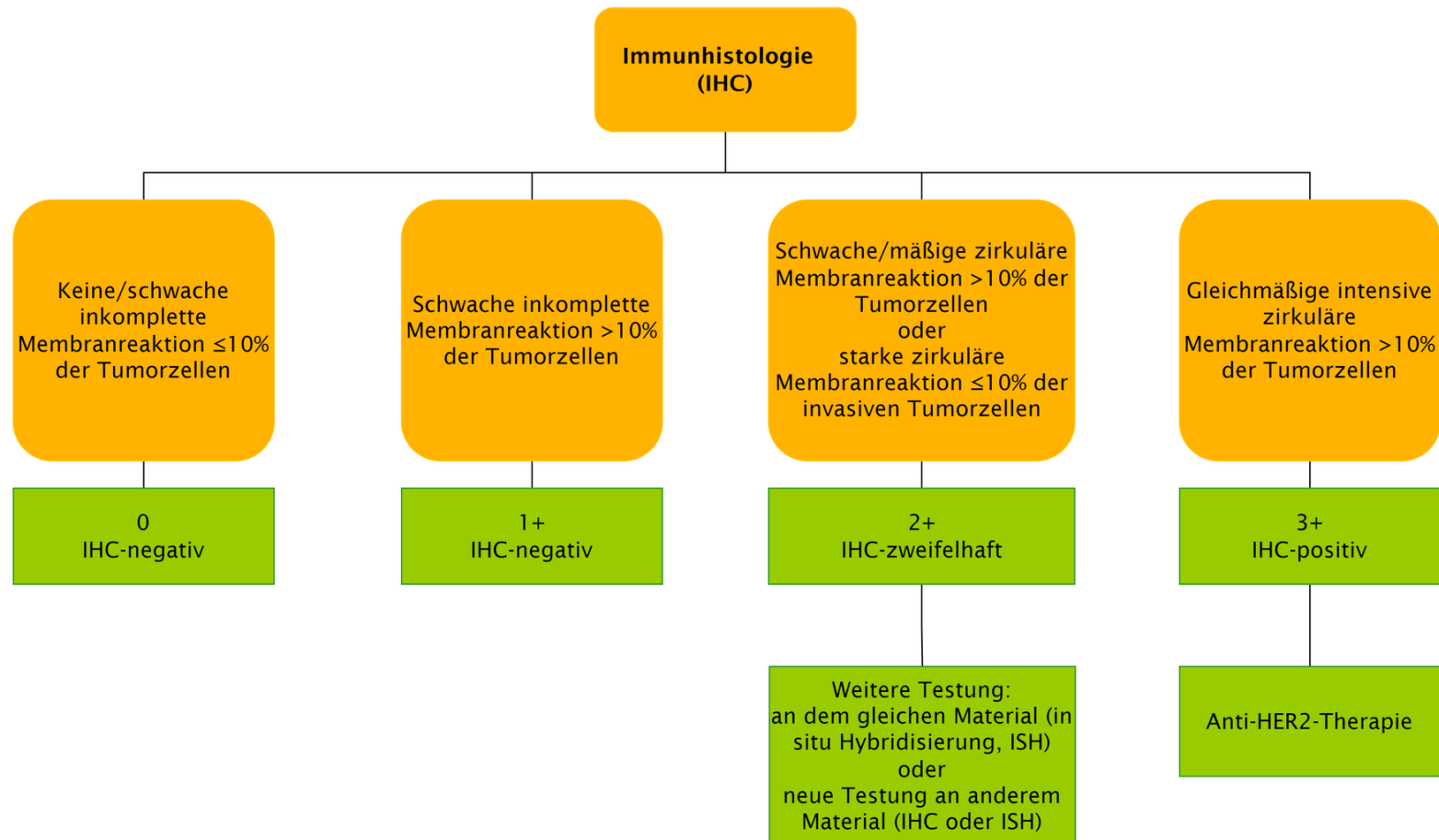


Abbildung 5: Algorithmus zur Auswertung der Immunhistochemie (IHC) entsprechend ASCO/CAP-Empfehlungen

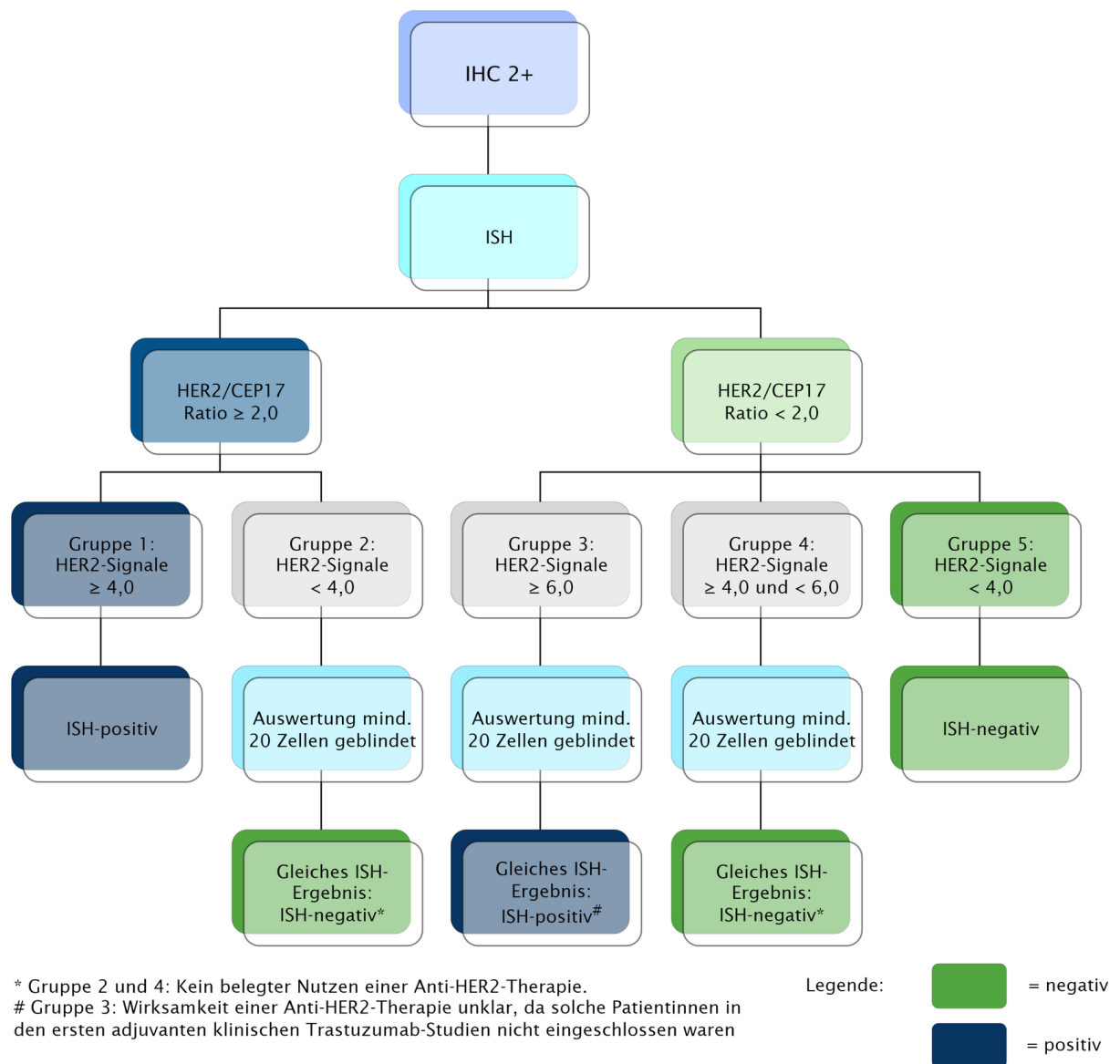


Abbildung 6: Algorithmus zur Auswertung der ISH mit dual markierten Sonden bei IHC Score 2+

Tabelle 24: Beschreibung und Bewertung der HER2-Diagnostik einschließlich HER2 low und HER2 ultralow

Beschreibung der Immunhistochemie und ISH-Ergebnis	Bezeichnung gemäß ASCO/CAP Leitlinien [207],	Bewertung gemäß ASCO/CAP Leitlinien [207]	Bewertung anhand der Kriterien der Destiny Breast04 und Destiny Breast06-Studien [531], [816]	
Keine Membranfärbung	HER2-0	HER2-negativ	HER2-0 ohne Membranfärbung	HER2-null
Schwache inkomplette Membranfärbung ≤10% der invasiven Tumorzellen	HER2-0	HER2-negativ	HER2-0 mit Membranfärbung	HER2-ultralow
Schwache inkomplette Membranfärbung > 10% der invasiven Tumorzellen	HER2 1+	HER2-negativ	HER2-low	
Schwache bis mäßige zirkuläre Membranfärbung > 10% der invasiven Tumorzellen und ISH-negativ	HER2 2+, ISH-negativ	HER2-negativ	HER2-low	
Schwache bis mäßige zirkuläre Membranfärbung > 10% der invasiven Tumorzellen und ISH-positiv	HER2 2+, ISH-positiv	HER2-positiv	HER2-positiv	
Starke zirkuläre Membranfärbung > 10% der invasiven Tumorzellen	HER2 3+	HER2-positiv	HER2-positiv	
Quelle: modifiziert nach [817]				

10.2.4.6.3 Weitere Spezialuntersuchungen

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

10.2.4.7 Besonderheiten perkutane Nadelbiopsien, B-Klassifikation

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

Tabelle 25: B-Klassifikation für Stanz- und Vakuumbiopsien

B-Kategorie	Definition und Veränderungen
B1	Normalgewebe oder nicht verwertbares Material • <i>Ungenügendes/nicht verwertbares Material, z.B. nur Koagel</i> • <i>Normalbefund mit oder ohne Drüsengewebe (fehlendes Korrelat zur Bildgebung)</i> ○ Nur Fettgewebe (Ausnahme: Lipom – B2) oder nur Stroma ○ Ohne weitere Auffälligkeiten (Ausnahme: Hamartom – B2) ○ Regressive Veränderungen / Involution ○ Minimale Mastopathie / Fibrose / apokrine Metaplasie, auch mit nicht signifikantem Mikrokalk ○ Laktationsveränderungen (Ausnahme: Laktierendes Adenom – B2)
B2	Benigne Läsionen • <i>Herdbefund:</i> ○ Fibroadenom, tubuläres Adenom ○ Fibrozystische Veränderungen, Adenose, Duktektasie ○ Mammäres Hamartom ○ Vollständig erfasstes kleines Milchgangspapillom/Mikropapillom ○ Pseudoangiomatöse Stromahyperplasie (PASH) ○ Mastitis, Abszess ○ Fettgewebsnekrose • <i>Radiologisch relevanter Mikrokalk:</i> ○ Fibrös-zystische Mastopathie/(papilläre) apokrine Metaplasie ○ Adenose mit/ohne Kolumnarzellmetaplasie/-hyperplasie ○ Verkalkte Fettgewebsnekrose
B3	Benigne Läsionen mit unsicherem biologischem Potenzial • <i>Läsionen mit erhöhtem Risiko eines assoziierten DCIS oder invasiven Karzinoms:</i> ○ Atypische duktale Hyperplasie (ADH) bzw. atypische Epithelproliferation vom duktalem Typ (in Abhängigkeit von der Ausdehnung ggf. B4) ○ Flache epitheliale Atypie (FEA) ○ Klassische lobuläre Neoplasie (LN; ALH und LCIS vom klassischen Typ) ○ Atypische apokrine Adenose • <i>Potentiell heterogene Läsionen mit Risiko eines unvollständigen Samplings:</i> ○ Zellreiche fibroepitheliale Läsion oder Phylloides tumor ohne Malignitätsverdacht ○ Intraduktales Papillom ohne/mit Atypien, nicht sicher vollständig entfernt (bei Atypien in Abhängigkeit von der Ausdehnung ggf. B4) ○ Duktales Adenom ○ Adenom der Mamille ○ Radiäre Narbe bzw. komplexe sklerosierende Läsion (Ausnahme: wenn radiäre Narbe nicht Ursache der radiologischen Veränderung: B2) ○ Unklare oder atypische vaskuläre Läsion

B-Kategorie	Definition und Veränderungen
	• <i>Seltene Veränderungen:</i> ○ Adenomyoepitheliom ○ Mikroglanduläre Adenose ○ Mukozelenartige Läsion ○ Noduläre Faszitis ○ Fibromatose vom Desmoidtyp ○ Unklare Spindelzellläsion ○ Myofibroblastom ○ Granularzelltumor
B4	Malignitätsverdächtig ○ Atypische intraduktale Epithelproliferation in Abhängigkeit von Ausdehnung und Grad der Atypien ○ Nicht zu entscheiden ob lobuläre Neoplasie (LN) oder low grade DCIS ○ Zu wenige verdächtige Zellen für definitive Karzinomdiagnose ○ Karzinomverdacht aber hochgradige Fixations-/Quetschartefakte
B5	Malignom • <i>B5a: In-situ-Karzinom</i> ○ Duktales Carcinoma in situ (DCIS) ○ Klassische LN/LCIS mit Komedotyp-Nekrosen, floride(s) und pleomorphe(s) LN/LCIS ○ M. Paget der Mamille ohne Invasion ○ Maligne, nicht-invasive papilläre Läsion (gekapseltes papilläres Karzinom, solid-papilläres Karzinom) • <i>B5b: Invasives Karzinom</i> ○ Mikroinvasives Karzinom ○ Invasives Karzinom (kein spezieller Typ, NST, oder spezielle Typen) • <i>B5c: Nicht zu entscheiden, ob invasiv oder in situ</i> • <i>B5d: Malignom anderer Histogenese oder Metastase</i> ○ Maligner Phylloides tumor ○ Malignes Lymphom ○ Sarkom (z. B. Angiosarkom) ○ Intramammäre Metastase eines andernorts gelegenen Primärtumors

10.2.4.8 Besonderheiten Lymphknoten

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

10.2.4.8.1 Bearbeitung der Paraffinblöcke

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

10.2.4.8.2 Dokumentation der makroskopischen und mikroskopischen Befunde
Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

10.2.5 Spezielle Aspekte bei der Bearbeitung und Befundung von Operationspräparaten nach primärer (neoadjuvanter) Chemotherapie
Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

Tabelle 26: CPS+EG-Score

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		
Quelle: [818] 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					

10.2.6 TNM- und pTNM-Klassifikation und UICC-Stadieneinteilung
Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

Tabelle 27: T-Primärtumor

T-Status	Definition
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Duktales Carcinoma in situ

T-Status	Definition
Tis (LCIS) ¹	Lobuläres Carcinoma in situ
Tis (Paget) ²	M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor
T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser
T1mi	Mikroinvasion ³ 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser
T1a	Tumor größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser
T1b	Tumor größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser
T1c	Tumor 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 „peaud’orange“) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust
T4c	Kriterien 4a und 4b
T4d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom ⁴

1 Das LCIS (klassisch und Varianten) wurde in der 8ten Auflage der TNM-Klassifikation der AJCC aus dem Klassifikationssystem gestrichen und wird gemäß AJCC als benigne Entität betrachtet [819]. Dagegen hat die UICC das LCIS (klassisch und Varianten) in der 8ten und 9ten Auflage der TNM-Klassifikation nicht gestrichen [820], [821].

2 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.

3 Unter Mikroinvasion wird ein Eindringen von Karzinomzellen über die Basalmembran hinaus in das angrenzende Stroma 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.

4 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 (inflammatorischen) 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.

Tabelle 28: N-Kategorien

N-Status	Definition
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 Abwesenheit 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 Abwesenheit 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.	

Tabelle 29: M-Kategorien

M-Status	Definition
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 30: pN-Kategorien

pN-Status	Definition
pNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht entnommen oder bereits früher entfernt)
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Mikrometastasen; Metastase(n) in 1–3 ipsilateralen Lymphknoten und/oder mikroskopische Metastasen in Sentinel-Lymphknoten entlang der ipsilateralen A. mammaria interna (nicht klinisch erkennbar)
pN1mi	Mikrometastase(n) (> 0,2 mm und/oder mehr als 200 Tumorzellen, aber nicht größer als 0,2 cm)
pN1a	1–3 axilläre Lymphknotenmetastase(n), mindestens eine > 2 mm
pN1b	Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n)
pN1c	Metastasen in 1-3 axillären Lymphknoten und Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
pN2	Metastase(n) in 4–9 ipsilateralen axillären Lymphknoten oder in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN2a	Metastasen in 4–9 axillären Lymphknoten, darunter mindestens eine > 2 mm
pN2b	Metastasen in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN3	Metastasen wie nachfolgend beschrieben:
pN3a	Metastase(n) in ≥10 ipsilateralen axillären Lymphknoten (wenigstens eine > 2 mm) oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
pN3b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase oder Lymphknotenmetastasen in mehr als 3 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch Untersuchung des/der Sentinellymphknoten(s), aber nicht klinisch erkennbar
pN3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

Tabelle 31: Stadieneinteilung

Stadium	T-Kategorien	N-Kategorien	M-Kategorien
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1 *	N0	M0
Stadium IB	T0, T1 *	N1 mi	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)			

10.3 Appendix: Formblattvorschläge zur Pathomorphologischen Untersuchung

Das vorgeschlagene Formblatt zur pathomorphologischen Untersuchung kann auch als ausfüllbares PDF-Formular verwendet werden.

[Download Formular](#)

Patientendaten Name: Vorname: Geburtsdatum: 	Einsender:
--	-------------------

Einsendeschein Mamma

Präparate	Untersuchungsmaterial/Topographische Markierungen
1. ☐ re. ☐ li. ☐	
2. ☐ re. ☐ li. ☐	
3. ☐ re. ☐ li. ☐	
4. ☐ re. ☐ li. ☐	
5. ☐ re. ☐ li. ☐	
6. ☐ re. ☐ li. ☐	

Klinische Befunde und Bildgebung Tastbefund ☐ MR-Befund ☐ US-Befund ☐ Mikrokalk ☐	Architekturstörung ☐ Asymmetrie ☐	Hautveränderungen Hautrötung ☐ Hauteinziehung ☐ Orangenhaut ☐ M. Paget ☐
--	--	---

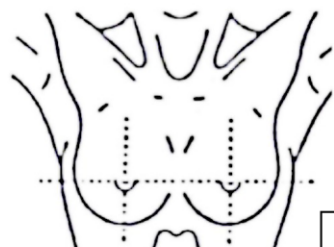
Klinische Diagnose	
---------------------------	--

Voroperationen/Vorbefunde? ☐ nein ☐ ja	
---	--

Bei Tumordiagnose	klin.TNM 	Tumorgroße cm	Residualtumor? ☒ nein ☐ ja	wenn ja, wo:
--------------------------	---	--	--	---

Neoadjuvante Chemotherapie? ☒ nein ☐ ja Endokrine Induktionstherapie? ☒ nein ☐ ja	Schema ggf. Ansprechen 	Gewünschte Zusatzuntersuchungen: IHC (ER/PR/HER2/Ki-67) ☒ nein ☐ ja Multigentest ☒ nein ☐ ja
--	--	--

Topographie und/oder Schnittführung bitte eintragen



Datum

Arzt

Telefon

Abbildung 7: Begleitschein zur Einsendung

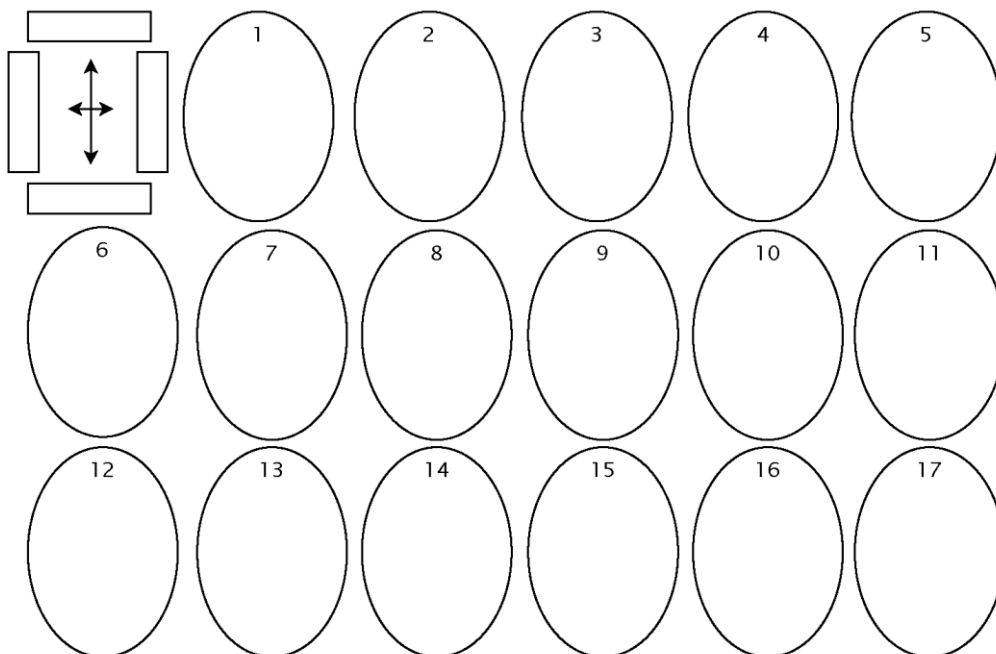
Journal-Nr.	Datum / Zuschneidender Arzt <table border="1" style="width: 100%; height: 20px; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>										

Zuschnittbogen Mammarresektat

rechts ☐	links ☐	Fadenmarkiert ☐	Tuschemarkiert ☐
---------------------------------	--------------------------------	--	---

Maße (m-l/c-c/v-d): _____ / _____ / _____ cm	Gewicht: _____ g
Lamellierung von: _____ nach: _____	Fotodok. ☐ Radiographie ☐

Anzahl der Lamellen: _____ Tumorgroße in cm: D1 _____ D2 _____ D3 _____ Hautspindel: ☐ x _____ cm Mamille in Lam.: ☐ Clip-/Drahtmarkierungen: ☐ (Lam.)	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">in mm</th> <th style="width: 20%;">Makro</th> <th style="width: 20%;">Mikro</th> <th style="width: 45%;">DCIS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>RR mam-nah</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>RR mam-fern</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>RR medial</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>RR lateral</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>RR cranial</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>RR caudal</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>RR ventral</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>RR dorsal</td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>	in mm	Makro	Mikro	DCIS	RR mam-nah				RR mam-fern				RR medial				RR lateral				RR cranial				RR caudal				RR ventral				RR dorsal			
in mm	Makro	Mikro	DCIS																																		
RR mam-nah																																					
RR mam-fern																																					
RR medial																																					
RR lateral																																					
RR cranial																																					
RR caudal																																					
RR ventral																																					
RR dorsal																																					
Bemerkungen:																																					

**Abbildung 8: Skizzierung der Gewebeentnahmen**

10.4 Übersicht der Änderungen von Version 4.4 zur Version 5.0

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

10.4.1 Änderungen der Struktur

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

Tabelle 32: Übersicht der Änderungen

Kapiteltitel	Kapitel Nr.	Anzahl Module	Empfehlungen/ Statement Nr.
Allgemeines	3	4	3.1-3.41
Lokoregional begrenzte Primärerkrankung	4	8	4.1-4.176
Das rezidierte oder metastasierte Mammakarzinom	5	3	5.1-5.68
Behandlung, Betreuung und Begleitung	6	6	6.1-6.34
Spezielle Situationen bei Mammakarzinom	7	6	7.1-7.69
Anzahl	5	27	388

Tabelle 33: Änderungen Kapitel 3 - Allgemeines

Modul-Nr.: Titel	Neu	Aktualisiert
3.1 Informations- und Gesundheitskompetenz	x	x
3.2 Brustkrebsfrüherkennung		x
3.3 Familiäres Mammakarzinom	x	x
3.4 Versorgungsstrukturen	x	x

Tabelle 34: Änderungen Kapitel 4 - Lokoregional begrenzte Primärerkrankung

Modul-Nr.: Titel	Neu	Aktualisiert
4.1 Diagnostik bei der Abklärung auffälliger Befunde sowie prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik bei gesichertem Mammakarzinom 4.1.4 Vorgehen bei pathologischer Sekretion	X	x
4.2 Ductales Carcinoma in Situ (DCIS) 4.2.5 Active surveillance 4.2.6 Nachsorge beim DCIS	X	x
4.3 Risikoläsionen		x
4.4 Operative Therapie des invasiven Karzinoms 4.4.5 Operative Therapie der Axilla	X	x
4.5 Pathologie + Supplement Pathomorphologische Untersuchungen		X
4.5.5 Prognose und Prädiktion	x	
4.6 Adjuvante Strahlentherapie	x	x
4.7 Beeinflussbare Lebensstilfaktoren		x
4.8 Systemische Therapie frühes Mammakarzinom	x	x

Tabelle 35: Änderungen Kapitel 5 - Das rezidierte oder metastasierte Mammakarzinom

Modul-Nr.: Titel	Neu	Aktualisiert
5.1 Lokales/lokoregionalen Rezidiv		x
5.2 Systemische Therapie metastasiertes Mammakarzinom	x	x
5.3 Spezifische Metastasenlokalisationen		x

Tabelle 36: Änderungen Kapitel 6 - Behandlung, Betreuung und Begleitung

Modul-Nr.: Titel	Neu	Aktualisiert
6.1 Psychoonkologie		x
6.2 Supportivtherapie		x
6.3 Nachsorge und Langzeitbetreuung	x	x
6.4 Rehabilitation	x	x
6.5 Palliativmedizin		x
6.6 Komplementäre Medizin		x

Tabelle 37: Änderungen Kapitel 7 - Spezielle Situationen beim Mammakarzinom

Modul-Nr.: Titel	Neu	Aktualisiert
7.1 Fertilitätserhalt, Schwangerschaft nach Mammakarzinom, Mammakarzinom in Schwangerschaft und Stillzeit	x	x
7.2 Mammakarzinom der älteren Patientin		x
7.3 Mammakarzinom des Mannes		x
7.4 Transgender und Brustkrebs	x	
7.5 Brustrekonstruktion	x ¹	
7.6 Spezielle Tumorentitäten	x ²	
¹ separater Leitlinienreport liegt vor ² Forschungsfragen sind formuliert		

10.4.2 Änderungen von Empfehlungen und Statements Version 4.4 zur Version 5.0

Tabelle 38: Änderungen von Empfehlungen und Statements von Version 4.4 zu Version 5.0

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	3.3	neu 2025
	Eine patientenzentrierte Kommunikation soll sich an den nachfolgenden Grundprinzipien orientieren: · Herstellen einer angemessenen, ungestörten Gesprächsatmosphäre · Ausreichend Zeit · Aufbau einer tragfähigen, förderlichen Beziehung zu den Patienten und den Angehörigen · Gesprächsführung auf der Basis des aktiven Zuhörens · Exploration des subjektiven Informationsstands der Patienten · Direktes und einfühlsames Ansprechen emotional belastender Themen · Vermittlung von bedeutsamen Informationen in einer verständlichen, möglichst einfachen Sprache · Ehrliche Vermittlung von Risiko und Prognose, die Raum für realistische Hoffnung lässt · Einsatz von Strategien, um das patientenseitige Verständnis und das Behalten von Informationen sicherzustellen · Ermutigung, Fragen zu stellen	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	· Ermutigung, Gefühle auszudrücken · Ausdruck emotionaler Unterstützung · Rückversichern, ob die Patienten die relevanten Informationen in der intendierten Weise verstanden hat · Einbeziehen von Angehörigen oder Bezugspersonen in Abhängigkeit vom Wunsch der Patienten · Anbieten weiterführender psychologischer und sozialer Angebote	
	3.6	neu 2025
	Der Einsatz von E-Health kann zur verbesserten Versorgung von Patientinnen und Patienten beitragen.	
	3.9	neu 2025
	Die qualitätsgesicherte bildgebende Früherkennung von Brustkrebs (Sekundärprävention) ist neben der weiteren Verbesserung der Therapie die aussichtsreichste Möglichkeit, Diagnose und Behandlung von Brustkrebserkrankungen zu optimieren und die Brustkrebssterblichkeit zu senken. Früherkennung und Therapie wirken unabhängig voneinander, ergänzen sich aber auch.	
3.25	3.13	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
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. Dieses soll den Frauen entsprechend kommuniziert werden.	Im Rahmen der Erstvorstellung bei der Frauenärztin/ beim Frauenarzt soll das Brustkrebs-Risiko der Frau erfasst und bewertet werden. Risiko-angepasste Früherkennungsuntersuchungen entsprechend organisierter Krebsfrüherkennungsprogramme (KFE-RL) sollen empfohlen werden. Die Aufklärung soll ergebnisoffen erfolgen unter Darstellung der Vor- und Nachteile sowie prognostischer Unsicherheiten.	modifiziert 2025
3.25	3.14	modifiziert 2025
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. Dieses soll den Frauen entsprechend kommuniziert werden.	Die klinische Brustuntersuchung, das heißt Inspektion, Palpation der Brust und Beurteilung des Lymphabflusses, sollte im Rahmen der gesetzlichen Früherkennungsuntersuchungen Frauen angeboten werden. Als alleinige Methode zur Brustkrebsfrüherkennung soll die klinische Untersuchung der Brust und Axilla nicht empfohlen werden. Dieses soll den Frauen entsprechend kommuniziert werden.	
3.17	3.16	modifiziert 2025
Für Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr soll die Teilnahme am Nationalen Mammographie Screening Programm empfohlen werden.	Frauen im anspruchsberechtigten Alter, aktuell im Alter von 50 bis einschließlich 75 soll die Teilnahme am Nationalen Mammographie Screening Programm (MSP) angeboten werden.	
	3.17	neu 2025

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	Im Rahmen der gynäkologischen Früherkennungsuntersuchung ist die Frau über den nachgewiesenen Vorteil bezüglich des brustkrebspezifischen Überlebens durch Teilnahme am Mammographie Screening Programm (MSP) zu informieren. Dies soll dokumentiert werden.	
3.19	3.18	modifiziert 2025
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.	Die Reduktion der Brustkrebssterblichkeit durch das Mammografiescreening ist auch für Frauen im Alter zwischen 45 und 49 Jahren belegt und überwiegt die sich aus der Strahlenexposition ergebenden Risiken.	
3.19	3.19	modifiziert 2025
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	Für Frauen mit moderatem Risiko außerhalb des Screeningalters soll ab dem Alter von 40 Jahren die bildgebende Früherkennung mittels Mammografie angeboten werden. Bei Frauen mit Hochrisiko sollte die Früherkennung entsprechend dem Programm für familiären Brustkrebs erfolgen. Bei brustgesunden asymptomatischen Frauen vor dem Alter von 40 Jahren mit niedrigem bis moderatem Brustkrebsrisiko soll keine mammographische Früherkennung erfolgen.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
3.29	3.20	modifiziert 2025
Die Tomosynthese kann die Sensitivität erhöhen. Ihre Erprobung in einem qualitätsgesicherten Programm sollte erwogen werden.	Die digitale Tomosynthese (3D-Mammographie oder digitale Brust-Tomosynthese) mit synthetischem 2D-Bild ist bezüglich Sensitivität und Spezifität der digitalen Mammographie (DM) überlegen.	
3.29	3.21	modifiziert 2025
Die Tomosynthese kann die Sensitivität erhöhen. Ihr Einsatz im Rahmen des MSP sollte dort ermöglicht werden, wo die Sensitivität der alleinigen DM deutlich abfällt.	In dichtem Gewebe ist die Tomosynthese in Sensitivität und Spezifität der digitalen Mammographie (DM) klar überlegen. · Der Einsatz der Tomosynthese im hohen Dichtebereich sollte wegen der wesentlich besseren Sensitivität bei mindestens gleicher Spezifität der Tomosynthese möglichst zeitnah (beginnend mit Dichtetyp D und schrittweise C) im Rahmen des Mammographie-Screening-programms unter strenger Qualitätssicherung und Ergebnis-Evaluation ermöglicht werden.	
	3.23	neu 2025
	Eine Kontrastmittel-MRT soll zur Früherkennung bei asymptomatischen Frauen außerhalb des Hochrisikokollektivs nicht erfolgen.	
	3.24	neu 2025
	Als Ergänzung zur menschlichen Befundung kann Künstliche Intelligenz (KI) die Sensitivität und die Spezifität verbessern. Substitutiv	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	eingesetzt hat der KI-Einsatz das Potential, die Arbeitslast der fachärztlichen Doppelbefundung bei mindestens gleichwertigem Ergebnis zu reduzieren.	
3.27	3.25	modifiziert 2025
Erhöhte mammographische Dichte ist ein unabhängiger, moderater Risikofaktor für das Auftreten von Brustkrebs. Mammographische Dichte und Sensitivität korrelieren negativ miteinander.	Erhöhte mammographische Dichte ist ein unabhängiger, moderater Risikofaktor für das Auftreten von Brustkrebs. Mammographische Dichte und Sensitivität korrelieren negativ miteinander. Auch bei hoher mammographischer Dichte bleibt die Indikation zur Früherkennung durch Mammographie-Screening bestehen, denn der Effekt der Mortalitätsreduktion ist für alle Frauen belegt. Ein bedeutender Anteil an Mammakarzinomen und Vorstadien ist nur mammographisch sichtbar.	
3.28	3.26	modifiziert 2025
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.	Die Evidenz bezüglich des Einsatzes substitutiver oder ergänzender bildgebender Methoden bei Frauen mit Normalrisiko ist begrenzt. Bei moderatem Risiko und dichtem Drüsengewebe erscheint derzeit die Sonographie als ergänzende Methode geeignet. Tomosynthese, Sonographie und MRT können die dichteabhängige Sensitivität erhöhen. In der Früherkennung sind Sonographie und MRT mit einer höheren Rate an Biopsien als das Nationale Mammographie Screening-Programm verbunden.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
3.30	3.27	modifiziert 2025
Eine genetische Untersuchung zum Nachweis einer erblichen Belastung sollte angeboten werden, wenn eine familiäre bzw. individuelle Belastung vorliegt, die mit einer mindestens 10 %-igen Nachweiswahrscheinlichkeit für eine wahrscheinlich pathogene / pathogene konstitutionelle Variante (PV) einhergeht. Dies trifft zu, wenn in einer Linie der Familie mindestens 3 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind mindestens 2 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind, davon 1 vor dem 51. Lebensjahr mindestens 1 Frau an Brustkrebs und 1 Frau an Eierstockkrebs erkrankt sind mindestens 2 Frauen an Eierstockkrebs erkrankt sind mindestens 1 Frau an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt ist mindestens 1 Frau mit 35 Jahren oder jünger an Brustkrebs erkrankt ist mindestens 1 Frau mit 50 Jahren oder jünger an bilateralem Brustkrebs erkrankt ist mindestens 1 Mann an Brustkrebs und eine Frau an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt sind Es ist eine angemessene Bedenkzeit vor Durchführung der Diagnostik zu beachten.	Eine genetische Untersuchung zum Nachweis einer erblichen Belastung sollte angeboten werden, wenn eine familiäre bzw. individuelle Belastung vorliegt, die mit einer mindestens 10 %-igen Nachweiswahrscheinlichkeit für eine wahrscheinlich pathogene / pathogene konstitutionelle Variante (PV) einhergeht. Dies trifft zu, wenn in einer Linie der Familie · mindestens 3 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind, unabhängig vom Alter · mindestens 2 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind, davon 1 vor dem 50. Geburtstag · mindestens 1 Frau an Brustkrebs und 1 weitere Frau an Eierstockkrebs erkrankt sind · mindestens 2 Frauen an Eierstockkrebs erkrankt sind · mindestens 1 Frau an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt ist · mindestens 1 Frau vor dem 36. Geburtstag an Brustkrebs erkrankt ist · mindestens 1 Frau vor dem 50. Geburtstag an bilateralem Brustkrebs erkrankt ist · mindestens 1 Mann an Brustkrebs und eine Frau an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt sind Es ist eine angemessene Bedenkzeit vor Durchführung der Diagnostik zu beachten.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	3.28	neu 2025
	Für weitere Indikationen einer genetischen Untersuchung zum Nachweis einer erblichen Belastung · mindestens 1 Frau ist an triple-negativem Brustkrebs vor dem 70. Geburtstag erkrankt · mindestens 1 Frau ist an Eierstockkrebs vor dem 80. Geburtstag erkrankt · mindestens 1 Mann ist an Brustkrebs erkrankt ist eine Signifikanz für eine mindestens 10%ige Nachweiswahrscheinlichkeit von wahrscheinlich pathogenen / pathogenen konstitutionellen Varianten (PV) noch nicht abschließend gesichert. Deshalb sollten sie weiter systematisch validiert werden.	
3.31	3.29	modifiziert 2025
Die Beratung soll eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglichen. Diese setzt eine umfassende und verständliche Information der Ratsuchenden und die Einbeziehung ihrer Präferenzen in den Entscheidungsprozess voraus. Für die verständliche Informationsvermittlung sollten angemessene Materialien für Ratsuchende genutzt werden. Evidenzbasierte Entscheidungshilfen können helfen, eine informierte, wertekongruente Entscheidung zu treffen. Sie führen zu einem großen Zuwachs an Wissen, einer genauen Risikowahrnehmung und einer aktiven Rolle bei der Entscheidungsfindung. Entscheidungscoaching kann das Wissen der Teilnehmer verbessern, wenn es mit evidenzbasierten	Die Beratung soll eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglichen. Diese setzt eine umfassende und verständliche Information der Ratsuchenden und die Einbeziehung ihrer Präferenzen in den Entscheidungsprozess voraus. Für die verständliche Informationsvermittlung sollten angemessene Materialien für Ratsuchende genutzt werden. Evidenzbasierte Entscheidungshilfen können helfen, eine informierte, wertekongruente Entscheidung zu treffen. Sie führen zu einem großen	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Informationen eingesetzt wird. Im Rahmen der Beratung sollte die Indikation zu einer Unterstützung durch die Psychoonkologie geprüft werden.	Zuwachs an Wissen, einer genauen Risikowahrnehmung und einer aktiven Rolle bei der Entscheidungsfindung. Entscheidungscoaching kann das Wissen der Teilnehmer verbessern, wenn es mit evidenzbasierten Informationen eingesetzt wird. Im Rahmen der Beratung sollte die Indikation zu einer Unterstützung durch die Psychoonkologie geprüft werden.	
3.42	3.30	modifiziert 2025
Der Kontakt zur Krebs Selbsthilfe 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.	Der Kontakt zur Krebs Selbsthilfe 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.	
	3.31	neu 2025
	Genetische Varianten sollen in einem 5-Klassen-System eingeordnet werden (ACMG). Grundlage für klinische Maßnahmen sind nur Varianten der Klassen 4 (wahrscheinlich pathogen) und 5 (pathogen). Von Varianten unklarer Signifikanz (VUS, Klasse 3) sollen keine klinischen Maßnahmen abgeleitet werden und sie sollten in begleitenden wissenschaftlichen Projekten weiter abgeklärt werden.	
3.32	3.32	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Bei der Risikoberatung vor genetischer Testung sollten insbesondere folgende Inhalte berücksichtigt werden: Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Mutation Erkrankungsrisiken bei positivem Befund Nutzen und Schaden präventiver und therapeutischer Optionen, einschließlich der Option, nichts zu tun Wahrscheinlichkeit falsch-negativer Befunde Bedeutung der genetischen Testung für die Familienangehörigen Nach Erhalt des Genbefundes sollten bei der Risikoberatung vor dem Angebot präventiver Maßnahmen insbesondere folgende Inhalte vertieft werden: Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit vom genetischen Befund, Alter und Begleiterkrankungen (natürlicher Verlauf) Wahrscheinlichkeit für falsch positive und falsch negative Testergebnisse der intensivierten Früherkennung Nutzen der präventiven Optionen (intensivierte Früherkennung, prophylaktische Operationen, medikamentöse Therapien) hinsichtlich Mortalitätsreduktion, Morbiditätsreduktion und Lebensqualität Risiken der präventiven Optionen einschließlich Langzeitfolgen Konkurrierende Risiken, Prognose und Therapierbarkeit im Falle eines Krankheitseintrittes ohne präventive Maßnahmen unter Berücksichtigung des spezifischen Erscheinungsbildes des genetisch definierten Tumorsubtyps Ggf. Risiken für assoziierte Tumoren, Psychoonkologische Beratungsangebote	In der Beratung vor genetischer Untersuchung sollten insbesondere folgende Inhalte berücksichtigt werden: · Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer pathogenen / wahrscheinlich pathogenen konstitutionellen Variante (PV) · Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Variante unklarer Signifikanz (VUS) · Erkrankungsrisiken bei auffälligem (PV) und nicht-informativem Genbefund · Chancen und Risiken präventiver und therapeutischer Optionen, einschließlich der Option, nichts zu tun · Bedeutung der genetischen Untersuchung für die Familienangehörigen Nach Erhalt des Genbefundes sollten in der Beratung und in der Abwägung über den Einsatz von präventiven Maßnahmen insbesondere folgende Inhalte vertieft angesprochen werden: · Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit von genetischen und nicht-genetischen Faktoren, Alter und Begleiterkrankungen (natürlicher Verlauf) · Wahrscheinlichkeit für falsch positive und falsch negative Untersuchungsergebnisse der intensivierten Brustkrebs-Früherkennung · Nutzen der präventiven Optionen (intensivierte Früherkennung, risikoreduzierende Operationen, medikamentöse Therapien) hinsichtlich Mortalitätsreduktion, Morbiditätsreduktion und Lebensqualität · Risiken der präventiven Optionen einschließlich Langzeitfolgen	modifiziert 2025

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	· Konkurrierende Risiken, Prognose und Therapierbarkeit im Falle eines Krankheitseintrittes unter Berücksichtigung des spezifischen Erscheinungsbildes des genetisch definierten Tumorsubtyps · Ggf. Risiken für assoziierte Tumoren	
3.35	3.35	modifiziert 2025
Bei Patientinnen mit einer konstitutionellen wahrscheinlich pathogenen / pathogenen Variante (PV) im BRCA1 oder BRCA2 Gen (Klasse 4/5) sollte und bei Patientinnen mit PV in anderen Risikogenen für das Mammakarzinom sowie bei nicht-informativ getesteten Frauen zwischen 30 und 50 Jahren mit einem Mammakarzinomrisiko von 5 % in 10 Jahren kann eine intensivierte Brustkrebs-Früherkennung unter Hinzunahme des MRT und der Sonographie nur im Rahmen einer systematisch erhobenen, transparenten Qualitätssicherung und entsprechenden Evaluation erfolgen. Die zusätzliche, alle zwei Jahre erfolgende Mammographie ab dem 40. Lebensjahr sollte ebenso im Rahmen einer systematisch erhobenen, transparenten Qualitätssicherung und entsprechenden Evaluation erfolgen.	Bei Patientinnen mit einer konstitutionellen wahrscheinlich pathogenen / pathogenen Variante (PV) im <i>BRCA1</i>- oder <i>BRCA2-Gen</i> sollte und bei Patientinnen mit PV in anderen Risikogenen für das Mammakarzinom kann eine intensivierte Brustkrebs-Früherkennung unter Hinzunahme des MRT und der Sonographie nur im Rahmen einer wissengenerierenden Versorgung und entsprechender Ergebnisevaluation erfolgen. Unter diesen Voraussetzungen kann diese Früherkennung nicht informativ getesteter Frauen zwischen 30 und 50 Jahren mit einem Mammakarzinomrisiko von 5 % in 10 Jahren erfolgen. Eine zusätzliche, alle zwei Jahre erfolgende Mammographie ab dem 40. Lebensjahr sollte ebenso im Rahmen einer wissengenerierenden Versorgung und entsprechender Ergebnisevaluation erfolgen.	
3.36	3.36	modifiziert 2025
Die operative Therapie des BRCA1- bzw. BRCA2-assoziierten Mammakarzinoms richtet sich nach den Leitlinienempfehlungen für das sporadische Mammakarzinom. Die Mastektomie hat keinen Überlebensvorteil im Vergleich zur brusterhaltenden Therapie. Die	Die operative Therapie des <i>BRCA1</i> - bzw. <i>BRCA2</i> -assoziierten Mammakarzinoms richtet sich nach den Leitlinienempfehlungen für das sporadische Mammakarzinom.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
medikamentöse Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms richtet sich nach den Leitlinienempfehlungen für das sporadische Mammakarzinom. Als zielgerichtet Therapie für die Behandlung des frühen bzw. fortgeschrittenen/metastasierten Her2-negativen Mammakarzinoms und Nachweis einer wahrscheinlich pathogenen / pathogenen konstitutionellen Variante (PV) in den Genen BRCA1 und BRCA2 sind PARP-Inhibitoren geprüft.	Die Mastektomie hat keinen Überlebensvorteil im Vergleich zur brusterhaltenden Therapie. Die medikamentöse Therapie des <i>BRCA</i>-assoziierten Mammakarzinoms richtet sich nach den Leitlinienempfehlungen für das sporadische Mammakarzinom. Ausnahme ist die zielgerichtete Therapie des frühen bzw. fortgeschrittenen/metastasierten Her2-negativen Mammakarzinoms und Nachweis einer wahrscheinlich pathogenen / pathogenen konstitutionellen Variante (PV) in den Genen <i>BRCA1</i> und <i>BRCA2</i> mit PARP-Inhibitoren (s. Kapitel medikamentöse Therapie).	
3.38	3.37	modifiziert 2025
Risiko-reduzierende Operation bei gesunden Trägerinnen wahrscheinlich pathogener / pathogener konstitutioneller Varianten (PV) in den Genen BRCA1 oder BRCA2 (Klasse 4/5): prophylaktische bilaterale Mastektomie Gesunde Frauen mit einer PV in den Genen BRCA1 oder BRCA2 haben ein lebenszeitlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms. Bei gesunden Frauen mit einer pathogenen BRCA1- oder BRCA2-PV führt die beidseitige prophylaktische Mastektomie zu einer Reduktion der Brustkrebsinzidenz. Eine Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität bzw. der Gesamtmortalität durch die beidseitige prophylaktische Mastektomie ist nicht ausreichend gesichert. Daher setzt eine Einzelfallentscheidung für oder gegen eine bilaterale prophylaktische Mastektomie stets fallbezogen eine umfassende Aufklärung und ausführliche multidisziplinäre Beratung über	Risiko-reduzierende Operation bei gesunden Trägerinnen wahrscheinlich pathogener / pathogener konstitutioneller Varianten (PV) in den Genen <i>BRCA1</i> oder <i>BRCA2</i> (Klasse 4/5): prophylaktische bilaterale Mastektomie. Gesunde Frauen mit einer PV in den Genen <i>BRCA1</i> oder <i>BRCA2</i> haben ein lebenszeitlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms. Bei gesunden Frauen mit einer PV in den Genen <i>BRCA1</i>- oder <i>BRCA2</i> 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.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
potentielle Vor- und Nachteile eines solchen Eingriffs mit Berücksichtigung der möglichen Alternativen voraus.	Daher setzt eine Einzelfallentscheidung für oder gegen eine bilaterale risiko-reduzierend Mastektomie stets fallbezogen eine umfassende Aufklärung und ausführliche multidisziplinäre Beratung über potentielle Vor- und Nachteile eines solchen Eingriffs mit Berücksichtigung der möglichen Alternativen voraus.	
3.39	3.38	modifiziert 2025
Risiko-reduzierende Operation bei gesunden BRCA1/2- Mutationsträgerinnen (IARC class 4/5): prophylaktische Adnexektomie Frauen mit einer pathogenen BRCA1 oder BRCA2-Mutation haben ein lebenszeitlich erhöhtes Risiko für ein Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom und/oder ein primäres Peritonealkarzinom. Bei gesunden Frauen mit einer pathogenen BRCA1- oder BRCA2-Genmutation führt die prophylaktische Adnexektomie zu einer Reduktion der Ovarialkarzinominzidenz und der Gesamtmortalität. Daher soll die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie fallbezogen im Rahmen einer umfassenden, multidisziplinären Beratung über potentielle Vor- und Nachteile eines solchen Eingriffs und unter Berücksichtigung fehlender effektiver Früherkennungsmöglichkeiten diskutiert und empfohlen werden.	Risikoreduzierende Operation bei gesunden Trägerinnen wahrscheinlich pathogener / pathogener konstitutioneller Varianten in den Genen <i>BRCA1</i> oder <i>BRCA2</i> (Klasse 4/5): prophylaktische bilaterale Adnexektomie. Frauen mit einer PV in den Genen <i>BRCA1</i> oder <i>BRCA2</i> haben ein lebenszeitlich erhöhtes Risiko für ein Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom und/oder ein primäres Peritonealkarzinom. Bei gesunden Frauen mit einer PV in den Genen <i>BRCA1</i>- oder <i>BRCA2</i> führt die prophylaktische Adnexektomie zu einer Reduktion der Ovarialkarzinominzidenz und der Gesamtmortalität. Daher soll die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie fallbezogen im Rahmen einer umfassenden, multidisziplinären Beratung über potentielle Vor- und Nachteile eines solchen Eingriffs und unter Berücksichtigung fehlender effektiver Früherkennungsmöglichkeiten diskutiert und empfohlen werden.	
3.40	3.39	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Risiko-reduzierende Operation bei bereits unilateral an Brustkrebs erkrankten BRCA1/2-Mutationsträgerinnen (IARC class 4/5): kontralaterale Mastektomie und prophylaktische Adnexektomie Bereits an Brustkrebs erkrankte Frauen mit einer pathogenen BRCA1 oder BRCA2-Genmutation haben ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines kontralateralen Mammakarzinoms. Dieses Risiko hängt u. a. ab vom betroffenen Gen und dem Ersterkrankungsalter und ist bei der Beratung zu berücksichtigen. Bei Frauen mit einer pathogenen BRCA1- oder BRCA2-Genmutation führt die kontralaterale, sekundär prophylaktische Mastektomie zu einer Reduktion des kontralateralen Karzinomrisikos. Bei der Indikationsstellung zur kontralateralen sekundär prophylaktischen Mastektomie soll die Prognose des Erstkarzinoms berücksichtigt werden. Bei Patientinnen mit einer pathogenen BRCA1- oder BRCA2-Genmutation führt die prophylaktische Adnexektomie zu einer Reduktion der Brustkrebspezifischen Mortalität und zu einer Erhöhung des Gesamtüberlebens.	Risikoreduzierende Operation bei bereits unilateral an Brustkrebs erkrankten Trägerinnen wahrscheinlich pathogener / pathogener konstitutioneller Varianten (PV) in den Genen <i>BRCA1</i> oder <i>BRCA2</i> (Klasse 4/5): kontralaterale prophylaktische Mastektomie und prophylaktische bilaterale Adnexektomie Bereits an Brustkrebs erkrankte Frauen mit einer PV in den Genen <i>BRCA1</i> oder <i>BRCA2</i> haben ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines kontralateralen Mammakarzinoms. Dieses Risiko hängt u. a. ab vom betroffenen Gen und dem Ersterkrankungsalter und ist bei der Beratung zu berücksichtigen. Bei Frauen mit einer PV in den Genen <i>BRCA1</i> oder <i>BRCA2</i> führt die kontralaterale, prophylaktische Mastektomie zu einer Reduktion des kontralateralen Karzinomrisikos. Bei der Indikationsstellung zur kontralateralen prophylaktischen Mastektomie soll die Prognose des Erstkarzinoms berücksichtigt werden. Bei Patientinnen mit einer PV in den Genen <i>BRCA1</i> oder <i>BRCA2</i> führt die prophylaktische Adnexektomie zu einer Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität und zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens.	modifiziert 2025
3.41	3.40	modifiziert 2025
Risiko-reduzierende Operation bei Risikopersonen ohne nachgewiesene pathogene (IARC class 4/5) BRCA1/2-Mutation Bei Frauen ohne nachgewiesene BRCA1- oder BRCA2-Genmutation ist der Nutzen einer	Risiko-reduzierende Operation bei Risikopersonen ohne nachgewiesene wahrscheinlich pathogene / pathogene Variante (PV) (Klasse 4/5) in den Genen <i>BRCA1</i> oder <i>BRCA2</i>	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
prophylaktischen oder sekundär prophylaktischen kontralateralen Mastektomie nicht nachgewiesen.	Bei Frauen ohne nachgewiesene einer PV in den Genen <i>BRCA1</i> oder <i>BRCA2</i> ist der Nutzen einer risiko-reduzierend bilateralen Mastektomie oder einer risiko-reduzierend kontralateralen Mastektomie nicht nachgewiesen.	
6.64	3.41	modifiziert 2025
Wesentliche Strukturmerkmale für eine qualitätsgesicherte, fach- und sektorenübergreifende Versorgung der Patientinnen mit Brustkrebs sind die flächendeckende Durchführung und Weiterentwicklung von Früherkennungsmaßnahmen (wie Mammographiescreening, Erfassung des genetischen Risikos) mit evidenzbasierter und qualitätsgesicherter Aufklärung, die Zertifizierung von interdisziplinären Brustkrebszentren nach DKG e.V. und DGS e.V., die Umsetzung der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“, die Verbesserung der Kommunikation in der Versorgungskette zur sektorenübergreifenden Nachsorge von Patientinnen, die Integration von Sozialdienst, Psychoonkologie, Rehabilitation, Physiotherapie, Palliativmedizin und der Selbsthilfe in die Betreuungskonzepte.	Wesentliche Strukturmerkmale für eine qualitätsgesicherte, fach- und sektorenübergreifende Betreuung der Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs sind · die flächendeckende Durchführung und Weiterentwicklung von Früherkennungsmaßnahmen (wie Mammographie-Screening, Erfassung des genetischen Risikos) mit evidenzbasierter und qualitätsgesicherter Aufklärung, · die Behandlung in zertifizierten Brustkrebszentren, u.a. nach DKG e.V. und DGS e.V. mit - o Umsetzung der S3-Leitlinie „Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“, - o Verbesserung der Kommunikation in der Versorgungskette zur sektorenübergreifenden Nachsorge von Patientinnen und Patienten, - o und Integration von z.B. Sozialdienst, Psychoonkologie, Rehabilitation, Physiotherapie, spezialisierter Palliativmedizin, Ernährungsberatung, onkologischer Fachpflege, weiterer Gesundheitsfachberufe und der Selbsthilfe in die Betreuungskonzepte.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	3.42	neu 2025
	Bei Patientinnen und Patienten mit DCIS u/o invasivem Mammakarzinom soll die Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs angewendet werden.	
	3.43	neu 2025
	Patientinnen und Patienten mit DCIS u/o invasivem Mammakarzinom sollen in einer prätherapeutischen und in einer postoperativen interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.	
4.1	4.1	modifiziert 2025
Wenn die klinische Untersuchung und/oder vorangegangene Bildgebung einen auffälligen Befund ergibt, sollen folgende Basisuntersuchungen durchgeführt oder komplettiert werden: Anamnese und klinische Brustuntersuchung: Inspektion, Palpation von Brust und Lymphabflussgebieten Mammographie Ultraschall	Als Basisuntersuchungen gelten: · Anamnese und klinische Brustuntersuchung: Inspektion, Palpation von Brust und Lymphabflussgebieten · Mammographie · Ultraschall. Ergibt die klinische Brustuntersuchung einen auffälligen Befund, soll die Diagnostik durch geeignete bildgebende Verfahren und ggf. eine histologische Untersuchung komplettiert werden.	
4.7	4.6	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Bei hoher mammographischer Dichte bzw. eingeschränkter mammographischer Beurteilbarkeit soll eine Sonographie ergänzend durchgeführt werden.	Im Rahmen der Abklärung eines auffälligen Befundes und hoher mammographischer Dichte bzw. eingeschränkter mammographischer Beurteilbarkeit soll eine Sonographie ergänzend durchgeführt werden.	modifiziert 2025
4.6	4.7	modifiziert 2025
Bei aktuell nachgewiesenem Malignom soll prätherapeutisch eine Mammographie oder Tomosynthese bds. in guter Qualität vorliegen oder durchgeführt werden ergänzt durch eine Sonographie bds.	Bei aktuell nachgewiesenem Malignom soll prätherapeutisch eine Mammographie oder Tomosynthese bds. in guter Qualität vorliegen oder durchgeführt werden.	
	4.8	neu 2025
	Bei aktuell nachgewiesenem Malignom soll · eine Sonographie beider Axillae erfolgen. · Bei auffälligem Axillabefund soll, wenn technisch möglich, eine stanzbiopsische Klärung ergänzt werden. · Bei hoher mammographischer Dichte oder mammographisch erschwerter Beurteilbarkeit des Drüsengewebes soll eine Sonographie der Brust bds. ergänzend durchgeführt werden.	
4.8	4.9	modifiziert 2025
Die Sonographie soll zur Abklärung klinisch unklarer und mammographischer sowie MR-tomographischer Befunde der Beurteilungskategorien 0, III, IV und V eingesetzt werden.	Die Sonographie soll zur Abklärung klinisch unklarer und mammographischer sowie MR-tomographischer Befunde der Beurteilungskategorien 0, 3, 4 und 5 eingesetzt werden.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
4.11	4.11	modifiziert 2025
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.	Bei der Abklärung auffälliger Befunde sollte die Kontrastmittel-MRT auf diejenigen Fälle eingegrenzt werden, die mit konventioneller Diagnostik (MG, US) sowie perkutaner Biopsie nicht ausreichend sicher gelöst werden können.	
4.12	4.12	modifiziert 2025
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.	Die ergänzende Kontrastmittel-MRT, alternativ Kontrastmittel-Mammographie, sollte bei gesichertem Malignom dort prätherapeutisch durchgeführt werden, wo mit konventioneller Bildgebung eine eingeschränkte Beurteilbarkeit der Befundausbreitung zu erwarten ist, z.B. invasiv-lobuläres Mammakarzinom, V.a. Multifokalität/-zentrität, sehr dichtes Drüsengewebe etc. Die Indikation hierzu sollte in einer multidisziplinären Konferenz gestellt werden.	
	4.13	neu 2025
	Bei Multifokalität/-zentrität und geplanter brusterhaltender Operation sollte ein Kontrastmittel-MRT erfolgen.	
4.13	4.14	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Eine KM-MRT der Mamma oder KM-Mammographie soll nur dort erfolgen, wo die Möglichkeit einer MRT-gestützten oder KM-Mammographie-gestützten Intervention vorhanden bzw. verbindlich geregelt ist und die histologischen Ergebnisse der Intervention in einer multidisziplinären Konferenz im Sinne der Dokumentation der Ergebnisqualität vorgestellt werden.	Eine Kontrastmittel-MRT der Mamma oder Kontrastmittel-Mammographie soll nur dort erfolgen, wo die Möglichkeit einer MRT-gestützten oder Kontrastmittel-Mammographie-gestützten Intervention vorhanden bzw. verbindlich geregelt ist und die histologischen Ergebnisse der Intervention in einer multidisziplinären Konferenz im Sinne der Dokumentation der Ergebnisqualität vorgestellt werden.	modifiziert 2025
4.15	4.16	modifiziert 2025
Die Steuerung der Biopsie soll mit Hilfe der Bildgebung erfolgen, die den Befund eindeutig darstellt. Bei der Wahl der Entnahmemethode sollen die diagnostische Sicherheit und das Nebenwirkungsrisiko berücksichtigt werden. Der Untersucher soll durch geeignete Maßnahmen sicherstellen, dass die Lokalisation des Befundes wiederzufinden ist (z.B. durch Marker).	Die Steuerung der Biopsie soll mit Hilfe der Bildgebung erfolgen, die den Befund eindeutig darstellt. Bei der Wahl der Entnahmemethode sollen die diagnostische Sicherheit und das Nebenwirkungsrisiko berücksichtigt werden. Der Untersucher soll durch geeignete Maßnahmen sicherstellen, dass die Lokalisation des Befundes wiederzufinden ist (z.B. durch Markereinlage).	
4.17	4.18	modifiziert 2025
Bei Vorliegen von Mikrokalk ohne begleitenden Herdbefund soll die stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie eingesetzt werden.	Bei Vorliegen von Mikrokalk ohne begleitenden Herdbefund soll die röntgen gesteuerte Vakuumbiopsie eingesetzt werden.	
4.18	4.19	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Zur mammographischen oder MRT-gesteuerten Gewebegewinnung sollte die Vakuumbiopsie eingesetzt werden.	Zur röntgen- oder MRT-gesteuerten Gewebegewinnung sollte die Vakuumbiopsie eingesetzt werden.	modifiziert 2025
4.22	4.22	modifiziert 2025
Bei der sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie sollten mindestens 2 Proben bei ≤ 14 G oder mindestens 3 Proben bei 16 G bei nachweisbarer Zielerfassung der Stanznadel entnommen werden. Dabei sollte sichergestellt sein, dass ausreichend Tumorgewebe zur histopathologischen Aufarbeitung inklusive Durchführung der immunhistochemischen Untersuchungen entnommen ist.	Bei der interventionellen, vorzugsweise sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie sollten ≥ 3 Proben bei ≤ 14 G bei nachweisbarer Zielerfassung der Stanznadel entnommen werden.	
3.35	4.23	modifiziert 2025
Bei Vakuumbiopsien röntgen, ultraschall und MRT gestützt ist eine repräsentative und diagnostisch ausreichende Probenmenge anzustreben. Dies ist mittels Präparateradiographie (nur bei Mikrokalk) und Kontrollaufnahmen zu dokumentieren.	Bei Vakuumbiopsien (Röntgen-, Ultraschall- und MRT-gestützt) ist eine repräsentative und diagnostisch ausreichende Probenmenge anzustreben. Dies ist mittels Präparateradiographie (nur bei Mikrokalk) und Kontrollaufnahmen zu dokumentieren.	
	4.24	neu 2025
	Über Artefaktbildung im MRT durch Marker und Tracer soll aufgeklärt werden. Auf die Einbringung von Materialien, die die Beurteilung und Aussagekraft des MRT langfristig beeinträchtigen, sollte verzichtet werden.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
4.26	4.26	modifiziert 2025
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 der Verwendung von sondengestützten Detektionsmethoden soll der Marker zentral in der Läsion platziert werden. Die richtige Lage von Draht, Clip oder sondengestützten Detektionsmethoden soll bildgebend dokumentiert werden. Bei ausgedehnten Befunden kann eine Markierung des operationsrelevanten Zielvolumens durch mehrere Markierungen sinnvoll sein.	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 der Verwendung von sondengestützten Detektionsmethoden soll der Marker zentral in der Läsion platziert werden. Die richtige Lage von Draht, Clip oder Marker soll bildgebend dokumentiert werden. 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.	
	4.27	neu 2025
	Bei pathologischer Sekretion mit V.a. intramammäre Ursache soll eine Sonographie und altersabhängig eine Mammographie erfolgen. Ist eine weitere Bildgebung notwendig, soll eine MRT erfolgen, da die diagnostische Wertigkeit der MRT der Galaktographie überlegen ist. Eine histologische Klärung sollte bei bildgebendem Korrelat mittels minimalinvasiver Intervention erfolgen. Sollte trotz negativer Bildgebung der klinische Verdacht auf ein Malignom weiter bestehen, dann soll eine Duktektomie erfolgen.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
4.29	4.28	modifiziert 2025
Ein Ganzkörperstaging sollte bei allen Patientinnen mit V.a. Fernmetastasen und asymptomatischen Patientinnen mit höherem Metastasierungsrisiko (N+, > T2) und/oder aggressiver Tumorbilogie (z. B.: HER2+, triple-negativ) sowie bei indizierter systemischen Chemo-/Antikörpertherapie mittels CT-Thorax/Abdomen/Becken und Skelettszintigraphie und ggf Erweiterung der Bildgebung abhängig von der Symptomatik erfolgen.	Ein Ganzkörperstaging sollte bei allen Patientinnen mit V.a. Fernmetastasen und asymptomatischen Patientinnen mit höherem Metastasierungsrisiko (N+, > T2) und/oder aggressiver Tumorbilogie (z. B.: HER2+, triple-negativ) sowie bei indizierter systemischen Chemo-/Antikörpertherapie mittels CT-Thorax/Abdomen/Becken und Skelettszintigraphie und ggf. Erweiterung der Bildgebung abhängig von der Symptomatik erfolgen.	
4.33	4.32	modifiziert 2025
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.	Patientinnen mit hohem Lokalrezidivrisiko sollte eine Strahlentherapie angeboten werden. Bei Patientinnen mit geringem Lokalrezidivrisiko kann auf eine Strahlentherapie verzichtet werden.	
	4.33	neu 2025
	Wenn die Radiotherapie der Brust durchgeführt wird, soll diese in Hypofraktionierung (Gesamtdosis ca. 40 Gy in ca. 15-16 Fraktionen in ca. 3 bis 5 Wochen) erfolgen. Alternativ kann sie in konventioneller Fraktionierung (Gesamtdosis ca. 50 Gy in ca. 25-28 Fraktionen in ca. 5-6 Wochen) erfolgen.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	4.34	neu 2025
	Bei erhöhtem Lokalrezidivrisiko kann eine zusätzliche Boost-Bestrahlung des Tumorbetts zur Senkung des Lokalrezidivrisikos erfolgen.	
	4.35	neu 2025
	Eine Teilbrustbestrahlung kann bei Erfüllen aller folgenden Kriterien alternativ zur Ganzbrustbestrahlung zum Einsatz kommen: Alter ≥ 50 Jahre, DCIS ≤ 3 cm, G1-2, R0 (≥ 5 mm), unifokal / unizentrisch.	
	4.36	neu 2025
	Eine endokrine Therapie kann zur Prävention eines Zweitkarzinoms beim Östrogen-Rezeptor-positiven DCIS unter Berücksichtigung einer individuellen Risiko-Nutzen-Bewertung durchgeführt werden.	
4.39	4.42	modifiziert 2025
Bei histologischer Diagnose eines mittels Bildgebung entdeckten Milchgangspapilloms sollte eine Exzision durchgeführt werden, diese kann auch als Vakuumbiopsie erfolgen, sofern keine Atypien vorliegen. Bei Vorliegen einer ADH im Papillom ist eine Exzision erforderlich.	Bei histologischer Diagnose eines mittels Bildgebung entdeckten Milchgangspapilloms sollte eine Exzision durchgeführt werden. Diese kann auch als Vakuum assistierte Exzision erfolgen, sofern keine Atypien vorliegen. Bei Vorliegen einer ADH im Papillom ist eine operative Exzision erforderlich.	
4.43	4.46	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
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.	Ziel der operativen Therapie ist die Tumorentfernung im Gesunden. Die Überlebensraten nach einer brusterhaltenden Therapie (BET) mit nachfolgender Radiotherapie der gesamten Brust sind denen nach einer Mastektomie mindestens äquivalent.	modifiziert 2025
4.44	4.47	modifiziert 2025
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.	Es sollen alle 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.	
4.47	4.48	modifiziert 2025
Bei multizentrischem Mammakarzinom kann auf eine Mastektomie verzichtet werden.	Unter Berücksichtigung der Tumorlokalisation und Tumorgröße kann bei multizentrischem Sitz auf eine Mastektomie verzichtet werden.	
	4.50	neu 2025
	Die intraoperative Sonographie sollte zur Entfernung von palpablen und nicht-palpablen sonographisch sichtbaren Befunden als ergänzende oder alleinige Methode eingesetzt werden.	
4.45	4.51	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Eine Mastektomie soll bei folgenden Indikationen durchgeführt werden: inkomplette Entfernung des Tumors (inkl. intraduktale Komponente), auch nach Nachresektion inflammatorisches Mammakarzinom (in der Regel auch bei pathologischer Komplettremission) bei Kontraindikationen zur Nachbestrahlung nach brusterhaltender Therapie bei absoluter Indikation zur Bestrahlung Wunsch der aufgeklärten Patientin	Eine Mastektomie soll bei folgenden Indikationen durchgeführt werden: · inkomplette Entfernung des Tumors (inkl. intraduktale Komponente), auch nach Nachresektion · inflammatorisches Mammakarzinom · bei Kontraindikationen zur Nachbestrahlung nach brusterhaltender Therapie bei Indikation zur Bestrahlung · Wunsch der aufgeklärten Patientin	modifiziert 2025
4.51	4.56	modifiziert 2025
Das operative axilläre Staging soll mit Hilfe der Sentinellymphknoten-Exzision (SLNE) bei palpatorisch und sonographisch unauffälligem Lymphknotenstatus erfolgen.	Das operative axilläre Staging soll mit Hilfe der Sentinellymphknoten-Exzision (SLNE) bei palpatorisch und bildmorphologisch unauffälligem Lymphknotenstatus erfolgen.	
	4.57	neu 2025
	Bei postmenopausalen Patientinnen ≥ 50 Jahre mit cT1 cN0 HR+ HER2-G1-2-Tumoren, die eine brusterhaltende Operation mit anschließender perkutaner Ganzbrustbestrahlung und adäquater Systemtherapie erhalten, kann auf das operative axilläre Staging verzichtet werden.	
4.91	4.58	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Aus Februar 2024 redaktionell aktualisiert: Bei Patientinnen ≥ 70 Jahre (+/- Co-Morbiditäten, cT1, cN0, HR+ HER2- und fehlende therapeutische Konsequenz) kann auf das operative axilläre Staging verzichtet werden.	Bei Patientinnen ≥ 70 Jahre mit cT1, cN0, HR+ HER2- Tumoren kann unabhängig von der Art der Brustoperation auf das operative axilläre Staging verzichtet werden.	modifiziert 2025
4.53	4.60	modifiziert 2025
Bei Patientinnen mit pT1-pT2/cN0-Tumoren, die eine brusterhaltende Operation mit anschließender perkutaner Bestrahlung über tangential Gegenfelder (Tangentialbestrahlung) erhalten und einen oder zwei positive Sentinel-Lymphknoten aufweisen, sollte auf eine Axilladisektion verzichtet werden.	Bei Patientinnen mit pT1-pT3/cN0-Tumoren, die eine brusterhaltende Operation mit anschließender perkutaner Ganzbrustbestrahlung erhalten und einen oder zwei positive Sentinel-Lymphknoten aufweisen, sollte auf eine Axilladisektion verzichtet werden.	
4.53	4.61	modifiziert 2025
Bei Patientinnen mit pT1-pT2/cN0-Tumoren, die eine Mastektomie mit anschließender Bestrahlung der Thoraxwand erhalten und einen oder zwei positive Sentinel-Lymphknoten aufweisen, kann auf eine Axilladisektion verzichtet werden.	Bei Patientinnen mit pT1-pT3/cN0-Tumoren, die eine Mastektomie mit anschließender Bestrahlung erhalten und einen oder zwei positive Sentinel-Lymphknoten aufweisen, sollte auf eine Axilladisektion verzichtet werden.	
4.56	4.62	modifiziert 2025
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.	Bei Patientinnen, die eine primär systemische Therapie (PST) erhalten, und prätherapeutisch einen palpatorisch und sonographisch negativen Lymphknotenstatus (cN0) aufweisen, soll die SLNE nach der PST durchgeführt werden.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
4.57	4.63	modifiziert 2025
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 Axilladisektion erfolgen.	Bei Patientinnen, die eine primär systemische Therapie (PST) erhalten und prätherapeutisch einen stanzbiologisch positiven Nodalstatus und nach der PST einen klinisch negativen Nodalstatus aufweisen (ycN0), soll entweder eine 'Targeted axillary dissection' (TAD) oder eine Axilla-dissektion erfolgen.	
	4.66	neu 2025
	Die Gewebefixation soll in 10 %igem neutral gepuffertem Formalin erfolgen. Auf ein adäquates Volumenverhältnis zwischen Fixans und Gewebe soll geachtet werden (optimal: 10fach mehr Fixans im Verhältnis zum Gewebevolumen). Die Fixationsdauer soll zwischen 6 h und 72 h betragen. Der Zeitraum zwischen Gewebeentnahme und Fixation sollte eine Stunde nicht überschreiten (kalte Ischämiezeit).	
	4.70	neu 2025
	Bei allen invasiven Mammakarzinomen sollen folgende Parameter bestimmt werden, vorzugsweise bereits an der Stanzbiopsie: · Histologischer Tumortyp gemäß aktueller WHO-Klassifikation (derzeit 5. Auflage) · Histologisches Grading nach Elston und Ellis · Östrogen- und Progesteronrezeptor-Status (ER/PR)	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	· HER2-Status · Ki67-Proliferationsindex · Maximaler Tumordurchmesser (metrisch; nach operativer Entfernung). Bei extensiver DCIS-Komponente auch Gesamtausdehnung einschließlich der DCIS-Komponente · Peritumorale Gefäßinvasion (nach operativer Entfernung; gemäß aktueller TNM-Klassifikation) · Resektionsrand-Status (nach operativer Entfernung; gemäß TNM-Klassifikation) sowie minimale Sicherheitsabstände · pTN-Status (lokoregionäre Tumorausbreitung, lokoregionärer Lymphknotenbefall; nach operativer Entfernung) gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation	
	4.71	neu 2025
	An Gewebeproben aus Fernmetastasen sollen ER, PR und HER2 bestimmt werden. Weitere molekularepathologische oder immunhistologische Tests [z. B. an Tumorgewebe oder zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA)] sollten dann durchgeführt werden, wenn das Ergebnis den Behandlungsansatz ändert oder wenn die Patientin Zugang zu geeigneten Therapiemaßnahmen oder klinischen Studien erhält.	
4.66	4.72	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
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.	Die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus (ER/PR) soll immunhistochemisch erfolgen. Es soll jeweils der Prozentsatz positiver Tumorzellkerne und die durchschnittliche Färbeintensität angegeben werden. Die Bewertung als ER- bzw. PR-positiv erfordert mindestens 1 % positive Tumorzellkerne. Tumoren mit 1 bis 10% positiven Tumorzellkernen sind als gering positiv einzuordnen.	modifiziert 2025
4.67	4.73	modifiziert 2025
Als Voraussetzung für die Trastuzumab-Therapie wird HER2-Positivität definiert als eine immunhistochemisch nachgewiesene Protein-Überexpression mit einem Score 3+ oder eine vorzugsweise mittels Insitu-Hybridisierung (ISH) nachgewiesene Genamplifikation.	Bei immunhistochemischer Bestimmung des HER2-Status soll der immunhistochemische Score und der den Score-definierende Prozentsatz positiver Tumorzellen entsprechend den ASCO/CAP-Empfehlungen angegeben werden: Score 0, Score 1+, Score 2+ oder Score 3+. Bei einem immunhistochemischen Score 2+ soll zur Festlegung des HER2-Status eine In-situ-Hybridisierung ergänzt werden. Deren Auswertung soll den ASCO/CAP-Empfehlungen folgen.	
4.77	4.74	modifiziert 2025
Die Reproduzierbarkeit der Ki-67-Bestimmung lässt sich durch Anwendung einheitlicher Kriterien signifikant verbessern. Die Bestimmung sollte daher standardisiert erfolgen.	Bei der immunhistochemischen Bestimmung des Ki67-Proliferationsindex soll der durchschnittliche Prozentsatz markierter Tumorzellkerne angegeben werden. Der Proliferationsindex sollte durch Auszählen oder Bildanalyse bestimmt werden. In Fällen, bei denen der exakte Wert für klinische Entscheidungen nicht relevant ist, kann auch eine semiquantitative Bestimmung in 5% Schritten erfolgen.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	4.75	neu 2025
	Beim metastasierten triple-negativen Mammakarzinom sollten bei der immunhistochemischen PD-L1-Bestimmung der Immunzell-Flächen-Score (Immune Cells in tumor area; IC) sowie der Combined Positive Score (CPS)-Score angegeben werden.	
4.68	4.76	modifiziert 2025
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.	Bei der Bestimmung des ER-, PR-, HER2- und PD-L1-Status sowie des Ki67- 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.	
4.69	4.77	modifiziert 2025
Zur Einschätzung des Erkrankungsverlaufs (Prognose) soll der pTNM-Status (lokoregionäre Tumorausbreitung, lokoregionärer Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung) gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation (derzeit 8. Auflage [Brierley, James et al. 2017] erhoben werden.	Zur Einschätzung der Prognose sollen als Grundlage für die Therapieentscheidung beim frühen Mammakarzinom die Tumorgröße – pT (gemäß aktueller TNM-Klassifikation) und der Lymphknotenstatus – pN (gemäß aktueller TNM-Klassifikation) herangezogen werden.	
4.70	4.78	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Zur Einschätzung des Erkrankungsverlaufs (Prognose) sollen der Resektionsrandstatus (R-Klassifikation, gemäß aktueller TNM-Klassifikation, derzeit 8. Auflage [Brierley, James et al. 2017]) sowie Sicherheitsabstände erhoben werden.	Zur Einschätzung der Prognose soll als Grundlage für die Therapieentscheidung beim frühen Mammakarzinom der Resektionsrandstatus (gemäß aktueller TNM-Klassifikation) herangezogen werden.	modifiziert 2025
4.71	4.79	modifiziert 2025
Zur Einschätzung des Erkrankungsverlaufs (Prognose) soll der histologische Typ (gemäß aktueller WHO-Klassifikation) erhoben werden.	Zur Einschätzung der Prognose soll als Grundlage für die Therapieentscheidung beim frühen Mammakarzinom der histologische Tumortyp (gemäß aktueller WHO-Klassifikation) herangezogen werden.	
4.72	4.80	modifiziert 2025
Zur Einschätzung des Erkrankungsverlaufs (Prognose) soll das histologische Grading gemäß Elston und Ellis [Elston, C. W. et al. 1991] erhoben werden.	Zur Einschätzung der Prognose soll als Grundlage für die Therapieentscheidung beim frühen Mammakarzinom der histologische Grad herangezogen werden.	
4.73	4.81	modifiziert 2025
Zur Einschätzung des Erkrankungsverlaufs (Prognose) soll die peritumorale Lymphgefäßinvasion (gemäß aktueller TNM-Klassifikation, derzeit 8. Auflage [Brierley, James et al. 2017]) erhoben werden.	Zur Einschätzung der Prognose soll als Grundlage für die Therapieentscheidung beim frühen Mammakarzinom die peritumorale Gefäßinvasion (gemäß aktueller TNM-Klassifikation) herangezogen werden.	
	4.82	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	Zur Einschätzung der Prognose soll als Grundlage für die Therapieentscheidung beim frühen Mammakarzinom der Biomarker-definierte Tumortyp auf der Grundlage des ER-, PR- und HER2-Status sowie Ki67-Proliferationsindex herangezogen werden.	modifiziert 2025
4.74	4.83	modifiziert 2025
Zur Einschätzung des Erkrankungsverlaufs (Prognose) soll das Alter erhoben werden.	Zur Einschätzung des Erkrankungsverlaufs und zur Therapieentscheidung sollen das Alter und die Komorbidität herangezogen werden.	
4.76	4.85	modifiziert 2025
Ki-67 ist ein kontinuierlicher Marker der Proliferationsaktivität. Bei einer Ki-67-Positivität $\geq 25\%$ kann von einem erhöhten Risiko ausgegangen werden.	Ki67 ist ein kontinuierlicher Marker der Proliferationsaktivität. Bei einer Ki67-Positivität $\geq 25\%$ kann von einem erhöhten Rezidivrisiko ausgegangen werden. Bei einem Ki67 $\leq 10\%$ kann von einem niedrigen Rezidivrisiko ausgegangen werden.	
4.78	4.86	modifiziert 2025
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	Wenn bei Frauen mit einem ER/PR-positiven, HER2-negativen invasiven Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall oder bei 1-3 befallenen Lymphknoten die konventionellen Prognoseparameter einschließlich Ki67 keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben, kann ein methodisch standardisierter und	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Multigentests besteht jedoch weiterer Forschungsbedarf, da die Studienlage und die Nachbeobachtungszeiten in den vorliegenden Studien noch nicht ausreichend sind.	klinisch validierter Multigentest bei der Entscheidung herangezogen werden. Hinsichtlich der therapeutischen Interpretation von Multigentests bei prämenopausalen Patientinnen besteht jedoch weiterer Forschungsbedarf, da die Studien- und Datenlage heterogen ist.	
4.80	4.88	modifiziert 2025
Zur Einschätzung der voraussichtlichen Wirkung adjuvanter systemischer Therapien (Prädiktion) soll der Östrogen-/Progesteronrezeptorstatus für eine endokrine Systemtherapie erhoben werden.	Zur Einschätzung der voraussichtlichen Wirkung adjuvanter systemischer Therapien (Prädiktion) soll der Östrogen-/Progesteronrezeptorstatus für eine endokrine Systemtherapie herangezogen werden.	
	4.89	neu 2025
	Von einer geringeren endokrinen Sensitivität des Mammakarzinoms ist auszugehen: · Bei geringer Expression des Östrogenrezeptors (1 bis 10% der Tumorzellen) · Bei alleiniger Expression des Progesteronrezeptors und negativem ER-Status (<1% der Tumorzellen) Tumoren mit diesen Eigenschaften sind in ihrer Prognose und in ihrer Biologie nicht einheitlich und ähneln bezüglich Tumorbiologie, Prognose und Therapieansprechen häufig den ER-negativen Karzinomen.	
4.82	4.90	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Zur Einschätzung der voraussichtlichen Wirkung adjuvanter systemischer Therapien (Prädiktion) soll der Menopausenstatus für den Einsatz einer antiöstrogenen Therapie erhoben werden.	Zur Einschätzung der voraussichtlichen Wirkung adjuvanter systemischer Therapien (Prädiktion) soll der Menopausenstatus für den Einsatz einer antiöstrogenen Therapie herangezogen werden.	modifiziert 2025
4.81	4.91	modifiziert 2025
Zur Einschätzung der voraussichtlichen Wirkung adjuvanter systemischer Therapien (Prädiktion) soll der HER2-Status für eine zielgerichtete Anti-HER2-Therapie erhoben werden.	Zur Einschätzung der voraussichtlichen Wirkung einer anti-HER2-gerichteten Systemtherapie soll der HER2-Status herangezogen werden.	
4.83	4.92	modifiziert 2025
Verschiedene prädiktive Faktoren besitzen einen signifikanten Vorhersagewert für das Eintreten einer pathologischen Komplettremission (pCR). Im Vorfeld einer neoadjuvanten Systemtherapie sollen erhoben werden: Alter cT* cN* histologischer Typ histologisches Grading ER- und PgR-Status HER2-Status *Klinische Parameter	Verschiedene prädiktive Faktoren besitzen einen signifikanten Vorhersagewert für das Eintreten einer pathologischen Komplettremission (pCR): · Alter* · Körpergewicht* · cT* · cN* · histologischer Typ · histologisches Grading · Tumorinfiltrierende Lymphozyten (TILs) · ER- und PgR-Status	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	· HER2-Status · Ki67 <i>*Klinische Parameter</i>	
	4.93	neu 2025
	Bei Vorliegen einer metastasierten oder therapieresistenten Brustkrebserkrankung, bei der abzusehen ist, dass die Standardtherapiemöglichkeiten keinen Überlebensvorteil mehr bringen, sollte eine Vorstellung der Patientin/des Patienten in einem molekularen Tumorboard zur umfassenden NGS-basierten molekularepathologischen Diagnostik angeboten werden.	
4.86	4.94	modifiziert 2025
Nach brusterhaltender Operation wegen eines invasiven Karzinoms soll eine Bestrahlung der betroffenen Brust durchgeführt werden. Bei Patientinnen mit eindeutig begrenzter Lebenserwartung (<10 Jahre) und einem kleinen (pT1), nodal-negativen (pN0), Hormon-rezeptorpositiven HER2-negativen Tumor mit endokriner adjuvanter Therapie, freie Schnittränder vorausgesetzt (alle Kriterien sollen erfüllt sein), kann unter Inkaufnahme eines erhöhten Lokalrezidivrisikos nach individueller Beratung auf die Strahlentherapie verzichtet werden. Hinweis für alle Empfehlungen: Alle Einzelpositionen sind „oder“-Verknüpfungen. „Und“-Verknüpfungen sind mit einem „und“ dargestellt.	Nach brusterhaltender Operation wegen eines invasiven Karzinoms soll eine Bestrahlung der betroffenen Brust durchgeführt werden. Bei Patientinnen mit eindeutig begrenzter Lebenserwartung (<10 Jahre) und einem kleinen (pT1), nodal-negativen (pN0), Hormon-rezeptorpositiven HER2-negativen Tumor mit endokriner adjuvanter Therapie, freie Schnittränder vorausgesetzt (alle Kriterien sollen erfüllt sein), kann unter Inkaufnahme eines erhöhten Lokalrezidivrisikos nach individueller Beratung auf die Strahlentherapie verzichtet werden.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
4.87	4.95	modifiziert 2025
Die Radiotherapie der Brust soll in moderater Hypofraktionierung (Gesamtdosis ca. 40 Gy in ca. 15-16 Fraktionen in ca. 3 Wochen) oder kann in konventioneller Fraktionierung (Gesamtdosis ca. 50 Gy in ca. 25-28 Fraktionen in ca. 5-6 Wochen) erfolgen.	Die Radiotherapie der Brust soll in moderater Hypofraktionierung (Gesamtdosis ca. 40 Gy in ca. 15-16 Fraktionen in ca. 3 Wochen) erfolgen.	
	4.96	neu 2025
	Eine ultra-hypofraktionierte Radiotherapie mit 26 Gy in 5 Fraktionen über eine Woche kann nach Aufklärung über die fehlenden Langzeitdaten und das möglicherweise erhöhte Spättoxizitätsrisiko zum Einsatz kommen.	
	4.97	neu 2025
	Bei linksseitigem Tumorsitz sollte die Bestrahlung zur Herzschonung in tiefer Einatemtechnik "Deep Inspiration Breath Hold" (DIBHT) oder atemgetriggert "Gating" erfolgen.	
	4.99	neu 2025
	Die Boostbestrahlung sollte als perkutaner Boost (sequentiell oder simultan-integriert) verabreicht werden.	
	4.100	neu 2025

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	Wenn bereits präoperativ aufgrund der vorliegenden Informationen eine gesicherte Boost-Indikation besteht, kann eine intraoperative Boost-Bestrahlung erfolgen.	
	4.101	neu 2025
	Die Boost-Bestrahlung kann in individuellen Fällen (z.B. tiefliegendes Tumorbett) als interstitielle Brachytherapie verabreicht werden.	
	4.102	neu 2025
	Bei geplanter Boostbestrahlung sollte eine intraoperative Clipmarkierung des Tumorbetts erfolgen.	
4.89	4.103	modifiziert 2025
Eine alleinige Teilbrustbestrahlung (als Alternative zur Nachbestrahlung der ganzen Brust) kann bei Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko durchgeführt werden.	Eine alleinige Teilbrustbestrahlung (als Alternative zur Nachbestrahlung der ganzen Brust) kann bei Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko (Alter ≥ 50 Jahre, Tumorgroße < 3 cm, pN0, ER/PgR pos., HER2 neg., G1-2, R0, nicht-lobuläre Histologie – alle Kriterien sollten erfüllt sein) durchgeführt werden.	
	4.104	neu 2025
	Die Teilbrustbestrahlung soll als perkutane Radiotherapie (moderat hypofraktionierte Radiotherapie mit 40 Gy in 15 Fraktionen über 3	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	Wochen oder ultra-hypofraktionierte Radiotherapie mit 30 Gy in 5 Fraktionen über 1,5 Wochen) oder als interstitielle Multikatheter-Brachytherapie durchgeführt werden.	
	4.105	neu 2025
	Eine alleinige intraoperative Teilbrustbestrahlung mit niedrigenergetischen Röntgenstrahlen oder Elektronen kann nach Aufklärung über das erhöhte Lokalrezidivrisiko eingesetzt werden, wenn die intraoperative Radiotherapie im Rahmen des ersten operativen Eingriffs erfolgt.	
	4.106	neu 2025
	Eine stark akzelerierte, hochdosierte perkutane Radiotherapie (2x tgl. 3,85 Gy bis 38,5 Gy) oder eine Brachytherapie mit Einzellumenkathetern sollte bei der Teilbrustbestrahlung nicht zum Einsatz kommen.	
	4.107	neu 2025
	Die Teilbrustbestrahlung kann als ultra-hypofraktionierte Radiotherapie mit 26 Gy in 5 Fraktionen über 1 Woche) durchgeführt werden.	
	4.108	neu 2025
	Bei geplanter Teilbrustbestrahlung sollte eine intraoperative Clipmarkierung des Tumorbetts erfolgen.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
4.93	4.112	modifiziert 2025
Die adjuvante Bestrahlung der regionalen Lymphabflussgebiete verbessert das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben in Untergruppen von Patientinnen.	Die adjuvante Bestrahlung der regionalen Lymphabflussgebiete (Supra-/Infraklavikularregion, Mammaria interna-Region, nicht-dissezierte Anteil der Axilla) verbessert das brustkrebsspezifische Überleben und das Gesamtüberleben in Untergruppen von Patientinnen.	
	4.113	neu 2025
	Bei Nachweis von 4 und mehr befallenen axillären Lymphknoten soll eine Bestrahlung der regionalen Lymphabflussgebiete durchgeführt werden.	
4.95	4.114	modifiziert 2025
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)	Bei Nachweis von 1-3 befallenen axillären Lymphknoten und Vorliegen von Risikofaktoren: · ER/PgR-negativ oder · medialer oder zentraler Tumorsitz sollte eine Bestrahlung der regionalen Lymphabflussgebiete durchgeführt werden.	
4.94	4.115	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Eine Bestrahlung der regionalen Lymphabflussgebiete kann bei Patientinnen mit pN0- oder pN1mi-Stadium erfolgen, sofern die folgenden Bedingungen alle erfüllt sind: Prämenopausal zentraler oder medialer Sitz G3 und ER/PgR-negativ	Eine Bestrahlung der regionalen Lymphabflussgebiete kann bei Patientinnen mit pN0- oder pN1mi-Stadium erfolgen, sofern die folgenden Bedingungen alle erfüllt sind: · Prämenopausal · zentraler oder medialer Tumorsitz · G3 und ER/PgR-negativ	modifiziert 2025
4.100	4.116	modifiziert 2025
Bei nachgewiesenem Befall der A. mammaria interna Lymphknoten sollten diese bestrahlt werden.	Bei nachgewiesenem Befall der A. mammaria interna Lymphknoten oder der supra-/infraklavikulären Lymphknoten sollte eine Bestrahlung der regionalen Lymphabflussgebiete durchgeführt werden.	
	4.117	neu 2025
	Wenn eine Bestrahlung der Lymphabflusswege durchgeführt wird, sollte auch eine Bestrahlung der Brust bzw. Thoraxwand erfolgen.	
4.101	4.118	modifiziert 2025
Die Bestrahlung der A. mammaria interna Lymphknoten soll bei erhöhtem kardialen Risiko oder einer Therapie mit Trastuzumab individuell interdisziplinär entschieden werden.	Die Bestrahlung der A. mammaria interna Lymphknoten soll bei erhöhtem kardialen Risiko oder einer Therapie mit Trastuzumab/Pertuzumab individuell interdisziplinär entschieden werden.	
4.102	4.119	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
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.	Wenn bei Patientinnen mit befallenen axillären Wächterlymphknoten (> 2 mm) keine axilläre Dissektion erfolgt ist, sollte das klinische Zielvolumen der adjuvanten Strahlentherapie neben der Brust bzw. Thoraxwand die axillären Level I-IV mit erfassen.	modifiziert 2025
4.91	4.120	modifiziert 2025
Sofern bei Patientinnen mit mehr als 1-2 befallenen Sentinellymphknoten keine Axilladissektion erfolgt ist, sollte eine Bestrahlung der Axilla und der Supra-/Infraklavikularregion analog der AMAROS-Studie erfolgen.	Sind nur 1-2 axilläre Wächterlymphknoten befallen (> 2 mm) und besteht ansonsten keine Indikation zur Lymphabflussbestrahlung, kann in dieser Situation ein Verzicht auf die Bestrahlung von Level III-IV und des kranialen Anteils von Level I-II (obere Feldgrenze des PTV bis 5 mm unterhalb der V. axillaris) erwogen werden.	
4.103	4.121	modifiziert 2025
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.	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 in moderater Hypofraktionierung (Gesamtdosis ca. 40-43,5 Gy in ca. 15-16 Fraktionen in ca. 3 Wochen) erfolgen.	
4.107	4.125	modifiziert 2025
Eine adjuvante endokrine Therapie kann unabhängig von der Radiotherapie eingeleitet werden. (1a) Eine Therapie mit Trastuzumab kann während einer Strahlentherapie fortgeführt werden. Bei einer	Eine adjuvante endokrine Therapie kann unabhängig von der Radiotherapie eingeleitet werden.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
simultanen A.-mammaria-Lymphknoten-Bestrahlung soll das Vorgehen interdisziplinär festgelegt werden. (4)		
	4.126	neu 2025
	Eine Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab kann während einer adjuvanten Strahlentherapie fortgeführt werden. Bei einer simultanen A.-mammaria-Lymphknoten-Bestrahlung soll das Vorgehen interdisziplinär festgelegt werden.	
	4.127	neu 2025
	Eine Therapie mit Trastuzumab Emtansin (T-DM1) kann während einer adjuvanten Strahlentherapie eingeleitet bzw. fortgeführt werden. Auf eine optimale Lungenschonung sollte wegen des geringfügig erhöhten Pneumonitis-Risikos geachtet werden.	
	4.128	neu 2025
	Eine Therapie mit Pembrolizumab kann während einer adjuvanten Strahlentherapie fortgeführt werden.	
	4.129	neu 2025
	Eine Therapie mit Inhibitoren Cyclin-abhängiger Kinasen (CDK) oder der Poly(ADP-ribose)-Polymerase (PARP) sollte während der adjuvanten	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	Strahlentherapie vermieden werden, da ausreichende Daten zur Sicherheit fehlen.	
4.154	4.136	modifiziert 2025
Zur Vermeidung später Rezidive (> 5 Jahre nach Erstdiagnose) sollten Patientinnen mit rezeptor-positiver Erkrankung einen täglichen Alkoholkonsum von > 12 g reinen Alkohols vermeiden.	Patientinnen sollten dahingehend beraten werden, dass Alkoholkonsum vor oder nach Diagnosestellung ein erhebliches Brustkrebsrisiko beziehungsweise Rezidivrisiko birgt. Bei einem übermäßigen Alkoholkonsum steigt das relative Risiko der Gesamtsterblichkeit. Patientinnen sollten einen täglichen Alkoholkonsum von >6g/Tag vermeiden.	
4.122	4.138	modifiziert 2025
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.	Bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem, primär inoperablem oder inflammatorischem Mammakarzinom soll eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes durchgeführt werden.	
4.108	4.140	modifiziert 2025
Patientinnen mit Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor-positiven (*) invasiven Tumoren sollen eine endokrine Therapie erhalten. * (>/=10% progesteronrezeptor-positive Tumorzellkerne)	Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven invasiven Tumoren sollen eine endokrine Therapie erhalten.	
	4.145	neu 2025

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	Die Messung des Ki67 nach 2-4 wöchiger präoperativer endokriner (Induktions)-therapie ermöglicht die frühe Abschätzung der Sensitivität gegenüber der präoperativ eingesetzten endokrinen Therapie. Ein postendokrines Ki67 $\leq 10\%$ ist mit einer verbesserten Prognose (vs. Ki67 $> 10\%$) assoziiert.	
	4.146	neu 2025
	Eine adjuvante endokrine Therapie sollte bei prämenopausalen Patientinnen mit erhöhten Rezidivrisiko eine ovarielle Suppression (2-5 Jahre in Kombination mit Tamoxifen oder 5 Jahre in Kombination mit einem Aromataseinhibitor) beinhalten.	
	4.147	neu 2025
	Bei prämenopausalen Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko ist der Einsatz der Aromatasehemmer vs. Tamoxifen in Kombination mit der ovariellen Suppression mit einem geringeren Rezidivrisiko, jedoch noch ohne nachweisbaren Effekt auf das Gesamtüberleben assoziiert.	
	4.148	neu 2025
	Bei postmenopausalen Patientinnen soll die Aromatasehemmer-haltigen endokrinen Therapie mindestens 5 Jahre und bei Patientinnen mit einem erhöhten Rezidivrisiko bis zu 7-8 Jahre betragen. Eine über diesen Zeitraum hinausgehende endokrine Therapie ist lediglich mit	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	einem geringeren Risiko für das Auftreten eines kontralateralen Mammakarzinoms assoziiert.	
	4.149	neu 2025
	Bei Patientinnen mit HR+/HER2-Mammakarzinom und hohem Rückfallrisiko (bei N2-3 oder N1 mit G3 oder Tumorgroße $\geq$ 5cm) sollte Abemaciclib für 2 Jahre in Kombination mit der endokrinen Standard-Therapie oder Ribociclib (bei N+, oder N0 T3/T4, oder N0 T2 G3 oder N0 T2 G2 und (Ki-67 $\geq$ 20 % oder high-risk Genexpression)) für 3 Jahre in Kombination mit einem Aromatasehemmer (+ OFS bei prämenopausalen Patientinnen) durchgeführt werden. Beide Medikamente führen zur Senkung der Rezidivwahrscheinlichkeit.	
	4.150	neu 2025
	Bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem und HER2/neu negativem Mammacarcinom mit hohem Rückfallrisiko (z.B. N2-3 oder CPS Score $\geq$ 3 nach neoadjuvanter Chemotherapie) und einer Keimbahn BRCA1/2 Mutation sollte Olaparib für 1 Jahr in Kombination mit der endokrinen Standard-Therapie durchgeführt werden.	
4.130	4.151	modifiziert 2025
Platinsalze erhöhen beim triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) unabhängig vom BRCA-Status die Komplettremissions-Rate (pCR-Rate).	Bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) im Stadium II-III sollten Platinsalze zusätzlich zu einer Kombinationschemotherapie unabhängig vom BRCA-Status eingesetzt werden.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Der Vorteil auf das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben ist nicht abschließend geklärt. Die Toxizität ist höher.		
	4.152	neu 2025
	Bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) Tumor >10mm und nodal negativ sollte eine Chemotherapie durchgeführt werden.	
	4.153	neu 2025
	Sofern bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) die Indikation zu einer alleinigen anthrazyklin-/taxanhaltigen Chemotherapie besteht, sollte diese dosisdicht erfolgen.	
	4.154	neu 2025
	Patientinnen mit einem triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) größer 2 cm oder mit Lymphknotenbefall sollten den ICPI Pembrolizumab in Kombination mit einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Anthrazyklin/Taxan/Carboplatin erhalten. Das Therapie sollte postoperativ mit 9 Zyklen adjuvant Pembrolizumab fortgesetzt werden.	
	4.155	neu 2025

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	Patientinnen mit einem triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) mit non-pCR nach anthrazyklin- / taxanhaltiger Chemotherapie sollten adjuvant Capecitabin für 6-8 Zyklen erhalten.	
	4.156	neu 2025
	Patientinnen mit einem triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) und pathogener <i>BRCA-1</i> oder <i>BRCA-2</i> Keimbahnmutation, die nach neoadjuvanter Chemotherapie keine pCR erreicht haben oder die ein hohes Risiko nach primärer Operation aufweisen (> pT2, und/oder >pN1), sollten Olaparib über 1 Jahr erhalten.	
4.132	4.157	modifiziert 2025
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.	Patientinnen mit HER2-positiven Mammakarzinomen (immunhistochemisch Score 3+ oder Score 2+ und ISH-positiv) mit einem Durchmesser >1 cm sollen eine Chemotherapie mit einer anti-HER2-gerichteten Therapie erhalten	
	4.158	neu 2025
	Bei Patientinnen mit HER2-positiven Mammakarzinomen (immunhistochemisch Score 3+ oder Score 2+ und ISH-positiv) und einer Tumorgröße ab 6 mm sollte eine Chemotherapie in Kombination mit einer anti-HER2-gerichteten Therapie durchgeführt werden.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
4.132	4.160	modifiziert 2025
Patientinnen mit klinischer Tumorgrosse kleiner 2cm und klinisch negativem axillären Lymphknotenstatus kann eine primäre Operation angeboten werden, um eine Deeskalation der Systemtherapie in Form von Paclitaxel in Kombination mit Trastuzumab über 12 Wochen zu ermöglichen. Trastuzumab soll über eine Gesamtdauer von einem Jahr verabreicht werden.	Patientinnen mit HER2-positiven Mammakarzinomen (immunhistochemisch Score 3+ oder 2+ und ISH-positiv) und klinischer Tumorgrosse $\leq$ 2cm sowie klinisch und sonographisch negativem axillären Lymphknotenstatus kann eine primäre Operation angeboten werden, um eine Deeskalation der Systemtherapie in Form von Paclitaxel in Kombination mit Trastuzumab über 12 Wochen zu ermöglichen. Trastuzumab soll über eine Gesamtdauer von einem Jahr verabreicht werden.	
	4.161	neu 2025
	Patientinnen mit HER2-positiven Mammakarzinomen (immunhistochemisch Score 3+ oder 2+ und ISH-positiv) mit einem Durchmesser > 2 cm und/oder positivem Nodalstatus (klinisch bzw. sonographisch oder bioptisch) sollten eine neoadjuvante Chemotherapie in Kombination mit Trastuzumab und Pertuzumab erhalten.	
	4.162	neu 2025
	Patientinnen mit HER2-positiven Mammakarzinomen (immunhistochemisch Score 3+ oder 2+ und ISH-positiv) und histopathologischer Komplettremission sollen weiterhin Trastuzumab erhalten, bis eine Gesamtdauer von einem Jahr erreicht ist. Bei initial klinisch oder pathohistologisch nachgewiesenem ipsilateralen axillären Lymphknotenbefall, kann diese Therapie mit Pertuzumab über die Gesamtdauer von einem Jahr kombiniert werden.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	4.163	neu 2025
	Bei Patientinnen mit HER2-positiven Mammakarzinomen (immunhistochemisch Score 3+ oder 2+ und ISH-positiv) kommen als Therapieregime anthrazyklin-/ taxanhaltige Schemata oder anthrazyklinfreie Regime (Taxane, Carboplatin, Trastuzumab +/- Pertuzumab) zum Einsatz.	
	4.164	neu 2025
	Trastuzumab sollte insgesamt für 12 Monate verabreicht werden. Eine kürzere Dauer von 6 Monaten kann im Falle von niedrigem Risiko oder kardialen Komorbiditäten erwogen werden.	
	4.165	neu 2025
	Patientinnen mit HER2-positiven Mammakarzinomen (immunhistochemisch Score 3+ oder 2+ und ISH-positiv) und nicht erreichter histologischer Komplettremission (non-pCR) nach einem Anthrazyklin- oder Taxan-basierten Chemotherapieschema in Kombination mit anti-HER2 gerichteter Therapie sollen als postneoadjuvante Therapie 14 Zyklen Trastuzumab-Emtansin erhalten.	
	4.166	neu 2025
	Patientinnen mit hormonrezeptor-positiven, HER2-positiven Mammakarzinomen (immunhistochemisch Score 3+ oder 2+ und ISH-	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	positiv) im Stadium II bis III kann nach adjuvanter anti-HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab allein eine erweiterte (postneo-) adjuvante Therapie mit Neratinib für ein Jahr angeboten werden. Patientinnen mit Tumoren unter 2 cm sollten nicht mit Neratinib behandelt werden.	
	4.167	neu 2025
	Bei hormonrezeptor-positiven HER2-positiven Mammakarzinomen (immunhistochemisch Score 3+ oder 2+ und ISH-positiv) sollte die endokrine Therapie im adjuvanten Setting parallel zu Trastuzumab, Trastuzumab / Pertuzumab bzw. T-DM1 gegeben werden.	
4.135	4.168	modifiziert 2025
Patientinnen mit einem erhöhten anamnese- oder Krebstherapiebasierten Risiko für einen Knochenverlust sollten zu Beginn der Therapie eine Knochendichtemessung durchführen lassen. Abhängig vom Ergebnis und weiteren Risikofaktoren sollte die Knochendichtemessung in regelmäßigen Abständen wiederholt werden.	Bei Patientinnen mit einem erhöhten Anamnese- oder Krebstherapiebasierten Risiko für einen Knochenverlust sollte zu Beginn der Therapie eine Knochendichtemessung durchgeführt werden. Abhängig vom Ergebnis und Hinzukommen weiterer Risikofaktoren sollte die Knochendichtemessung wiederholt werden, falls davon eine Therapieänderung abgeleitet werden kann.	
4.136	4.169	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
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) empfohlen werden.	Zur Vermeidung von Krebstherapie-induzierten osteoporose-assoziierten Frakturen sollte eine präventive Behandlung in Abhängigkeit der individuellen Risikokonstellation () durchgeführt werden.	modifiziert 2025
4.137	4.170	modifiziert 2025
Bei prämenopausalen Patientinnen mit GnRH und/oder Tamoxifen/AI und bei postmenopausalen Patientinnen unter Aromatasehemmertherapie sollte eine knochenprotektive Therapie empfohlen werden.	Bei prämenopausalen Patientinnen mit GnRH-Agonisten und Tamoxifen oder einem AI und bei postmenopausalen Patientinnen unter Aromatasehemmertherapie soll die Indikation für eine knochenprotektive Therapie geprüft werden.	
4.138	4.171	modifiziert 2025
Eine Hormontherapie mit Östrogenen sollte bei Brustkrebspatientinnen zur Prävention der Krebstherapieassoziierten Osteoporose nicht eingesetzt werden, da eine erhöhte Rezidivrate insbesondere bei Hormonrezeptor-positiver Erkrankung nicht ausgeschlossen werden kann.	Eine Hormontherapie mit Östrogenen soll bei Brustkrebspatientinnen zur Prävention der Krebstherapie-assoziierten Osteoporose nicht eingesetzt werden, insbesondere bei Hormonrezeptor-positiver Erkrankung.	
4.140	4.172	modifiziert 2025
Eine Risikoreduktion für Frakturen im Rahmen einer endokrinen Therapie ist für Denosumab und Bisphosphonaten nachgewiesen.	Bei Patientinnen mit endokriner Therapie, die einen therapieassoziierten Knochenmasseverlust hervorruft, sollte eine Therapie mit Denosumab oder Bisphosphonaten zur Risikoreduzierung von Frakturen durchgeführt werden.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
4.141	4.173	modifiziert 2025
Die knochengerichtete Therapie zur Vermeidung einer therapieassoziierten Osteoporose sollte erfolgen, solange die endokrine Therapie durchgeführt wird.	Bei Beendigung der endokrinen Therapie soll auch die Indikation für eine begleitende osteoprotektive Therapie überprüft werden.	
4.142	4.174	modifiziert 2025
Wenn eine Fraktur ohne adäquates Trauma auftritt, sollte eine Knochenmetastase ausgeschlossen werden.	Wenn eine Fraktur ohne adäquates Trauma auftritt, soll eine Knochenmetastase ausgeschlossen werden.	
4.143	4.175	modifiziert 2025
Eine adjuvante Bisphosphonattherapie verlängert das knochenmetastasenfreie Überleben bei postmenopausalen Patientinnen unter Aromatase Inhibitor Therapie sowie bei prämenopausalen Patientinnen unter Ovarsuppression (noch ausserhalb der Zulassung, aber auf Kosten der GKV möglich).	Bei postmenopausalen Patientinnen unter Aromatase-Inhibitor Therapie sowie bei prämenopausalen Patientinnen unter Ovarsuppression sollte zur Verlängerung des knochenmetastasefreien Überlebens eine adjuvante Bisphosphonattherapie durchgeführt werden. * *off-label use, siehe Hintergrundtext	
5.5	5.4	modifiziert 2025
Für die primäre histologische Abklärung eines lokoregionären Rezidivs sind die Mammasonographie und minimal-invasive Biopsiemethoden geeignet.	Für die histologische Abklärung eines lokoregionären Rezidivs gelten die gleichen Vorgehensweisen wie im .	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
5.6	5.5	modifiziert 2025
Bei Verdacht auf Fernmetastasen müssen diese durch geeignete diagnostische Maßnahmen ausgeschlossen oder nachgewiesen 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.	Staginguntersuchungen sollen bei allen PatientInnen mit einem lokoregionären Rezidiv durchgeführt werden. Für die Wahl der bildgebenden Verfahren s. .	
5.7	5.6	modifiziert 2025
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.	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.	
5.8	5.7	modifiziert 2025
Bei Verdachtsdiagnose eines lokoregionären Rezidivs soll zunächst eine histologische Sicherung mit erneuter Bestimmung von ER, PR und HER2 und ein komplettes Re-Staging erfolgen, um Metastasen auszuschließen und die Planung einer interdisziplinären Therapiestrategie zu ermöglichen. Wenn lokal fortgeschritten und inoperabel bei TNBC auch PD-L1 und bei Her2 negativ BRCA-Keimbahntestung.	Nach histologischer Sicherung eines lokoregionären Rezidivs soll eine Bestimmung von ER, PR und HER2 und ein komplettes Re-Staging erfolgen, um Metastasen auszuschließen und die Planung einer interdisziplinären Therapiestrategie zu ermöglichen. Bei einem lokal-fortgeschritten und inoperablen triple-negativen Rezidiv sollte zudem die PD-L1-Testung zur Therapieplanung durchgeführt werden.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	Bei einem lokal-fortgeschritten und inoperablem HER2-negativen Rezidiv sollte zudem die diagnostische <i>BRCA</i> -Keimbahntestung zur Therapieplanung durchgeführt werden.	
5.9	5.8	modifiziert 2025
Beim intramammären Rezidiv (DCIS/invasives Karzinom) wird durch die sekundäre Mastektomie die höchste lokale Tumorkontrolle erzielt.	Beim intramammären Rezidiv (DCIS/invasives Karzinom) wird durch die sekundäre Mastektomie die höchste lokale Tumorkontrolle erzielt. Die Radikalität des operativen Vorgehens beim lokalen und lokoregionären Rezidiv beeinflusst ebenso wie beim Primärkarzinom nicht das Überleben der Patientin.	
5.18	5.17	modifiziert 2025
Bei inoperablem Lokalrezidiv kann eine palliative Radiotherapie, ggf. in Kombination mit einer medikamentösen Tumorthherapie, zur Symptomkontrolle sinnvoll sein. Beim inoperablen Rezidiv kann eine palliative, medikamentöse Behandlung zur Symptomkontrolle analog zur metastasierten Situation sinnvoll sein.	Bei inoperablem Lokalrezidiv kann eine palliative Radiotherapie zur Symptomkontrolle sinnvoll sein.	
5.62	5.26	modifiziert 2025
Bei Patientinnen mit einem HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom sollte in der Zweitlinientherapie bevorzugt eine Therapie mit Trastuzumab-Deruxtecan oder alternativ, vor allem bei aktiven	Bei Patientinnen mit einem HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom sollte in der Zweitlinientherapie bevorzugt eine Therapie mit Trastuzumab-Deruxtecan oder alternativ die Kombination Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin eingesetzt werden.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Hirnmetastasen, die Kombination Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin eingesetzt werden		
	5.27	neu 2025
	Bei einem metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom sollte, sofern noch nicht angewandt, in der Drittlinientherapie bevorzugt eine Therapie mit Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin, T-DXd oder T-DM1 eingesetzt werden.	
8.2	5.28	modifiziert 2025
Ist bei Patientinnen mit asymptomatischen HER2-positiven Hirnmetastasen, nach interdisziplinärer Diskussion unter Berücksichtigung der Patientinnenpräferenz, eine Systemtherapie geplant, sollte eine Dreierkombination Tucatinib + Capecitabin + Trastuzumab angeboten werden.	Ist bei Patientinnen mit asymptomatischen HER2-positiven Hirnmetastasen, nach interdisziplinärer Diskussion unter Berücksichtigung der Patientinnenpräferenz, eine Systemtherapie geplant, sollte entweder T-DXd oder eine Dreierkombination Tucatinib + Capecitabin + Trastuzumab angeboten werden.	
5.26	5.30	modifiziert 2025
Bei prä- und perimenopausalen Patientinnen soll bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status eine endokrine Therapie, bevorzugt kombiniert mit einer zielgerichteten Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor angeboten werden. Die rein endokrine Monotherapie ist nicht indiziert bei Patientinnen, bei denen die Notwendigkeit des Erreichens einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen besteht.	Bei prä- und perimenopausalen Patientinnen soll bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status eine endokrine Therapie, bevorzugt kombiniert mit einer zielgerichteten Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor angeboten werden.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
5.28	5.31	modifiziert 2025
Bei prämenopausalen Patientinnen soll 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).	Bei prämenopausalen Patientinnen soll die endokrin-basierte Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor unter Ausschaltung der Ovarialfunktion und in Abhängigkeit von der Vortherapie in Kombination mit einem Aromatasehemmer, Fulvestrant oder Tamoxifen (Tamoxifen nicht in Kombination mit Ribociclib) erfolgen.	
5.34	5.33	modifiziert 2025
Die Kombinationstherapie eines Aromatasehemmers oder Fulvestrant mit CDK 4/6-Inhibitoren soll spätestens ab der Zweitlinie durchgeführt werden, sofern diese Substanzgruppe noch nicht eingesetzt wurde.	Die Kombinationstherapie eines Aromatasehemmers oder Fulvestrant mit CDK 4/6-Inhibitoren soll als Erstlinientherapie oder spätestens ab der Zweitlinie durchgeführt werden, sofern diese Substanzgruppe noch nicht eingesetzt wurde.	
5.32	5.34	modifiziert 2025
Bei postmenopausalen Patientinnen soll bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status eine endokrine Therapie, bevorzugt kombiniert mit einer zielgerichteten Therapie wie CDK4/6-Inhibitoren angeboten werden. Die alleinige endokrine Therapie ist nicht indiziert bei Patientinnen, bei denen die Notwendigkeit des Erreichens einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen besteht.	Bei postmenopausalen Patientinnen soll die endokrin-basierte Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor in Abhängigkeit von der Vortherapie in Kombination mit einem Aromatasehemmer, Fulvestrant oder Tamoxifen (Tamoxifen nicht in Kombination mit Ribociclib) erfolgen.	
	5.37	neu 2025

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	Bei Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status und einer PIK3CA-Mutation, die unter oder innerhalb von 12 Monaten nach einer adjuvanten endokrinen Therapie progredient sind, sollte eine zielgerichtete Therapie mit Inavolisib plus Fulvestrant plus Palbociclib angeboten werden.	
3.30	5.38	modifiziert 2025
Postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem / HER2-negativen fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom und einer aktivierenden ESR1 Mutation nach mindestens zwei endokrinen Therapielinien, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors sollten mit Elacestrant behandelt werden	Postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem / HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom und einer aktivierenden ESR1-Mutation nach mindestens einer endokrinen Therapielinien, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, sollten mit Elacestrant behandelt werden.	
4.127	5.39	modifiziert 2025
Patientinnen mit vorbehandeltem HR-positivem / HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit aktivierender PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration sollten mit Capivasertib behandelt werden.	Patientinnen mit vorbehandeltem HR-positivem / HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer oder mehrerer PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration sollten mit Capivasertib und Fulvestrant behandelt werden.	
5.38	5.41	modifiziert 2025
Weitere Schritte in der endokrinen Behandlungssequenz stellen je nach Vorbehandlung der Einsatz von Elacestrant (bei Nachweis einer aktivierenden ESR1 Mutation), Capivasertib (bei Nachweis einer aktivierenden PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration), Alpelisib (bei Nachweis einer	Weitere Schritte in der endokrin-basierten Behandlungssequenz stellen je nach Vorbehandlung der Einsatz von Elacestrant (bei Nachweis einer aktivierenden ESR1 Mutation), Capivasertib (bei Nachweis einer oder mehrerer PIK3CA/AKT1/PTEN-Alterationen), Alpelisib (bei Nachweis	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
entsprechenden PI3KA Mutation) bzw. Antiöstrogenen, Östrogenrezeptor-Antagonisten, der Wechsel des Aromatasehemmers von einem steroidal auf einen nicht-steroidal Aromatasehemmer oder vice versa dar. *Cave: Alpelisib derzeit in Deutschland nur über internationale Apotheke erhältlich	einer entsprechenden PIK3CA Mutation), Everolimus bzw. Antiöstrogenen, Östrogenrezeptor-Antagonisten, der Wechsel des Aromatasehemmers von einem steroidal auf einen nicht-steroidal Aromatasehemmer oder vice versa dar.*Cave: Alpelisib derzeit in Deutschland nur über internationale Apotheke erhältlich	
	5.42	neu 2025
	Patientinnen mit HR-positivem / HER2-low fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist sollten mit Trastuzumab Deruxtecan behandelt werden.	
	5.43	neu 2025
	Patientinnen mit HR-positivem / HER2-low oder HER2-ultralow fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die eine oder mehrere endokrine Therapielinien in der metastasierten Situation erhalten haben, kann eine Therapie mit Trastuzumab Deruxtecan angeboten werden.	
	5.44	neu 2025
	Patientinnen mit HR-positivem / HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	endokrin-basierter Therapie und mindestens 2 zusätzlichen systemischen Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung sollten mit Sacituzumab Govitecan behandelt werden.	
	5.45	neu 2025
	Patientinnen mit HR-positivem / HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben, kann eine Therapie mit Datopotamab Deruxtecán angeboten werden.	
	5.46	neu 2025
	HER2-negative Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit <i>BRCA1/2</i> -Keimbahn-Mutation und Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting, es sei denn, sie waren ungeeignet für diese Behandlungen, sollten mit Olaparib oder mit Talazoparib behandelt werden.	
4.91	5.47	modifiziert 2025
Patientinnen mit triple-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit positivem PD-L1 Status sollten präferiert mit Pembrolizumab + Taxanmonotherapie bei CPS ≥ 10 oder alternativ mit	Patientinnen mit triple-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit positivem PD-L1 Status sollen mit Pembrolizumab + Chemotherapie (Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Carboplatin/Gemcitabine) bei Combined positive score ≥ 10 behandelt werden.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Atezolizumab + nab-Paclitaxel bei IC ≥ 1 als Erstlinientherapie behandelt werden.	Alternativ kann mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel bei IC $\geq 1\%$ als Erstlinientherapie behandelt werden.	
3.30	5.48	modifiziert 2025
Patientinnen mit tripel-negativem fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit 2 oder mehr systemischen Therapien, darunter mindestens 1 gegen die fortgeschrittene Erkrankung sollten mit Sacituzumab Govitecan behandelt werden.	Patientinnen mit triple-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit zwei oder mehr systemischen Therapien, darunter mindestens 1 gegen die fortgeschrittene Erkrankung, sollten mit Sacituzumab Govitecan behandelt werden.	
5.46	5.54	modifiziert 2025
Neben einer Systemtherapie sollte die Indikation zu einer operativen bzw. lokal ablativen Therapie von Fernmetastasen individuell und in einem interdisziplinären Konsil gestellt werden.	Neben einer Systemtherapie soll die Indikation zu einer operativen bzw. lokal ablativen Therapie von Fernmetastasen individuell und in einem interdisziplinären Konsil gestellt werden.	
	5.55	modifiziert 2025
	aus S3-Leitlinien Supportiv-Therapie bei onkologischen PatientInnen AWMF-Registernummer: 032-054OL Indikationen zur lokalen perkutanen Strahlentherapie bei Knochenmetastasen sind: · lokale Schmerzsymptomatik, · Bewegungseinschränkung, · Stabilitätsminderung (Frakturgefahr),	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	· Zustand nach operativer Stabilisierung, · drohende oder bestehende neurologische Symptomatik (z. B. Rückenmarkskompression).	
	5.56	modifiziert 2025
	aus S3-Leitlinien Supportiv-Therapie bei onkologischen PatientIn-nen AWMF-Registernummer: 032-054OL Indikationen zur chirurgischen Therapie von ossären Manifestationen können sein: · Myelonkompression mit neurologischen Symptomen, · pathologische Fraktur, · drohende Fraktur (Frakturrisiko z.B. über Mirel Score, Spinal Instability Neoplastic Scale (SINS)), · solitäre Spätmetastase, · Osteolysen mit Progress nach Strahlentherapie · therapieresistente Schmerzen.	
5.50	5.57	modifiziert 2025
Singuläre oder solitäre Hirnmetastasen sollten reseziert werden oder mittels stereotaktischer Radiotherapie behandelt werden. Entscheidungskriterien bei der Wahl des Therapieverfahrens sind Tumorgroße, Metastasenlokalisation, Symptomatik, das Vorliegen einer	Singuläre Hirnmetastasen sollten reseziert werden oder mittels stereotaktischer Radiotherapie behandelt werden. Entscheidungskriterien bei der Wahl des Therapieverfahrens sind Tumorgroße,	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Mittellinienverlagerung sowie die Gesamtprognose. Anschließend sollte eine lokal fraktionierte Bestrahlung oder Radiochirurgie des Tumorbetts erfolgen.	Metastasenlokalisation, Symptomatik, das Vorliegen einer Mittellinienverlagerung sowie die Gesamtprognose.	
	5.58	neu 2025
	Nach Hirnmetastasenresektion sollte bei limitierter zerebraler Metastasierung eine lokale fraktionierte Bestrahlung oder stereotaktische Radiotherapie des Tumorbetts erfolgen.	
5.53	5.60	modifiziert 2025
Bei Vorliegen einer limitierten Anzahl von Hirnmetastasen (in der Größenordnung 2 – 4), die ein bestrahlbares Gesamtvolumen nicht überschreiten, soll der initialen stereotaktischen Radiotherapie aufgrund der geringeren negativen Auswirkungen auf die Neurokognition im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung, der kürzeren Behandlungsdauer und der höheren lokalen Kontrollrate der Vorzug gegeben werden. Sollte aufgrund anderer, negativer Prognosekriterien eine Operation oder Radiochirurgie nicht infrage kommen, soll kann die alleinige Ganzhirnbestrahlung eingesetzt werden. Für Patientinnen mit multiplen Hirnmetastasen soll die alleinige Ganzhirnbestrahlung durchgeführt werden.	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 Neurokognition im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung, der kürzeren Behandlungsdauer und der höheren Kontrollrate der Vorzug gegeben werden.	
	5.61	neu 2025

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	Für Patientinnen mit 5-10 Hirnmetastasen, die ein bestrahlbares Gesamtvolumen nicht überschreiten, kann eine stereotaktische Radiotherapie als Alternative zur Ganzhirnbestrahlung erfolgen.	
	5.65	neu 2025
	aus S3-Leitlinien Supportiv-Therapie bei onkologischen PatientInnen AWMF-Registernummer: 032-054OL Bei therapeutischer Ganzhirnbestrahlung ohne Hippocampusbefall und ohne leptomeningealen Befall kann eine bilaterale Schonung der Hippocampi durch den Einsatz einer intensitätsmodulierten Radiotherapie erwogen werden.	
5.57	5.66	modifiziert 2025
Bei Vorliegen von Lebermetastasen kann in Einzelfällen eine Resektion oder eventuell auch eine andere lokale Therapie (RFA, TACE, SBRT, SIRT) indiziert sein, Voraussetzungen dafür sind: keine disseminierten Metastasen kontrollierte extrahepatische Metastasierung	Bei Vorliegen von Lebermetastasen kann in Einzelfällen eine Resektion oder eine andere lokale Therapie (RFA, TACE, SBRT, SIRT) erwogen werden. Voraussetzungen dafür sind keine disseminierten Metastasen und kontrollierte extrahepatische Metastasierung. Die Entscheidung soll im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz diskutiert werden.	
5.58	5.67	modifiziert 2025
Bei Vorliegen von Lungenmetastasen kann in Einzelfällen eine Resektion oder eventuell auch eine andere lokale Therapie (RFA,	Bei Vorliegen von Lungenmetastasen kann in Einzelfällen eine Resektion oder eine andere lokale Therapie (RFA, stereotaktische	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
stereotaktische Radiotherapie) indiziert sein, Voraussetzungen dafür sind: keine disseminierten Metastasen, kontrollierte extrapulmonale Metastasierung.	Radiotherapie) erwogen werden, Voraussetzungen dafür sind: keine disseminierten Metastasen, kontrollierte extrapulmonale Metastasierung. Die Entscheidung soll im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz diskutiert werden.	
5.59	5.68	modifiziert 2025
Bei Auftreten einer Pleurakarzinose mit symptomatischer Ergussbildung soll der Patientin eine Pleurodese angeboten werden.	Bei Auftreten einer Pleurakarzinose mit symptomatischer Ergussbildung kann der Patientin eine Pleurodese angeboten werden. Alternativ oder ergänzend kann eine dauerhafte Pleuradrainage angewendet werden.	
	6.12	neu 2025
	Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom sollen im Rahmen der Supportivtherapie nach der Querschnitleitlinie „AWMF-Registernummer: 032-054OL aktuelle Version“ behandelt werden. Die folgenden Themenbereiche zur supportiven Therapie sind relevant: · Tumorthherapie-induzierte Anämie · Antiemese · Granulopoetische Wachstumsfaktoren · Hauttoxizitäten · Schleimhauttoxizität	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	· Tumorthherapie-induzierte Diarrhoe · Periphere Neurotoxizität (PNP) · Ossäre Komplikationen · Paravasate · Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie · Immunvermittelte Nebenwirkungen durch Immuncheckpoint-Inhibition (irAEs) · Kardiotoxizität · Zentrale Neurotoxizität	
6.38	6.15	modifiziert 2025
Die bildgebende Diagnostik zur Detektion von lokal- und lokoregionären Rezidiven und kontralateralen Karzinomen sollte die jährliche Mammographie und qualitätsgesicherte Sonographie umfassen.	Die bildgebende Diagnostik zur Detektion von lokal- und lokoregionären Rezidiven und kontralateralen Karzinomen sollte die jährliche Mammographie umfassen.	
5.53	6.16	modifiziert 2025
Bei Patientinnen und Patienten mit DCIS und IDC kann zur Beurteilung der ipsilateralen Mamma bzw. Thoraxwand und der Axilla eine ergänzende Sonographie zur Mammographie durchgeführt werden.	Eine Sonographie der ipsilateralen und kontralateralen Brust sollte bei höherer Brustdichte (ACR c,d) oder Abbildungsproblemen der operierten Brust ergänzend zur Mammographie durchgeführt werden.	
5.53	6.17	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Bei Patientinnen und Patienten mit DCIS und IDC kann zur Beurteilung der ipsilateralen Mamma bzw. Thoraxwand und der Axilla eine ergänzende Sonographie zur Mammographie durchgeführt werden.	Bei Patientinnen und Patienten mit Zustand nach Mammakarzinom kann zur Beurteilung der Axilla eine ergänzende Sonographie durchgeführt werden.	modifiziert 2025
6.39	6.18	modifiziert 2025
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.	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 bei nicht ausreichend beurteilbarer Mammographie durchgeführt werden.	
6.41	6.20	modifiziert 2025
Eine intensivierte apparative und labortechnische Diagnostik mit Röntgen-Thorax, Knochenszintigrafie, CT, PET oder MRT sowie Blutbildbestimmung, Serum-Biochemie oder Tumormarkerbestimmung gehören zur Metastasendiagnostik, nicht zur Standard-Nachsorge, und sind nur bei klinischen Auffälligkeiten indiziert.	Eine intensivierte apparative und labortechnische Diagnostik mit Knochenszintigrafie, CT, PET oder MRT sowie Blutbildbestimmung, Serum-Biochemie oder Tumormarkerbestimmung soll in der Nachsorge nicht standardmäßig durchgeführt werden.	
	6.22	neu 2025
	Relevante therapieassoziierte Nebenwirkungen und Langzeitfolgen bei Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs, deren Prävention,	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	Diagnostik sowie Behandlungsoptionen sollen gemäß der AWMF-Registernummer: 032-054OL behandelt werden. Hierzu zählen: · Diarrhoe · Neutropenie · Anämie · Klimakterisches Syndrom (Vasomotorische Symptome, vulvovaginale Symptome) · Schmerzen (Arthragien) · Thromboembolische Ereignisse · Fatigue · Insomnie (Schlafstörungen) · Neurotoxizität · Kardiotoxizität · Leukämie · Störung der Sexualität · Lebensqualitätseinschränkungen	
6.44	6.23	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
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.	Die klinischen Nachsorgeuntersuchungen sollten in den ersten 3 Jahren nach der lokalen Primärtherapie bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten mit invasivem Mammakarzinom vierteljährlich, bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten mit nicht invasivem Mammakarzinom halbjährlich, im 4. und 5. Jahr halbjährlich und ab dem 6. Jahr jährlich erfolgen. Jährliche gynäkologische Früherkennungsuntersuchungen sind miteinzuschließen.	modifiziert 2025
6.47	6.25	modifiziert 2025
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.	
6.50	6.28	modifiziert 2025
(Nur) bei Lymphödemen sollte eine komplexe Entstauungstherapie (KPE) bestehend aus Hautpflege, manueller Lymphdrainage, Bewegungstherapie und Kompressionsbehandlung durchgeführt werden.	Bei Lymphödemen sollte eine komplexe Entstauungstherapie (KPE) bestehend aus Hautpflege, manueller Lymphdrainage, Bewegungstherapie und Kompressionsbehandlung durchgeführt werden.	
3.7	6.31	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Aus Querschnittleitlinie Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen, Langversion 2.0, 2024, AWMF-Registernummer: 032-055OL Alle Patienten sollen frühestmöglich und im Verlauf wiederholt zur aktuellen und geplanten Anwendung von komplementären Maßnahmen befragt werden und gezielt auf mögliche Interaktionen zwischen diesen Anwendungen und der Krebstherapie hingewiesen werden. Siehe hierzu auch den Fragebogen zur strukturierten Erfassung der Nutzung komplementärmedizinischer Verfahren und Methoden Kapitel 11.1	Aus Querschnittleitlinie Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie , Langversion 2.0, 2024, AWMF-Registernummer: 032-055OL Alle Patientinnen und Patienten sollen frühestmöglich und im Verlauf wiederholt zur aktuellen und geplanten Anwendung von komplementären Maßnahmen befragt werden und gezielt auf mögliche Interaktionen zwischen diesen Anwendungen und der Krebstherapie hingewiesen werden. Siehe hierzu auch den Fragebogen zur strukturierten Erfassung der Nutzung komplementärmedizinischer Verfahren und Methoden	modifiziert 2025
6.62	6.33	modifiziert 2025
Alternative Therapieverfahren sollen Patientinnen und Patienten nicht empfohlen werden. In einer einfühlsamen Beratungssituation sollte die Patienten wertneutral, kompetent und umfassend über den Schaden und Nutzen einer solchen Therapie informiert werden.	Alternative Therapieverfahren ohne wissenschaftlich nachgewiesenen Nutzen sollen Patientinnen und Patienten nicht empfohlen werden. In einer einfühlsamen Beratungssituation sollten die Patientinnen und Patienten wertneutral, kompetent und umfassend über den Schaden und Nutzen einer solchen Therapie informiert werden.	
3.5	6.34	modifiziert 2025
Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom sollen im Rahmen der Komplementären Medizin nach der Querschnittleitlinie Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen, Langversion 2.0, 2024, AWMF-Registernummer: 032-055OL behandelt werden. Für Patientinnen und Patienten	Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom sollen im Rahmen der Komplementären Medizin nach der Querschnittleitlinie Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: in der Behandlung von onkologischen PatientInnen,	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
mit Brustkrebs sind folgende Themen aus der Querschnittleitlinie zu komplementärmedizinischen Therapien zur Verbesserung von Symptomen und Lebensqualität unter der Tumorthherapie von Interesse (alphabetische Reihenfolge): Angst/ Ängstlichkeit S.42 (Link) Anorexie/ Kachexie S.43 (Link) Appetit S.43 (Link) Dermatitis S.43 (Link) Depressivität S.44 (Link) Distress S.45 (Link) Ejektionsfraktion S.45 (Link) Ein- und Durchschlafstörungen S.45 (Link) Entspannung S.46 (Link) Erektile Dysfunktion (Brustkrebs beim Mann) S.46 (Link) Fatigue S.47 (Link) Hämatologische Toxizität S.49 (Link) Hand-Fuß-Syndrom S.49 (Link) Hepatotoxizität S.49 (Link) Kognitive Beeinträchtigung S.50 (Link) Lebensqualität S.50 (Link) Lymphödem S.54 (Link) Menopausale Symptome S.54 (Link) Mukositis (Mukosa) S.55 (Link) Nebenwirkungen der Androgendeprivation/ Androgensuppression S.56 (Link) Neuropathie S.57 (Link) Neutropenie S.57 (Link) Ototoxizität S.58 (Link) Schmerz S.58 (Link) Schulterbeweglichkeit S.59 (Link) Senkung der Komplikationsraten S.59 (Link) Stimmung/ Affekt S.60 (Link) Stress S.60 (Link) Toxizität - chemotherapieassoziiert S.60 (Link) Toxizität - radiotherapieassoziiert S.61 (Link) Übelkeit & Erbrechen S.62 (Link) Wohlbefinden S.63 (Link) Wundheilung S.63 (Link) Xerostomie S.63 (Link) Zerebrale Ödeme (Link)	Langversion 2.0, 2024, AWMF-Registernummer: 032-055OL) behandelt werden. Für Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs sind folgende Themen aus der Querschnittleitlinie zu komplementärmedizinischen Therapien zur Verbesserung von Symptomen und Lebensqualität unter der Tumorthherapie von Interesse (alphabetische Reihenfolge, link zum Inhaltsverzeichnis): · Angst/ Ängstlichkeit · Anorexie/ Kachexie · Appetit · Dermatitis · Depressivität · Distress · Ejektionsfraktion · Ein- und Durchschlafstörungen · Entspannung · Erektile Dysfunktion (Brustkrebs beim Mann) · Fatigue · Hämatologische Toxizität · Hand-Fuß-Syndrom · Hepatotoxizität	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	· Kognitive Beeinträchtigung · Lebensqualität · Lymphödem · Menopausale Symptome · Mukositis (Mukosa) · Nebenwirkungen der Androgendeprivation/ Androgensuppression (Brustkrebs beim Mann) · Neuropathie · Neutropenie · Ototoxizität · Schmerz · Schulterbeweglichkeit · Senkung der Komplikationsraten · Stimmung/ Affekt · Stress · Toxizität - chemotherapieassoziiert · Toxizität - radiotherapieassoziiert · Übelkeit & Erbrechen · Wohlbefinden	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	· Wundheilung · Xerostomie · Zerebrale Ödeme	
	7.3	neu 2025
	Die Kryokonservierung von Eizellen oder Ovarialgewebe soll Frauen bei nicht abgeschlossener Familienplanung angeboten werden.	
7.3	7.6	modifiziert 2025
Das Rezidivrisiko ist abhängig von der Biologie und dem Stadium der Erkrankung. Dies soll in die Beratung über eine nachfolgende Schwangerschaft mit einfließen.	Das individuelle Rezidivrisiko, das Alter und die individuelle Krankheits- und Lebenssituation sollen in die Beratung über eine nachfolgende Schwangerschaft mit einfließen.	
7.4	7.7	modifiziert 2025
Je länger eine endokrine Therapie durchgeführt wird, desto besser sind die Heilungschancen. Wenn eine Schwangerschaft vor Ende der geplanten endokrinen Therapiedauer gewünscht wird, dann sollte die endokrine Therapie nach Entbindung und Stillzeit fortgesetzt werden.	Je länger eine endokrine Therapie durchgeführt wird, desto besser ist die langfristige Prognose. Wenn eine Schwangerschaft vor Ende der geplanten endokrinen Therapiedauer gewünscht wird, dann sollte die endokrine Therapie nach Entbindung und Stillzeit fortgesetzt werden.	
7.5	7.8	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Nach einer Mammakarzinomkrankung kann mithilfe reproduktionsmedizinischer Verfahren eine Schwangerschaft angestrebt werden.	Reproduktionsmedizinische Verfahren können nach einer Mammakarzinomkrankung zum Erreichen einer Schwangerschaft eingesetzt werden.	modifiziert 2025
7.6	7.9	modifiziert 2025
Die Erfolgsaussichten für eine intakte Schwangerschaft bzw. ein Kind sind bei autologer Eizellverwendung bei Mammakarzinompatientinnen geringer als bei Nicht-Karzinompatientinnen.	Die Patientin soll darüber aufgeklärt werden, dass die Erfolgsaussichten für eine intakte Schwangerschaft bzw. ein Kind bei autologer Eizellverwendung bei Mammakarzinompatientinnen geringer sind als bei Nicht-Karzinompatientinnen.	
	7.10	neu 2025
	Bei Schwangeren mit Verdacht auf Mammakarzinom sollte die Abklärungsdiagnostik sowie im Falle eines bestätigten Mammakarzinoms die Ausbreitungsdiagnostik möglichst nah an dem Vorgehen bei nichtschwangeren Frauen ausgerichtet sein. Der Embryo bzw. Fetus soll hierbei weitestmöglich (und insbesondere im 1. Trimenon) vor einer Strahlenbelastung und einer Kontrastmittelexposition geschützt werden.	
7.7	7.11	modifiziert 2025
Die Behandlung (Systemtherapie, Operation, RT) des Mammakarzinoms (von schwangeren Patientinnen) in der Schwangerschaft soll so	Die Behandlung (Systemtherapie, Operation, RT) von schwangeren Patientinnen mit Mammakarzinom soll so nah wie möglich an der	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
nah wie möglich an der Standardbehandlung junger, nicht-schwangerer Patientinnen mit Mammakarzinomen ausgerichtet sein.	Standardbehandlung, nicht-schwangerer Patientinnen vergleichbaren Alters mit Mammakarzinomen ausgerichtet sein.	
7.8	7.12	modifiziert 2025
Eine Standardchemotherapie mit Anthrazyklinen und Taxanen kann im 2. und 3. Trimenon verabreicht werden.	Eine Standardchemotherapie mit Anthrazyklinen, Taxanen, Carboplatin kann im 2. und 3. Trimenon verabreicht werden.	
	7.15	neu 2025
	Eine Therapie mit Checkpointinhibitoren soll in der Schwangerschaft nicht verabreicht werden.	
7.11	7.16	modifiziert 2025
Die Operation kann wie außerhalb der Schwangerschaft durchgeführt werden.	Die operative Therapie des Mammakarzinoms sollte wie außerhalb der Schwangerschaft durchgeführt werden.	
8.11	7.29	modifiziert 2025
Alleinige Monochemotherapien sind weniger wirksam.	Alleinige Monochemotherapien (z. B. Paclitaxel oder Capecitabin) sind weniger wirksam im Vergleich zu Standardkombinationstherapien.	
9.1	7.30	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Eine frühzeitige ärztliche Konsultation soll durch Information von Männern über das individuelle Risiko für die Erkrankung, insbesondere über Symptome und Veränderungen der Brust und durch die Aufforderung zur Selbstbeobachtung, gefördert werden.	Durch Information von insbesondere Hausärzten und Urologen über das individuelle Risiko für ein Mammakarzinom des Mannes, dessen Symptome, die durchzuführende Diagnostik und die leitliniengerechte Behandlung soll eine frühzeitige und zielgerichtete Diagnose und Behandlung des männlichen Mammakarzinoms gefördert werden. Ärzteblatt und Landesärzteblätter-Artikel anstreben, Information der Berufsverbände Gesundheitsinformation für Männer (klug entscheiden,)	modifiziert 2025
9.2	7.31	modifiziert 2025
Die Basisdiagnostik soll bei Verdacht auf einen malignen Befund durch Anamnese, klinische Untersuchung, Mammographie sowie Ultraschall-diagnostik der Brust und der Lymphabflussregionen erfolgen. Zum diagnostischen Einsatz der KM-MRT der Brust liegen keine Daten vor.	Die Basisdiagnostik soll bei Verdacht auf einen malignen Befund durch Anamnese, klinische Untersuchung, Mammographie sowie Ultraschall-diagnostik der Brust und der Lymphabflussregionen und eine histologische Sicherung erfolgen. Zum diagnostischen Einsatz der KM-MRT der Brust liegen keine ausreichende Daten vor.	
9.3	7.32	modifiziert 2025
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.	Die weiterführende Diagnostik, Ausbreitungsdiagnostik bei Brust- und Axillabefunden sowie das Staging sollen entsprechend den Empfehlungen für Frauen erfolgen.	
9.4	7.33	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Die Operation hat die vollständige Tumorentfernung zum Ziel. Sie kann sowohl als lokale Tumorentfernung als auch als Mastektomie durchgeführt werden. Bei Brusterhaltung soll der Patient präoperativ darauf hingewiesen werden, dass eine Strahlentherapie der Brust notwendig ist.	Die Operation hat die vollständige Tumorentfernung zum Ziel. Sie kann sowohl als lokale Tumorentfernung als auch als Mastektomie mit und ohne Erhalt der Brustwarze und Warzenhof durchgeführt werden.	modifiziert 2025
9.5	7.34	modifiziert 2025
Bei klinisch unauffälliger Axilla (cN0) soll eine Sentinel-Lymphknotenentfernung nach den gleichen Regeln wie bei der Frau vorgenommen werden.	Die Operation der Axilla soll entsprechend den Empfehlungen bei Frauen erfolgen.	
9.6	7.35	modifiziert 2025
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.	Die adjuvante Strahlentherapie der Brust und der Lymphabflusswege soll entsprechend den Empfehlungen bei betroffenen Frauen erfolgen.	
9.7	7.36	modifiziert 2025
Die adjuvante Chemotherapie sowie die Antikörpertherapie (Anti-HER2) soll nach den gleichen Regeln wie bei der Frau indiziert und durchgeführt werden.	Die Indikation zur (neo-)adjuvanten Systemtherapie soll nach den gleichen Regeln wie bei Frauen erfolgen und die Tumorbiologie berücksichtigen.	
9.8	7.37	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Patienten mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom sollen eine adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen in der Regel über 5 Jahre erhalten. Bei Kontraindikationen für die Therapie mit Tamoxifen sollte eine endokrine Therapie mit Aromatasehemmstoff und Suppression der testikulären Funktion erfolgen. Für eine Behandlung über 5 Jahre hinaus liegen bei männlichen Patienten keine Daten vor. Analog zum weiblichen Mammakarzinom kann diese bei Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko erwogen werden.¹	Patienten mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom sollen eine adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen in der Regel über 5 Jahre erhalten. Bei Kontraindikationen für die Therapie mit Tamoxifen sollte eine endokrine Therapie mit Aromatasehemmstoff und Suppression der testikulären Funktion erfolgen. Für eine Behandlung über 5 Jahre hinaus liegen bei männlichen Patienten keine Daten vor. Bei hohem Risiko sollte zusätzlich analog zum weiblichen Mammakarzinom die endokrin-basierte Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor erfolgen.	modifiziert 2025
9.9	7.38	modifiziert 2025
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.	Die Therapiekonzepte bei metastasierter Erkrankung von Männern sollen nach den gleichen Regeln wie bei erkrankten Frauen erfolgen. Insbesondere soll die medikamentöse Systemtherapie entsprechend den Empfehlungen für erkrankte Frauen erfolgen.	
9.12	7.41	modifiziert 2025
Die Ausgestaltung der Nachsorge einschließlich der bildgebenden Diagnostik soll in Analogie zum Vorgehen der Frauen erfolgen.	Die Ausgestaltung der Nachsorge einschließlich der bildgebenden Diagnostik soll in Analogie zum Vorgehen bei betroffenen Frauen erfolgen.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
4.91	7.47	modifiziert 2025
Bei Trans-Frauen sollten Brustkrebs-Früherkennungsuntersuchungen wie bei Cis-Frauen empfohlen werden.	Transgender-Frauen mit 5 oder mehr Jahren geschlechtsangleichender Hormontherapie soll die Teilnahme an Brustkrebs-Früherkennungsuntersuchungen angeboten werden.	
3.30	7.48	modifiziert 2025
Bei Frau zu Mann-Transsexuellen kann vor Durchführung der Mastektomie eine Mammographie und die histologische Untersuchung des entfernten Brustgewebes empfohlen werden.	Bei Transgender-Männern soll vor der Mastektomie eine altersentsprechende Früherkennung und die histologische Untersuchung des entfernten Brustgewebes durchgeführt werden.	
4.49	7.49	modifiziert 2025
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.	Patientinnen mit Indikation zur prophylaktischen oder therapeutischen Mastektomie sollen zum frühestmöglichen Zeitpunkt in einem interdisziplinären Beratungsgespräch über alle Optionen der Brustrekonstruktion (Implantat-basierte Brustrekonstruktion, autologe Brustrekonstruktion) oder flache Brustwandrekonstruktion (aesthetic flat closure) aufgeklärt werden.	
	7.50	neu 2025
	Die Patientin soll darüber aufgeklärt werden, dass die Rekonstruktion der Brust, unabhängig von der gewählten Methode, mit erhöhten	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	operativen Komplikationsrisiken im Vergleich zur alleinigen Mastektomie einhergeht.	
	7.51	neu 2025
	Patientinnen sollten darüber aufgeklärt werden, dass die autologe Brustrekonstruktion der Implantat-basierten Brustrekonstruktion bezüglich der patientenberichteten Outcomeparameter (PROMs) Zufriedenheit mit der Rekonstruktion, Zufriedenheit mit der Brust und körperliches Wohlbefinden langfristig (>2 Jahre nach Brustrekonstruktion) überlegen zu sein scheint.	
	7.52	neu 2025
	Der Wunsch der Patientin nach der Mastektomie eine flache Brustwandrekonstruktion (<i>aesthetic flat closure</i>) vornehmen zu lassen, soll im Rahmen der Beratung ermittelt, respektiert und nach Aufklärung über alle Behandlungsoptionen unterstützt werden.	
	7.53	neu 2025
	Die flache Rekonstruktion der Brustwand soll im Sinne einer ästhetischen Rekonstruktion der Brustwand (<i>aesthetic flat closure</i>) erfolgen.	
	7.54	neu 2025

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	Das operative Verfahren der Implantat-basierten Brustrekonstruktion (einzeitig versus zweizeitig über Expander-Implantat-Sequenz) soll unter Berücksichtigung der onkologischen Situation, individueller Risikofaktoren und individueller Wünsche mit der Patientin besprochen werden.	
	7.55	neu 2025
	Die Patientin soll darüber aufgeklärt werden, dass die Bestrahlung bei Implantat-basierter Brustrekonstruktion mit einer erhöhten kurz- und langfristigen Komplikationsrate (postoperative Komplikationen, Kapselfibrose, Implantatversagen) verbunden ist.	
	7.56	neu 2025
	Bei Bestrahlungsindikation kann bei Wunsch zur Brustrekonstruktion nach sorgfältiger Aufklärung eine Implantat-basierte Brustrekonstruktion zunächst als Platzhalter (u.a. zur Vermeidung bestrahlungsassoziierter Komplikationen auf eine spätere autologe Brustrekonstruktion) oder zur dauerhaften Brustrekonstruktion erfolgen.	
	7.57	neu 2025
	Insbesondere bei Komplikationen der Implantat-basierten Brustrekonstruktion nach Bestrahlung soll die autologe Brustrekonstruktion gegenüber einer erneuten Implantat-basierten Rekonstruktion bevorzugt	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	werden oder auf Wunsch der Patientin auf eine erneute Rekonstruktion der Brust verzichtet werden.	
	7.58	neu 2025
	Der Zeitpunkt der autologen Brustrekonstruktion (primäre Rekonstruktion, primär verzögerte Rekonstruktion über Expander-Implantat-Sequenz, sekundäre Rekonstruktion) soll unter Berücksichtigung der onkologischen Situation und der individuellen Wünsche mit der Patientin besprochen werden.	
	7.59	neu 2025
	Die Patientin soll darüber aufgeklärt werden, dass die adjuvante Bestrahlung der autolog rekonstruierten Brust mit einem erhöhten Auftreten von Fettgewebsnekrosen und verminderten Werten der patientenberichteten Outcomeparameter (Zufriedenheit mit der rekonstruierten Brust, körperliche Gesundheit, seelische Gesundheit) assoziiert ist.	
4.116	7.60	modifiziert 2025
Beim high grade metaplastischen Mammakarzinom sollte eine adjuvante Radiotherapie und Chemotherapie entsprechend dem molekularen Subtyp durchgeführt werden.	Beim high grade metaplastischen Mammakarzinom sollten adjuvante Therapiemaßnahmen wie Radiotherapie und Chemotherapie entsprechend dem molekularen Subtyp durchgeführt werden.	
4.25	7.61	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Beim high grade metaplastischen Mammakarzinom ist eine neoadjuvante Chemotherapie mit höheren Raten der lokalen Progression als beim konventionellen TNBC assoziiert. Vor allem im klinischen Stadium I sollte eine primäre Operation durchgeführt werden	Beim high grade metaplastischen triple-negativen Mammakarzinom ist eine neoadjuvante Chemotherapie mit höheren Raten der lokalen Progression als beim konventionellen TNBC assoziiert. Vor allem im klinischen Stadium I sollte eine primäre Operation durchgeführt werden.	modifiziert 2025
3.7	7.62	modifiziert 2025
Borderline Phylloides-tumore sollten operativ mit histopathologisch freiem Rand (R0 = no ink on tumor) und maligne Phylloides-tumoren sollten mit einem minimalen histopathologischen Sicherheitsabstand von > 2mm entfernt werden.	Borderline Phylloides-tumore sollten operativ mit histopathologisch freiem Rand (R0 = no ink on tumor) und maligne Phylloides-tumore sollten mit einem minimalen histopathologischen Sicherheitsabstand von $\geq$ 2mm entfernt werden.	
4.91	7.63	modifiziert 2025
Beim malignen Phylloides-tumor sollte eine adjuvante Strahlentherapie zur Senkung der Lokalrezidivrate, vor allem in Fällen mit Hochrisikocharakteristika (z.B. Tumorgroße >5 cm) durchgeführt werden	Beim malignen Phylloides-tumor sollte eine adjuvante Strahlentherapie zur Senkung der Lokalrezidivrate vor allem in Fällen mit Hochrisikocharakteristika (z.B. Tumorgroße >5 cm, R1 etc.) durchgeführt werden.	
	7.64	neu 2025
	Bei Patientinnen mit malignem Phylloides-tumoren sind die Effekte der adjuvanten Chemotherapie unklar.	
4.124	7.65	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Beim primären Sarkom der Mamma kann eine brusterhaltende Therapie ohne Axillaintervention durchgeführt werden. Empfehlung wurde wie nachfolgend bereits abgestimmt:	aus S3-Leitlinie Version 1.1 - Juni 2022 AWMF-Registernummer: 032/044OL Die Diagnostik und Therapie eines primären Sarkoms der Brust soll durch bzw. in Abstimmung mit einem zertifizierten Sarkomzentrum oder assoziierten Kooperationspartner erfolgen.	modifiziert 2025
3.25	7.66	modifiziert 2025
Aus November 2024 redaktionell aktualisiert: Das postradiogene Angiosarkom sollte mit einem minimalen Sicherheitsabstand von >2-3 cm im Rahmen der Mastektomie oder der lokalen Exzision reseziert werden. Die bestrahlte Haut sollte möglichst vollständig reseziert werden.	Das postradiogene Angiosarkom sollte, wenn es nach Durchführung des Stagings solitär nachgewiesen ist mit einem pathologischen Sicherheitsabstand von 1-2 cm R0 reseziert werden. Dafür sollte ein weiterer Sicherheitsabstand von 3-4 cm geplant werden	
9.1	7.67	modifiziert 2025
Aus November redaktionell aktualisiert: Eine (neo)-adjuvante Radiotherapie beim postradiogenen Angiosarkom kann zur Senkung der Lokalrezidivrate eingesetzt werden.	Eine (neo)-adjuvante Radiotherapie beim postradiogenen Angiosarkom kann in Abhängigkeit zum Zeitintervall zur Vor-Radiotherapie und eingestrahlten Dosis zur Senkung der Lokalrezidivrate eingesetzt werden.	
9.7	7.68	modifiziert 2025
Aus November redaktionell aktualisiert: Eine (neo)adjuvante Chemotherapie kann zur Senkung der (Lokal)rezidivrate bzw. für das Erreichen der Operabilität vor allem bei größeren	Eine (neo)adjuvante Chemotherapie kann zur Senkung der (Lokal)rezidivrate bzw. für das Erreichen der Operabilität, als auch wahrscheinlichen Verbesserung der Prognose vor allem bei größeren	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
strahlentherapieinduzierten Angiosarkomen nach einem Mammakarzinom durchgeführt werden.	postradiogenen Angiosarkomen nach einem Mammakarzinom durchgeführt werden.	
	7.69	neu 2025
	Bei Patientinnen mit Brustimplantat-assoziiertem anaplastischem groß-zelligem Lymphom (BIA-ALCL) sollte die Behandlung multidisziplinär besprochen und geplant werden.	

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

10.5 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

10.5.1 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Die Leitliniengruppe wurde vom Koordinator in Rücksprache mit der Steuergruppe einberufen. Dabei wurden alle bereits an der Erstellung der Vorversion 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 Arbeitsgruppen zu benennen. 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 im Mandat bestätigt. Ziel war die Gewährleistung eines dem Inhalt und dem Anwendungsbereich der Leitlinie entsprechenden Multidisziplinarität und Multiprofessionalität innerhalb der Leitliniengruppe. Vertreterinnen und Vertreter 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.

Jede Arbeitsgruppe verfügte über eine doppelt besetzte Leitung (Sprecher/Reviewer). Die Arbeitsgruppenleitungen 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 Leitliniensteuergruppe, 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. In der Tabelle zu beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen sind die an der Leitlinienaktualisierung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren mandatierte Vertreterinnen aufgeführt, die schriftlich vom jeweiligen Vorstand bestätigt wurden.

Tabelle 39: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie der DKG (ABO)	Prof. Dr. Meinrad Beer Prof. Dr. Ambros Beer - (Stellvertr.)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie in der DKG und DDG (ADO)	PD Dr. Lukas Kofler
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)	PD Dr. Elisabeth C. Sturm-Inwald Prof. Dr. Thomas Papathemelis - (Stellvertr.)
Arbeitsgemeinschaft erbliche Tumorerkrankungen in der DKG (AET)	Prof. Dr. Kerstin Rhiem Prof. Dr. Rita Schmutzler - (Stellvertr.)
Arbeitsgemeinschaft für ästhetische, plastische und wiederherstellende Operationsverfahren in der Gynäkologie (Awogyn)	Prof. Dr. Marc Thill Prof. Dr. Michael Lux - (Stellvertr.)
Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Radiologie (AGR) der DGGG	Prof. Dr. Michael Golatta Dr. Sarah Fastner - (Stellvertr.)
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)	Prof. Dr. Joachim Weis PD Dr. Ute Goerling - (Stellvertr.)
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der DGGG und DKG (AGO)	Prof. Dr. Tanja Fehm Prof. Dr. Anton Scharl - (Stellvertr.)
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der DKG (AIO)	PD Dr. Anja Welt Dr. Matthias Zaiss - (Stellvertr.)
Arbeitsgemeinschaft onkologische Pathologie in der DKG (AOP)	Prof. Dr. Annette Lebeau Prof. Dr. Ramona Erber - (Stellvertr.)
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin in der DKG (AGORS)	Prof. Dr. Oliver Rick Dr. Timm Dauelsberg - (Stellvertr.)
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin in der DKG (APM)	Prof. Dr. Utz Krug Dr. Pascale Regincos - (Stellvertr.)
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie in der DKG (PRiO)	Prof. Dr. Jutta Hübner Dr. Lukas Käsmann - (Stellvertr.) Prof. Dr. Karsten Münstedt - (Stellvertr.)
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der DKG (ARO)	Prof. Dr. Wilfried Budach Prof. Dr. David Krug - (Stellvertr.)
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der DKG (AGSMO)	Prof. Dr. Ingo J. Diel Prof. Dr. Freerk Baumann - (Stellvertr.)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Zertifizierte Brustzentren	Prof. Dr. Hans-Christian Kolberg Prof. Dr. Michael Untch - (Stellvertr.)
Arbeitskreis Frauengesundheit (AKF)	Prof. Dr. Anke Steckelberg
Assoziation Chirurgische Onkologie (ACO) in der DGAV und der DKG	Prof. Dr. Wolfram Trudo Knoefel
Assoziation Chirurgische Onkologie (ACO)_history	Prof. Dr. Jens Jakob - (Stellvertr.)
Berufsverband der Deutschen Radiologen (BDR)	Dr. Toni Vomweg
Berufsverband der Frauenärzte (BVF)	Dr. Klaus König Dr. Anne-Rose Schardt - (Stellvertr.)
Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (BDP)	Prof. Dr. Annette Lebeau Prof. Dr. Ramona Erber - (Stellvertr.) Prof. Dr. Ramona Erber - (Stellvertr.)
Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)	Prof. Dr. Marciana-Nona Duma Prof. Dr. Christiane Matuschek - (Stellvertr.)
BRCA-Netzwerk	Andrea Hahne Traudl Baumgartner - (Stellvertr.)
Brustkrebs Deutschland	Renate Haidinger
Dachverband Osteologie	Prof. Dr. Peyman Hadji
Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)	Prof. Dr. Marcus Lehnhardt Dr. Laura Siegwart - (Stellvertr.)
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Prof. Dr. Erika Baum
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)	Prof. Dr. Michael Denking Dr. Nina Neuendorff - (Stellvertr.)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGOG)	Prof. Dr. Bernd Gerber Prof. Dr. Nina Ditsch - (Stellvertr.)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Diana Lüftner PD Dr. Anja Welt - (Stellvertr.)
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Prof. Dr. Christian Kubisch Prof. Dr. Evelin Schröck - (Stellvertr.)
Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR)	Dr. Stephanie Sauer PD Dr. Heike Preibsch - (Stellvertr.)
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Andreas Buck
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Prof. Dr. Jan Gärtner PD Dr. Christopher Böhlke - (Stellvertr.)
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Prof. Dr. Hans H. Kreipe Prof. Dr. Carsten Denkert - (Stellvertr.)
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPFH)	PD Dr. Friederike Siedentopf Dr. Susanne Ditz - (Stellvertr.)
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. Stephanie E. Combs Prof. Dr. Jürgen Dunst - (Stellvertr.)
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)	PD Dr. Tanja Trarbach PD Dr. Holger Hass - (Stellvertr.)
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)	Prof. Dr. Andreas Daniel Hartkopf Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland - (Stellvertr.)
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Prof. Dr. Markus Hahn PD Dr. André Farrokh - (Stellvertr.)
Deutsche Krebsregister (DKR)	Prof. Dr. Alexander Katalinic Prof. Dr. Annika Waldmann - (Stellvertr.)
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. Evelyn Wenkel Prof. Dr. Eva Fallenberg - (Stellvertr.)
Frauenselbsthilfe Krebs - Bundesverband (FSH)	Antoinette Hoffmann - bis 01.01.2025 Dr. Birgit Holz - ab 01.01.2025 Doreen Seidel - bis 01.01.2025

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Gesellschaft für Phytotherapie GPT	Prof. Dr. Jost Langhorst Dr. Petra Klose - (Stellvertr.)
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege in der DKG (KOK)	Kerstin Paradies Gabi Knötgen - (Stellvertr.)
Netzwerk Männer mit Brustkrebs	Peter Jurmeister - bis 16.01.2025 Peter-Klaus Rambow - bis 16.01.2025
Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft in der DKG (NOA)	Prof. Dr. Ulrich Herrlinger
Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)	PD Dr. Gunda Pristauz-Telsnigg OA Dr. Daniel Egle - (Stellvertr.)
Physio Deutschland - Deutscher Verband für Physiotherapie	Ulla Henscher
Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)	Prof. Dr. Cornelia Leo Dr. Christoph Honegger - (Stellvertr.)

10.6 Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport und den zusätzlichen speziellen Anhängen der Evidenzaufarbeitung u.a. Evidenzaufarbeitung der AMNOG-Daten beim frühen und beim metastasierten Mammakarzinom und S3-LL-Brustrekonstruktion Evidenzbericht dargelegt. Diese sind 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.

10.6.1 Schema der Evidenzgraduierung

Die Evidenzgraduierung und Bewertung erfolgte nach einem formalisierten Verfahren durch die Methodikerteams (Würzburg, Köln, Berlin) entsprechend den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die in den systematischen Suchrecherchen mit festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien identifizierte Literatur wurde in Evidenztabelle extrahiert und Unstimmigkeiten wurden geklärt, gegebenenfalls unter Hinzuziehung eines/r dritten Reviewer/in.

Die Endpunkte für die jeweilige Fragestellung wurde von der Steuergruppe und anschließend bei dem Kick-Off Meeting der Leitlinie innerhalb der Leitliniengruppe priorisiert und abgestimmt. In die Qualitätsbewertung der Evidenz gingen die als wichtig und patientenrelevant erachteten Endpunkte (sogenannte kritische Endpunkte) ein, für die jeweils das Vertrauen in die zugrundeliegende Evidenz mittels des GRADE-

bzw. Oxford Systems 2011 ermittelt wurde. Für therapeutische Fragestellungen sind diese Endpunkte:

- Gesamtüberleben
- progressionsfreies bzw. erkrankungsfreies Überleben
- Lebensqualität
- akute oder Langzeitnebenwirkungen
- und die behandlungsbedingte Mortalität.

Für diagnostische Fragestellungen zusätzlich: Testgüte, Umsetzung (Ressourcen), Einfluss auf Therapieoutcomes (Über-Unterdiagnosen, Über-Untertherapie)

Die Resultate der Bewertung werden mit den Ergebnissen der Studien im Anhang des Leitlinienreports in Form von Evidenztabelle zusammenfassend dargestellt und dienen als Diskussionsgrundlage zur internen Validität der Studienergebnisse im Hinblick auf die zu beantwortende Frage. Die Studien wurden den Expertinnen und Experten der Arbeitsgruppen zusammen mit den formal standardisierten Evidenztabelle als Evidenzgrundlage für die Empfehlungen zur Verfügung gestellt.

Im Rahmen der Aktualisierung hat sich die Formulierung einiger evidenzbasierten Empfehlungen geändert (modifiziert, geprüft). Die verlinkte Evidenz, die in der vorherigen Version gemäß dem Oxford-Schema dargestellt wurde, wurde bei der Aktualisierung nicht erneut überprüft. Weitere Details zum Oxford Schema sind in dem Leitlinienreport zu finden. Die Evidenz zu Fragestellungen, für die im Zuge der Aktualisierung systematische Suchen geplant und durchgeführt wurden (Kapitel Systemische Therapie, Brustrekonstruktion), sind gemäß dem GRADE-Schema in der Leitlinie bewertet und präsentiert. Weitere Details sind im Leitlinienreport und in den Evidenzreports ausgewiesen.

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie

1. das System des Oxford Center for Evidence-based Medicine in der Version von 2011
2. die GRADE-Bewertung herangezogen.

Zu 1. Oxford 2011:

Das in der folgenden Tabelle aufgeführte System des Oxford Center for Evidence-based Medicine in der Version von 2011 sieht die Klassifikation der Studien für verschiedene klinische Fragestellungen (Nutzen von Therapie, prognostische Aussagekraft, diagnostische Wertigkeit) vor.

Zu 2. GRADE-Bewertung:

Bei der GRADE-Bewertung wurden neben dem Verzerrungspotential mögliche Einschränkungen aufgrund von Inkonsistenz, Indirektheit, mangelnder Präzision und Publikationsbias berücksichtigt.

Tabelle 40: Übersicht der verwendeten Evidenzgraduierungssysteme (Oxford 2011 und GRADE)

Bezeichnung	Erläuterung
1	Category - Does this intervention help? (Treatment Benefits): Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials
2	Category - Does this intervention help? (Treatment Benefits): Randomized trial or observational study with dramatic effect
3	Category - Does this intervention help? (Treatment Benefits): Non-randomized controlled cohort/follow-up study (a systematic review is generally better than an individual study)
4	Category - Does this intervention help? (Treatment Benefits): Case-series, case-control studies, or historically controlled studies (a systematic review is generally better than an individual study)
5	Category - Does this intervention help? (Treatment Benefits): Mechanism-based reasoning
⊕⊕⊕⊕	Hohe Qualität der Evidenz nach GRADE = Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.
⊕⊕⊕⊖	Moderate Qualität nach GRADE = Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.
⊕⊕⊖⊖	Geringe Qualität nach GRADE = Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.
⊕⊖⊖⊖	Sehr geringe Qualität nach GRADE = Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

10.6.2 Schema der Empfehlungsgraduierung

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Empfehlungen und Statements die Qualität der Evidenz nach Oxford 2011 oder GRADE sowie bei allen Empfehlungen die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle Schema der Empfehlungsgraduierung), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurde ein durch die AWMF und DKG moderierter, nominaler Gruppenprozess bzw. strukturierte Konsensuskonferenz (nach NIH-Typ)

durchgeführt (siehe [AWMF Regelwerk Leitlinien](#)). Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgerinnen und Mandatsträgern (siehe Kapitel 1.10.2) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in der Tabelle zur Konsensstärke den Empfehlungen und Statements zugeordnet. Weitere Informationen zur Festlegung des Empfehlungsgrades und den formalen Konsensusverfahren finden Sie auch in dem aktualisierten Leitlinienreport.

Tabelle 41: Schema der Empfehlungsgraduierung

Bezeichnung	Erläuterung
A	Starke Empfehlung für oder gegen eine Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = soll/soll nicht
B	Empfehlung für oder gegen eine Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = sollte/sollte nicht
0	offene Empfehlung (Option) bzgl. einer Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = kann

Tabelle 42: Konsensusstärke

Bezeichnung	Erläuterung
Starker Konsens	> 95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75% Zustimmung der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50% Zustimmung der Stimmberechtigten

10.6.3 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.

10.6.4 Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als Expertenkonsens ausgewiesen. Für diese Empfehlungen wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt (die in den Hintergrundtexten ggf. angeführten Studien wurden von den beteiligten Fachexperten ausgewählt). Bei Empfehlungen, die auf einem Expertenkonsens basieren, werden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, um die

Empfehlungsstärke und die Qualität der Evidenz darzustellen. Die Stärke der Empfehlung ergibt sich hier allein aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle "Schema der Empfehlungsgraduierung".

10.7 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 43: Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
AC	Anthrazyklin/Cyclophosphamid
ACR	American College of Radiology
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konzentrate (engl.: antibody-drug conjugate)
ADC	Antibody-drug conjugate
ADH	(intra-)duktale atypische Hyperplasie
ADT	Working Group of German Tumor Centers
AG	Arbeitsgruppe
AGO	Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologie in der DKG
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
AHB	Anschlussheilbehandlung
AI	Aromatase inhibitor
AK	Antikörper
AML	Akute myeloische Leukämie
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AOP	Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pathologie (DKG)
APBI	Accelerated partial breast irradiation
AS	Aktive Überwachung (engl.: Active Surveillance)
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
ATL	Aktivitäten des täglichen Lebens

Abkürzung	Erläuterung
AUC	Area under the curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
AWMF	Association of the Scientific Medical Societies
AWMF-IMWi	AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement
AWMF-IMWi	AWMF Institute for Medical Knowledge Management
BÄK	Bundesärztekammer
bds	beiderseits
BET	brusterhaltende Therapie
CGA	Comprehensive geriatric assessment
CHF	chronische Herzinsuffizienz
CIPN	Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie
CISH	Chromogene-in-situ-Hybridisierung
CNB	Core Needle Biopsy
CT	Computertomographie
DBT	digitale Brust-Tomosynthese
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DFS	Krankheitsfreies Überleben (engl. disease-free survival)
DGS	Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
ECE	extrakapsulären Tumorwachstum an den Lymphknoten
EIC	extensive intraduktale Komponente

Abkürzung	Erläuterung
EK	Expertenkonsens (siehe zur Erläuterung Kapitel "Expertenkonsens" unter "Grundlagen der Methodik")
ER	Estrogenrezeptor
ESA	Erythropoese-stimulierende Agenzien
ESAS	Edmonton Symptom Assessment System
ET	Östrogen-Therapie
FEA	flache Epithelatyypie
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 Typ 2
HT	Hormontherapie
IARC	International Agency for Research on Cancer, internationales Institut für Krebsforschung
IBC	inflammatorisches Mammakarzinom
iFE	intensivierte Früherkennung
IHC	Immunhistochemie
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie

Abkürzung	Erläuterung
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 Physikalische Erstauungstherapie
LABC	Locally advanced breast cancer
LCIS	lobuläres Carcinoma in situ
LK	Lymphknoten
LL	Leitlinie
LN	lobuläre Neoplasie
LoE	Level of Evidence
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVI	(Lymph-)Gefäßinvasion
LWS	Lendenwirbelsäule
MAK	Mamillen-Areola-Komplex
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MG	Mammographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MSP	Mammographie-Screening-Programm

Abkürzung	Erläuterung
NACT	neoadjuvante Chemotherapie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	Number needed to treat
NZGG	New Zealand Guidelines Group
OP	Operation
OS	Gesamtüberleben (engl.: overall survival)
OSF	Suppression der Ovarialfunktion
PBI	Partial breast irradiation
pCR	pathological complete remission (dt.: pathologische Komplettremission)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progressionsfreies Überleben (engl.: progression-free survival)
PI	Proliferationsindex
PMRT	postoperative Strahlentherapie
PNP	Polyneuropathie
POS	Palliative Care Outcome Scale
PST	primär systemische Therapie
QoL	Lebensqualität / Quality of Life
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl. randomized controlled trial)
RFA	Radiofrequenzablation
ROR	Risk of recurrence

Abkürzung	Erläuterung
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

Outcomegruppen

- Outcomegruppe 1:
- Komplikationen
- Rekonstruktionsverlust
- Re-OP
- Hospitalisierung
- Outcomegruppe 2:
- Lebensqualität (wie genau wird diese definiert?)
- Skalen: BREAST-Q, EORTC BR23, etc.
- Outcomegruppe 3:
- Onkologische Outcomes (LR, OS)
- Aussagekraft der Bildgebung in der Vor-/Nachsorge? (relevant für Lipotransfer PICO, s.u.)
- Zeitbezug für alle Outcomes: 1 Monat, 1 Jahr, 2 Jahre, 10 Jahre?

Erläuterungen zu den Abkürzungen: **LRFS:** Lokoregionale rezidivfreie Überlebenszeit (Local Recurrence-Free Survival); **iDFS:** invasive krankheitsfreie Überlebenszeit (Invasive Disease-Free Survival); **OS:** Gesamtüberleben (Overall Survival)

Erläuterungen zu den Abkürzungen: **LRFS:** Lokoregionale rezidivfreie Überlebenszeit (Local Recurrence-Free Survival); **iDFS:** invasive krankheitsfreie Überlebenszeit (Invasive Disease-Free Survival); **OS:** Gesamtüberleben (Overall Survival); **DFS:** Krankheitsfreie Überlebenszeit (Disease-Free Survival); **ddDFS:** Fernmetastasenfreie Überlebenszeit (distant Disease-Free Survival)

iDFS: invasive krankheitsfreie Überlebenszeit (Invasive Disease-Free Survival)

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: 5-stufiges Klassifizierungssystem genetischer Sequenzvarianten für monogene Erkrankungen (nach ACMG / AMP-Richtlinien).....	28
Tabelle 2: Algorithmus für die Indikation der Strahlentherapie nach neoadjuvanter Therapie	57
Tabelle 3: Nachsorge bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten mit invasivem und nicht invasivem Mammakarzinom	93
Tabelle 4: Qualitätsindikatoren	110
Tabelle 5: Allgemeines (Kapitel 3.1)	120
Tabelle 6: Brustkrebsfrüherkennung (Kapitel 3.2).....	120
Tabelle 7: Diagnostik bei der Abklärung auffälliger Befunde sowie prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik bei gesichertem Mammakarzinom (Kapitel 4.1)	123
Tabelle 8: Operative Therapie des invasiven Karzinoms (Kapitel 4.4.).....	124
Tabelle 9: Pathologie (Kapitel 4.5).....	124
Tabelle 10: Pathologie (Kapitel 4.5) Teil 2	125
Tabelle 11: Adjuvante Strahlentherapie (Kapitel 4.6).....	125
Tabelle 12: Systemische Therapie metastasiertes Mammakarzinom (Kapitel 5.1).....	126
Tabelle 13: Spezifische Metastasenlokalisation (Kapitel 5.4.9)	126
Tabelle 14: Nachsorge (Kapitel 6.3).....	127
Tabelle 15: Metaplastisches Mammakarzinom (Kapitel 7.6.1)	127
Tabelle 16: Borderline und maligner Phylloides tumor (Kapitel 7.6.2).....	128
Tabelle 17: Angiosarkom (Kapitel 7.6.3).....	129
Tabelle 18: Brustrekonstruktion (Kapitel 11)	130
Tabelle 19: Die aktuelle WHO-Klassifikation der invasiven Karzinome (5. Auflage).....	137
Tabelle 20: Die aktuelle WHO-Klassifikation wichtiger fibroepithelialer, primär mesenchymaler sowie hämatologischer Neoplasien der Mamma	139
Tabelle 21: Kriterien des Kerngradings.....	140
Tabelle 22: Kriterien des histologischen Gratings entsprechend dem Nottingham-System	141
Tabelle 23: Score-Werte für die Mitosezahl in Abhängigkeit von dem Gesichtsfelddurchmesser	142
Tabelle 24: Beschreibung und Bewertung der HER2-Diagnostik einschließlich HER2 low und HER2 ultralow	146
Tabelle 25: B-Klassifikation für Stanz- und Vakuumbiopsien	147

Tabelle 26: CPS+EG-Score	149
Tabelle 27: T-Primärtumor	149
Tabelle 28: N-Kategorien	151
Tabelle 29: M-Kategorien	152
Tabelle 30: pN-Kategorien	153
Tabelle 31: Stadieneinteilung	154
Tabelle 32: Übersicht der Änderungen	157
Tabelle 33: Änderungen Kapitel 3 - Allgemeines.....	157
Tabelle 34: Änderungen Kapitel 4 - Lokoregional begrenzte Primärerkrankung.....	158
Tabelle 35: Änderungen Kapitel 5 - Das rezidierte oder metastasierte Mammakarzinom.....	158
Tabelle 36: Änderungen Kapitel 6 - Behandlung, Betreuung und Begleitung	159
Tabelle 37: Änderungen Kapitel 7 - Spezielle Situationen beim Mammakarzinom	159
Tabelle 38: Änderungen von Empfehlungen und Statements von Version 4.4 zu Version 5.0.....	160
Tabelle 39: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	244
Tabelle 40: Übersicht der verwendeten Evidenzgraduierungssysteme (Oxford 2011 und GRADE)	250
Tabelle 41: Schema der Empfehlungsgraduierung	251
Tabelle 42: Konsensusstärke	251
Tabelle 43: Abkürzungen.....	253

12 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Therapierelevante Scores	48
Abbildung 2: Brustkrebs-Früherkennung bei asymptomatischen Frauen.....	133
Abbildung 3: Algorithmus bei Symptomen und Befunden (Frau und Mann)	134
Abbildung 4: DCIS	135
Abbildung 5: Algorithmus zur Auswertung der Immunhistochemie (IHC) entsprechend ASCO/CAP- Empfehlungen.....	144
Abbildung 6: Algorithmus zur Auswertung der ISH mit dual markierten Sonden bei IHC Score 2+ ...	145
Abbildung 7: Begleitschein zur Einsendung	155
Abbildung 8: Skizzierung der Gewebeentnahmen.....	156

13 Literaturverzeichnis

1. Runowicz, Carolyn D, Leach, Corinne R, Henry, N Lynn, Henry, Karen S, Mackey, Heather T, Cowens-Alvarado, Rebecca L, 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26641959/>
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen, Version 2.1, 2023. AWMF-Registernummer: 032-051OL:, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie>
3. Wanchai, A, Anderson, EA, Armer, JM, A systematic review of m-health apps on managing side effects of breast cancer treatment., Support Care Cancer, 2022. 31 (1)(1): p. 86., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36574048/>
4. Singleton, AC, Raeside, R, Hyun, KK, Partridge, SR, Di Tanna, GL, Hafiz, N, et.al. Electronic Health Interventions for Patients With Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analyses., J Clin Oncol, 2022. 40 (20)(20): p. 2257-2270., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35500200/>
5. Albert, Ute Susann, Altland, H, Duda, V, Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in DeutschlandZuckschwerdt München, 2008.
6. Group., Duke Evidence Synthesis, Systematic Review of Cancer Screening Literature for Updating American Cancer Society Breast Cancer Screening Guidelines.Duke Clinical Research Institute, Durham, NC: Guidelines Development Group, 2014., <http://www.cancer.org/acs/groups/content/documents/document/acspc-046315.pdf>
7. Organization, World Health, WHO position paper on mammography screeningWorld Health Organization, 2014., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25642524/>
8. Broeders, M., Moss, S., Nystrom, L., Njor, S., Jonsson, H., Paap, E., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22972807/>
9. Siu, A. L., Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement, Ann Intern Med, 2016. 164(4): p. 279-96., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26757170>
10. (IARC)., International Agency for Research on Cancer, Breast Cancer Screening. IARC Handbook of Cancer Prevention., 2016. 15:, <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Breast-Cancer-Screening-2016>
11. ECIBC, European guidelines on breast cancer screening and diagnosis, 2023., <https://cancer-screening-and-care.jrc.ec.europa.eu/en/ecibc/european-breast-cancer-guidelines?topic=61&user-type=60&updatef2=0.%20Download%2001.10.2024>
12. Lauby-Secretan, B, Loomis, D, Straif, K, Breast-Cancer Screening--Viewpoint of the IARC Working Group., N Engl J Med, 2015. 373 (15)(15): p. 1479., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26444742/>
13. Plevritis, SK, Munoz, D, Kurian, AW, Stout, NK, Alagoz, O, Near, AM, et.al. Association of Screening and Treatment With Breast Cancer Mortality by Molecular Subtype in US Women, 2000-2012., JAMA, 2018. 319 (2)(2): p. 154-164., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29318276/>
14. Trentham-Dietz, A, Chapman, CH, Jayasekera, J, Lowry, KP, Heckman-Stoddard, BM, Hampton, JM, et.al. Collaborative Modeling to Compare Different Breast Cancer Screening Strategies: A Decision Analysis for the US Preventive Services Task Force., JAMA, 2024. 331 (22)(22): p. 1947-1960., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38687505/>

15. bfs, Brustkrebsfrüherkennung mittels Röntgenmammographie bei Frauen ab 70 Jahren Wissenschaftliche Bewertung des Bundesamtes für Strahlenschutz, Wissenschaftliche Bewertung des Bundesamtes für Strahlenschutz gemäß § 84 Absatz 3 Strahlenschutzgesetz, 2022., https://doris.bfs.de/jspui/bitstream/urn:nbn:de:0221-2022102634826/6/44-22-WissBericht_MSP70.pdf
16. IQWiG- Bericht 1383, Überprüfung der Altersgrenzen im Mammografie-Screening-Programm, 2022., https://www.iqwig.de/download/s21-01_altersgrenzen-im-mammografie-screening-programm-abschlussbericht_v1-1.pdf
17. Nicholson, WK, Silverstein, M, Wong, JB, Barry, MJ, Chelmow, D, Coker, TR, et.al. Screening for Breast Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement., JAMA, 2024. 331 (22)(22): p. 1918-1930., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38687503/>
18. Moss, S. M., Wale, C., Smith, R., Evans, A., Cuckle, H., Duffy, S. W., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26206144>
19. bfs, Brustkrebsfrüherkennung mittels Röntgenmammographie bei Frauen unter 50 Jahren Wissenschaftliche Bewertung des Bundesamtes für Strahlenschutz gemäß § 84 Absatz 3 Strahlenschutzgesetz BfS-55/23, 2023., <https://doris.bfs.de/jspui/bitstream/urn:nbn:de:0221-2023110840049/3/BfS-55-23.pdf>
20. Hamad, W, Michell, MJ, Myles, JP, Gilbert, FJ, Chen, Y, Jin, H, et.al. Diagnostic performance of tomosynthesis plus synthetic mammography versus full-field digital mammography with or without tomosynthesis in breast cancer screening: A systematic review and meta-analysis., Int J Cancer, 2024. (); <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39394862/>
21. Heywang-Köbrunner, SH, Jänsch, A, Hacker, A, Weinand, S, Vogelmann, T, Digital breast tomosynthesis (DBT) plus synthesised two-dimensional mammography (s2D) in breast cancer screening is associated with higher cancer detection and lower recalls compared to digital mammography (DM) alone: results of a systematic review and meta-analysis., Eur Radiol, 2022. 32 (4)(4): p. 2301-2312., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34694451/>
22. Lin, H, Zhang, Y, Wu, L, Li, C, Diagnostic accuracy of digital breast tomosynthesis and digital mammography in women with dense or non-dense breast tissue: A systematic review and meta-analysis., Adv Clin Exp Med, 2024. (); <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39087824/>
23. Heindel, W, Weigel, S, Gerß, J, Hense, HW, Sommer, A, Krischke, M, et.al. Digital breast tomosynthesis plus synthesised mammography versus digital screening mammography for the detection of invasive breast cancer (TOSYMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial., Lancet Oncol, 2022. 23 (5)(5): p. 601-611., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427470/>
24. Alabousi, M, Wadera, A, Kashif Al-Ghita, M, Kashef Al-Ghetaa, R, Salameh, JP, Pozdnyakov, A, et.al. Performance of Digital Breast Tomosynthesis, Synthetic Mammography, and Digital Mammography in Breast Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis., J Natl Cancer Inst, 2021. 113 (6)(6): p. 680-690., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33372954/>
25. Weigel, S, Heindel, W, Hense, HW, Decker, T, Gerß, J, Kerschke, L, Breast Density and Breast Cancer Screening with Digital Breast Tomosynthesis: A TOSYMA Trial Subanalysis., Radiology, 2023. 306 (2)(2): p. e221006., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36194110/>
26. Heywang-Köbrunner, SH, Jänsch, A, Hacker, A, Weinand, S, Vogelmann, T, Tomosynthesis with synthesised two-dimensional mammography yields higher cancer detection compared to digital mammography alone, also in dense breasts and in younger women: A systematic review and meta-analysis., Eur J Radiol, 2022. 152 (): p. 110324., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35576720/>

27. Li, T, Houssami, N, Noguchi, N, Zeng, A, Marinovich, ML, Differential detection by breast density for digital breast tomosynthesis versus digital mammography population screening: a systematic review and meta-analysis., *Br J Cancer*, 2022. 127 (1)(1): p. 116-125., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35352019/>
28. Libesman, S, Zackrisson, S, Hofvind, S, Seidler, AL, Bernardi, D, Lång, K, et.al. An individual participant data meta-analysis of breast cancer detection and recall rates for digital breast tomosynthesis versus digital mammography population screening., *Clin Breast Cancer*, 2022. 22 (5)(5): p. e647-e654., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35246389/>
29. Kerlikowske, Karla, Zhu, Weiwei, Tosteson, Anna NA, Sprague, Brian L, Tice, Jeffrey A, Lehman, Constance D, 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25984843/>
30. Brentnall, A. R., Harkness, E. F., Astley, S. M., Donnelly, L. S., Stavrinou, P., Sampson, S., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26627479>
31. Wanders, JOP, Holland, K, Karssemeijer, N, Peeters, PHM, Veldhuis, WB, Mann, RM, et.al. The effect of volumetric breast density on the risk of screen-detected and interval breast cancers: a cohort study., *Breast Cancer Res*, 2017. 19 (1)(1): p. 67., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28583146/>
32. Hodgson, Robert, Heywang-Köbrunner, Sylvia H, Harvey, Susan C, Edwards, Mary, Shaikh, Javed, Arber, Mick, et.al. Systematic review of 3D mammography for breast cancer screening, *The Breast*, 2016. 27: p. 52-61., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27212700>
33. Melnikow, J., Fenton, J. J., Whitlock, E. P., Miglioretti, D. L., Weyrich, M. S., Thompson, J. H., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26757021>
34. Ohuchi, N., Suzuki, A., Sobue, T., Kawai, M., Yamamoto, S., Zheng, Y. F., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26547101>
35. Tagliafico, Alberto S, Calabrese, Massimo, Mariscotti, Giovanna, Durando, Manuela, Tosto, Simona, Monetti, Francesco, 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26962097>
36. Nelson, HD, Pappas, M, Cantor, A, Haney, E, Holmes, R, Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer in Women: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force., *JAMA*, 2019. 322 (7)(7): p. 666-685., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31429902/>
37. Kast, K., Rhiem, K., Wappenschmidt, B., Hahnen, E., Hauke, J., Bluemcke, B., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26928436>
38. Lühnen J, Albrecht M, Mühlhauser I, A, Steckelberg, Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation., 2017.

39. Légaré, F, Adekpedjou, R, Stacey, D, Turcotte, S, Kryworuchko, J, Graham, ID, et.al. Interventions for increasing the use of shared decision making by healthcare professionals., *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. 7 (7)(7): p. CD006732., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30025154/>
40. Stacey, D, Lewis, KB, Smith, M, Carley, M, Volk, R, Douglas, EE, et.al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions., *Cochrane Database Syst Rev*, 2024. 1 (1)(1): p. CD001431., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38284415/>
41. Jull, J, Köpke, S, Smith, M, Carley, M, Finderup, J, Rahn, AC, et.al. Decision coaching for people making healthcare decisions., *Cochrane Database Syst Rev*, 2021. 11 (11)(11): p. CD013385., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34749427/>
42. Kautz-Freimuth, S, Redaelli, M, Shukri, A, Kentenich, H, Simic, D, Mildenerberger, V, et.al. Effectiveness of evidence-based decision aids for women with pathogenic BRCA1 or BRCA2 variants in the german health care context: results from a randomized controlled trial., *BMC Med Inform Decis Mak*, 2023. 23 (1)(1): p. 223., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37845719/>
43. Lakhani, S. R., Ellis, I., Schnitt, S., Tan, P. H., Van de Vijver, M., WHO Classification of Tumours of the Breast IARC Press, 2012.
44. Honrado, E., Osorio, A., Palacios, J., Benitez, J., Pathology and gene expression of hereditary breast tumors associated with BRCA1, BRCA2 and CHEK2 gene mutations, *Oncogene*, 2006. 25(43): p. 5837-45., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16998498>
45. Evans, D. G., Lennard, F., Pointon, L. J., Ramus, S. J., Gayther, S. A., Sodha, N., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19567506>
46. Evans, D. G., Kesavan, N., Lim, Y., Gadde, S., Hurley, E., Massat, N. J., et.al. MRI breast screening in high-risk women: cancer detection and survival analysis, *Breast Cancer Res Treat*, 2014. 145(3): p. 663-72., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687378>
47. Phi, X. A., Saadatmand, S., De Bock, G. H., Warner, E., Sardanelli, F., Leach, M. O., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26908327>
48. (ASC), American Cancer Society, Breast cancer early detection and diagnosis. American Cancer Society screenings recommendation for women at higher than average risk., 2016., www.cancer.org
49. Passaperuma, K., Warner, E., Causer, P. A., Hill, K. A., Messner, S., Wong, J. W., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22588560>
50. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer, 2019. No. 164:, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31940157/>
51. Bick, U, Engel, C, Krug, B, Heindel, W, Fallenber, EM, Rhiem, K, et.al. High-risk breast cancer surveillance with MRI: 10-year experience from the German consortium for hereditary breast and ovarian cancer., *Breast Cancer Res Treat*, 2019. 175 (1)(1): p. 217-228., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725383/>
52. 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25342917>

53. Byrski, T., Huzarski, T., Dent, R., Marczyk, E., Jasiowka, M., Gronwald, J., et.al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients, *Breast Cancer Res Treat*, 2014. 147(2): p. 401-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25129345>
54. Byrski, T., Gronwald, J., Huzarski, T., Grzybowska, E., Budryk, M., Stawicka, M., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008645>
55. Liu, M., Mo, Q. G., Wei, C. Y., Qin, Q. H., Huang, Z., He, J., Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer: A meta-analysis, *Oncol Lett*, 2013. 5(3): p. 983-991., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23426861>
56. Telli, M., Optimizing chemotherapy in triple-negative breast cancer: the role of platinum, *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2014. p. e37-42., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24857126>
57. Turner, N. C., Tutt, A. N., Platinum chemotherapy for BRCA1-related breast cancer: do we need more evidence?, *Breast Cancer Res*, 2012. 14(6): p. 115., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23146216>
58. Geyer, CE, Garber, JE, Gelber, RD, Yothers, G, Taboada, M, Ross, L, et.al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer., *Ann Oncol*, 2022. 33 (12)(12): p. 1250-1268., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36228963/>
59. Robson, ME, Im, SA, Senkus, E, Xu, B, Domchek, SM, Masuda, N, et.al. OlympiAD extended follow-up for overall survival and safety: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer., *Eur J Cancer*, 2023. 184 (1): p. 39-47., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36893711/>
60. Litton, JK, Hurvitz, SA, Mina, LA, Rugo, HS, Lee, KH, Gonçalves, A, et.al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial., *Ann Oncol*, 2020. 31 (11)(11): p. 1526-1535., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32828825/>
61. Carbine, NE, Lostumbo, L, Wallace, J, Ko, H, Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer., *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. 4 (4)(4): p. CD002748., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29620792/>
62. Li, X., You, R., Wang, X., Liu, C., Xu, Z., Zhou, J., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26979395>
63. De Felice, F., Marchetti, C., Musella, A., Palaia, I., Perniola, G., Musio, D., et.al. Bilateral risk-reduction mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis, *Ann Surg Oncol*, 2015. 22(9): p. 2876-80., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25808098>
64. Domchek, S. M., Friebel, T. M., Singer, C. F., Evans, D. G., Lynch, H. T., Isaacs, C., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20810374>
65. Evans, D. G., Ingham, S. L., Baidam, A., Ross, G. L., Lalloo, F., Buchan, I., et.al. Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer, *Breast Cancer Res Treat*, 2013. 140(1): p. 135-42., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23784379>
66. Lindor, N. M., Goldgar, D. E., Tavtigian, S. V., Plon, S. E., Couch, F. J., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23615697>

67. Heemskerk-Gerritsen, B. A., Menke-Pluijmers, M. B., Jager, A., Tilanus-Linthorst, M. M., Koppert, L. B., Obdeijn, I. M., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23576707>
68. Lostumbo, L., Carbine, N. E., Wallace, J., Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer, *Cochrane Database Syst Rev*, 2010. p. Cd002748., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21069671>
69. Meijers-Heijboer, H., van Geel, B., van Putten, W. L., Henzen-Logmans, S. C., Seynaeve, C., Menke-Pluymers, M. B., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11463009>
70. Rebbeck, T. R., Friebel, T., Lynch, H. T., Neuhausen, S. L., van 't Veer, L., Garber, J. E., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14981104>
71. Heemskerk-Gerritsen, BAM, Jager, A, Koppert, LB, Obdeijn, AI, Collée, M, Meijers-Heijboer, HEJ, et.al. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers., *Breast Cancer Res Treat*, 2019. 177 (3)(3): p. 723-733., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31302855/>
72. Evans, D. G., Clayton, R., Donnai, P., Shenton, A., Laloo, F., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19367322>
73. Kauff, N. D., Domchek, S. M., Friebel, T. M., Robson, M. E., Lee, J., Garber, J. E., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18268356>
74. Kotsopoulos, Joanne, Huzarski, Tomasz, Gronwald, Jacek, Singer, Christian F, Moller, Pal, Lynch, Henry T, et.al. Bilateral oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2017. 109(1):, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27601060>
75. Fakkert, I. E., Mourits, M. J., Jansen, L., van der Kolk, D. M., Meijer, K., Oosterwijk, J. C., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23009828>
76. Xiao, YL, Wang, K, Liu, Q, Li, J, Zhang, X, Li, HY, Risk Reduction and Survival Benefit of Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in Hereditary Breast Cancer: Meta-analysis and Systematic Review., *Clin Breast Cancer*, 2019. 19 (1)(1): p. e48-e65., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30470623/>
77. Eleje, GU, Eke, AC, Ezebialu, IU, Ikechibelu, JI, Ugwu, EO, Okonkwo, OO, Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations., *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. 8 (8)(8): p. CD012464., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30141832/>
78. Gaba, F, Blyuss, O, Tan, A, Munblit, D, Oxley, S, Khan, K, et.al. Breast Cancer Risk and Breast-Cancer-Specific Mortality following Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy in , *Cancers (Basel)*, 2023. 15 (5)(5):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36900415/>

79. 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24366376>
80. Metcalfe, K., Lynch, H. T., Ghadirian, P., Tung, N., Olivotto, I., Warner, E., et.al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, *J Clin Oncol*, 2004. 22(12): p. 2328-35., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197194>
81. Graeser, M. K., Engel, C., Rhiem, K., Gadzicki, D., Bick, U., Kast, K., et.al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, *J Clin Oncol*, 2009. 27(35): p. 5887-92., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19858402>
82. Rhiem, K., Engel, C., Graeser, M., Zachariae, S., Kast, K., Kiechle, M., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23216834>
83. Heemskerk-Gerritsen, B. A., Rookus, M. A., Aalfs, C. M., Ausems, M. G., Collee, J. M., Jansen, L., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24947112>
84. van den Broek, A. J., van 't Veer, L. J., Hooning, M. J., Cornelissen, S., Broeks, A., Rutgers, E. 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26700119>
85. Marchetti, C., De Felice, F., Palaia, I., Perniola, G., Musella, A., Musio, D., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25494812>
86. Metcalfe, K., Lynch, H. T., Foulkes, W. D., Tung, N., Kim-Sing, C., Olopade, O. I., et.al. Effect of Oophorectomy on Survival After Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers, *JAMA Oncol*, 2015. 1(3): p. 306-13., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26181175>
87. Plon, S. E., Eccles, D. M., Easton, D., Foulkes, W. D., Genuardi, M., Greenblatt, M. S., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18951446>
88. Akdeniz, D, Schmidt, MK, Seynaeve, CM, McCool, D, Giardiello, D, van den Broek, AJ, et.al. Risk factors for metachronous contralateral breast cancer: A systematic review and meta-analysis., *Breast*, 2019. 44 (): p. 1-14., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30580169/>
89. Boughey, J. C., Hoskin, T. L., Degnim, A. C., Sellers, T. A., Johnson, J. L., Kasner, M. J., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20853163>
90. Fayanju, O. M., Stoll, C. R., Fowler, S., Colditz, G. A., Margenthaler, J. A., Contralateral prophylactic mastectomy after unilateral breast cancer: a systematic review and meta-analysis, *Ann Surg*, 2014. 260(6): p. 1000-10., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24950272>
91. Speroff, L., The meaning of mammographic breast density in users of postmenopausal hormone therapy, *Maturitas*, 2002. 41(3): p. 171-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11886762>

92. Morrow, M., Chatterton, R. T., Jr., Rademaker, A. W., Hou, N., Jordan, V. C., Hendrick, R. E., et.al. A prospective study of variability in mammographic density during the menstrual cycle, *Breast Cancer Res Treat*, 2010. 121(3): p. 565-74., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19669673>
93. Scaranelo, A. M., Carrillo, M. C., Fleming, R., Jacks, L. M., Kulkarni, S. R., Crystal, P., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23418005>
94. Chiarelli, A. M., Prummel, M. V., Muradali, D., Shumak, R. S., Majpruz, V., Brown, P., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26518019>
95. Nothacker, M., Duda, V., Hahn, M., Warm, M., Degenhardt, F., Madjar, H., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19765317>
96. Ko, MJ, Park, DA, Kim, SH, Ko, ES, Shin, KH, Lim, W, et.al. Accuracy of Digital Breast Tomosynthesis for Detecting Breast Cancer in the Diagnostic Setting: A Systematic Review and Meta-Analysis., *Korean J Radiol*, 2021. 22 (8)(8): p. 1240-1252., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34047504/>
97. Kolb, TM, Lichy, J, Newhouse, JH, Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations., *Radiology*, 2002. 225 (1)(1): p. 165-75., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12355001/>
98. NZGG, Management of Early Breast Cancer - Evidence-based Best Practice Guideline, New Zealand Guidelines Group, 2009., <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/mgmt-of-early-breast-cancer-aug09.pdf>
99. Berg, W. A., Bandos, A. I., Mendelson, E. B., Lehrer, D., Jong, R. A., Pisano, E. D., Ultrasound as the Primary Screening Test for Breast Cancer: Analysis From ACRIN 6666, *J Natl Cancer Inst*, 2016. 108(4):, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712110>
100. Houssami, N., Irwig, L., Simpson, J. M., McKessar, M., Blome, S., Noakes, J., Sydney Breast Imaging Accuracy Study: Comparative sensitivity and specificity of mammography and sonography in young women with symptoms, *AJR Am J Roentgenol*, 2003. 180(4): p. 935-40., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12646432>
101. Kolb, T. M., Lichy, J., Newhouse, J. H., Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations, *Radiology*, 2002. 225(1): p. 165-75., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12355001>
102. NICE, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment, 2009 [addendum 2014].
103. Müller-Schimpfle, M, Graf, O, Madjar, H, al., et, Diskussionspapier - BI-RADS die 5. - eine Kurzmitteilung aus deutsch- /österreichischer Sicht, *Rofo*, 2016. p. 346-352.
104. Bader, W, Vogel-Minea, CM, Blohmer, JU, Duda, V, Eichler, C, Fallenberg, E, et.al. Best Practice Guideline - DEGUM Recommendations on Breast Ultrasound., *Ultraschall Med*, 2022. 43 (6)(6): p. 570-582., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34921376/>
105. Bennani-Baiti, B., Bennani-Baiti, N., Baltzer, P. A., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27482715>
106. Fancellu, A., Turner, R. M., Dixon, J. M., Pinna, A., Cottu, P., Houssami, N., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25919321>
107. Houssami, N., Turner, R., Morrow, M., Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: meta-analysis of surgical outcomes, Ann Surg, 2013. 257(2): p. 249-55., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23187751>
108. Plana, M. N., Carreira, C., Muriel, A., Chiva, M., Abraira, V., Emparanza, J. I., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21847541>
109. Eisen, A, Fletcher, GG, Fienberg, S, George, R, Holloway, C, Kulkarni, S, et.al. Breast Magnetic Resonance Imaging for Preoperative Evaluation of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis., Can Assoc Radiol J, 2024. 75 (1)(1): p. 118-135., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37593787/>
110. Cozzi, A, Magni, V, Zanardo, M, Schiaffino, S, Sardanelli, F, Contrast-enhanced Mammography: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Performance., Radiology, 2022. 302 (3)(3): p. 568-581., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34904875/>
111. Pötsch, N, Vatteroni, G, Clauser, P, Helbich, TH, Baltzer, PAT, Contrast-enhanced Mammography versus Contrast-enhanced Breast MRI: A Systematic Review and Meta-Analysis., Radiology, 2022. 305 (1)(1): p. 94-103., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36154284/>
112. Boughey, JC, Rosenkranz, KM, Ballman, KV, McCall, L, Haffty, BG, Cuttino, LW, et.al. Local Recurrence After Breast-Conserving Therapy in Patients With Multiple Ipsilateral Breast Cancer: Results From ACOSOG Z11102 (Alliance)., J Clin Oncol, 2023. 41 (17)(17): p. 3184-3193., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36977292/>
113. Xiang, W, Rao, H, Zhou, L, A meta-analysis of contrast-enhanced spectral mammography versus MRI in the diagnosis of breast cancer., Thorac Cancer, 2020. 11 (6)(6): p. 1423-1432., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32233072/>
114. Dahabreh, I. J., Wieland, L. S., Adam, G. P., Halladay, C., Lau, J., Trikalinos, T. A., 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)., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25275206>
115. Knuttel, FM, Menezes, GL, van Diest, PJ, Witkamp, AJ, van den Bosch, MA, Verkooijen, HM, Meta-analysis of the concordance of histological grade of breast cancer between core needle biopsy and surgical excision specimen., Br J Surg, 2016. 103 (6)(6): p. 644-655., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26990850/>
116. Bruening, W., Fontanarosa, J., Tipton, K., Treadwell, J. R., Lauenders, J., Schoelles, K., Systematic review: comparative effectiveness of core-needle and open surgical biopsy to diagnose breast lesions, Ann Intern Med, 2010. 152(4): p. 238-46., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008742>
117. Huang, XC, Hu, XH, Wang, XR, Zhou, CX, Wang, FF, Yang, S, et.al. A comparison of diagnostic performance of vacuum-assisted biopsy and core needle biopsy for breast microcalcification: a systematic review and meta-analysis., Ir J Med Sci, 2018. 187 (4)(4): p. 999-1008., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29549564/>

118. Ahn, H. S., Kim, S. M., Jang, M., La Yun, B., Kim, S. W., Kang, E., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24277901>
119. Ganott, M. A., Zuley, M. L., Abrams, G. S., Lu, A. H., Kelly, A. E., Sumkin, J. H., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24649373>
120. Rao, R., Lilley, L., Andrews, V., Radford, L., Ulissey, M., Axillary staging by percutaneous biopsy: sensitivity of fine-needle aspiration versus core needle biopsy, *Ann Surg Oncol*, 2009. 16(5): p. 1170-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19263171>
121. Rautiainen, S., Masarwah, A., Sudah, M., Sutela, A., Pelkonen, O., Joukainen, 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23771915>
122. Balasubramanian, I, Fleming, CA, Corrigan, MA, Redmond, HP, Kerin, MJ, Lowery, AJ, Meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration and core needle biopsy in diagnosing axillary lymph node metastasis., *Br J Surg*, 2018. 105 (10)(10): p. 1244-1253., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29972239/>
123. Huang, Y, Zheng, S, Lin, Y, Accuracy and Utility of Preoperative Ultrasound-Guided Axillary Lymph Node Biopsy for Invasive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis., *Comput Intell Neurosci*, 2022. 2022 (0): p. 3307627., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36203726/>
124. Bolivar, A. V., Alonso-Bartolome, P., Garcia, E. O., Ayensa, F. G., Ultrasound-guided core needle biopsy of non-palpable breast lesions: a prospective analysis in 204 cases, *Acta Radiol*, 2005. 46(7): p. 690-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16372687>
125. Fishman, J. E., Milikowski, C., Ramsinghani, R., Velasquez, M. V., Aviram, G., US-guided core-needle biopsy of the breast: how many specimens are necessary?, *Radiology*, 2003. 226(3): p. 779-82., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12601206>
126. Schulz-Wendtland, R., Aichinger, U., Kramer, S., Tartsch, M., Kuchar, I., Magener, A., et.al. [Sonographical breast biopsy: how many core biopsy specimens are needed?], *Rofo*, 2003. 175(1): p. 94-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12525988>
127. Gruber, I, Oberlechner, E, Heck, K, Hoopmann, U, Böer, B, Fugunt, R, et.al. Percutaneous Ultrasound-Guided Core Needle Biopsy: Comparison of 16-Gauge versus 14-Gauge Needle and the Effect of Coaxial Guidance in 1065 Breast Biopsies - A Prospective Randomized Clinical Noninferiority Trial., *Ultraschall Med*, 2020. 41 (5)(5): p. 534-543., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31791085/>
128. Filipe, MD, Patuleia, SIS, de Jong, VMT, Vriens, MR, van Diest, PJ, Witkamp, AJ, Network Meta-analysis for the Diagnostic Approach to Pathologic Nipple Discharge., *Clin Breast Cancer*, 2020. 20 (6)(6): p. e723-e748., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32665191/>
129. Berger, N, Luparia, A, Di Leo, G, Carbonaro, LA, Trimboli, RM, Ambrogi, F, et.al. Diagnostic Performance of MRI Versus Galactography in Women With Pathologic Nipple Discharge: A Systematic Review and Meta-Analysis., *AJR Am J Roentgenol*, 2017. 209 (2)(2): p. 465-471., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28537847/>
130. Jiwa, N, Kumar, S, Gandhewar, R, Chauhan, H, Nagarajan, V, Wright, C, et.al. Diagnostic Accuracy of Nipple Discharge Fluid Cytology: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature., *Ann Surg Oncol*, 2022. 29 (3)(3): p. 1774-1786., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34839426/>

131. Department of Health, National Clinical Guideline - Diagnosis, staging and treatment of patients with Breast Cancer. National Clinical Guideline No. 7., 2015.
132. Marinovich, M. L., Azizi, L., Macaskill, P., Irwig, L., Morrow, M., Solin, L. J., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27527715>
133. Morrow, M., Van Zee, K. J., Solin, L. J., Houssami, N., Chavez-MacGregor, M., Harris, J. R., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27528719>
134. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management, 2024. ()., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30102508/>
135. NCCN Guidelines, Breast Cancer, 2024. Version 5.2024., <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>
136. Lyman, G. H., Temin, S., Edge, S. B., Newman, L. A., Turner, R. R., Weaver, D. L., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24663048/>
137. Davey, MG, O'Flaherty, C, Cleere, EF, Nohilly, A, Phelan, J, Ronane, E, et.al. Sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ: systematic review and meta-analysis., *BJS Open*, 2022. 6 (2)(2):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35380620/>
138. Lyman, GH, Somerfield, MR, Bosserman, LD, Perkins, CL, Weaver, DL, Giuliano, AE, Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update., *J Clin Oncol*, 2017. 35 (5)(5): p. 561-564., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27937089/>
139. Narod, S. A., Iqbal, J., Giannakeas, V., Sopik, V., Sun, P., Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ, *JAMA Oncol*, 2015. 1(7): p. 888-96., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26291673>
140. Goodwin, A., Parker, S., Gheri, D., Wilcken, N., Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast, *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. p. Cd000563., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24259251>
141. Warnberg, F., Garmo, H., Emdin, S., Hedberg, V., Adwall, L., Sandelin, K., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25311220>
142. Sagara, Y., Freedman, R. A., Vaz-Luis, I., Mallory, M. A., Wong, S. M., Aydogan, F., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26834064>
143. Correa, C., McGale, P., Taylor, C., Wang, Y., Clarke, M., Davies, C., et.al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast., *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2010. 2010 (41)(41): p. 162-77., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20956824/>
144. McCormick, B, Winter, K, Hudis, C, Kuerer, HM, Rakovitch, E, Smith, BL, et.al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation., *J Clin Oncol*, 2015. 33 (7)(7): p. 709-15., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25605856/>

145. Chua, BH, Link, EK, Kunkler, IH, Whelan, TJ, Westenberg, AH, Gruber, G, et.al. Radiation doses and fractionation schedules in non-low-risk ductal carcinoma in situ in the breast (BIG 3-07/TROG 07.01): a randomised, factorial, multicentre, open-label, phase 3 study., *Lancet*, 2022. 400 (10350)(10350): p. 431-440., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35934006/>
146. Offersen, BV, Alsner, J, Nielsen, HM, Jakobsen, EH, Nielsen, MH, Krause, M, et.al. Hypofractionated Versus Standard Fractionated Radiotherapy in Patients With Early Breast Cancer or Ductal Carcinoma In Situ in a Randomized Phase III Trial: The DBCG HYPO Trial., *J Clin Oncol*, 2020. 38 (31)(31): p. 3615-3625., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32910709/>
147. Strnad, V, Ott, OJ, Hildebrandt, G, Kauer-Dorner, D, Knauerhase, H, Major, T, 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)(10015): p. 229-38., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26494415/>
148. Whelan, TJ, Julian, JA, Berrang, TS, Kim, DH, Germain, I, Nichol, AM, et.al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial., *Lancet*, 2019. 394 (10215)(10215): p. 2165-2172., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31813635/>
149. Vicini, FA, Cecchini, RS, White, JR, Arthur, DW, Julian, TB, Rabinovitch, RA, et.al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial., *Lancet*, 2019. 394 (10215)(10215): p. 2155-2164., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31813636/>
150. Yan, Y, Zhang, L, Tan, L, Ma, X, Zhang, Y, Shao, S, et.al. Endocrine Therapy for Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast with Breast Conserving Surgery (BCS) and Radiotherapy (RT): a Meta-Analysis., *Pathol Oncol Res*, 2020. 26 (1)(1): p. 521-531., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30499075/>
151. Moran, M. S., Schnitt, S. J., Giuliano, A. E., Harris, J. R., Khan, S. A., Horton, J., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24516019/>
152. Committee, National Clinical Effectiveness, Diagnosis, staging and treatment of patients with breast cancer: national clinical guideline no. 7, 2015.
153. Houssami, N., Macaskill, P., Marinovich, M. L., Morrow, M., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24473640>
154. 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894097>
155. Fisher, B., Anderson, S., Tan-Chiu, E., Wolmark, N., Wickerham, D. L., Fisher, E. R., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181655>
156. Veronesi, U., Cascinelli, N., Mariani, L., Greco, M., Saccozzi, R., Luini, A., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393819>

157. Fisher, B., Anderson, S., Bryant, J., Margolese, R. G., Deutsch, M., Fisher, E. R., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393820>
158. Wald, N. J., Murphy, P., Major, P., Parkes, C., Townsend, J., Frost, C., UKCCCR multicentre randomised controlled trial of one and two view mammography in breast cancer screening, *Bmj*, 1995. 311(7014): p. 1189-93., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7488893>
159. Weaver, D. L., Krag, D. N., Ashikaga, T., Harlow, S. P., O'Connell, M., Pathologic analysis of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast carcinoma: a multicenter study, *Cancer*, 2000. 88(5): p. 1099-107., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10699901>
160. McCahill, L. E., Single, R. M., Aiello Bowles, E. J., Feigelson, H. S., James, T. A., Barney, T., et.al. Variability in reexcision following breast conservation surgery, *Jama*, 2012. 307(5): p. 467-75., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22298678>
161. de Boniface, J, Szulkin, R, Johansson, ALV, Survival After Breast Conservation vs Mastectomy Adjusted for Comorbidity and Socioeconomic Status: A Swedish National 6-Year Follow-up of 48 986 Women., *JAMA Surg*, 2021. 156 (7)(7): p. 628-637., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33950173/>
162. Reimer, T, Stachs, A, Veselinovic, K, Polata, S, Müller, T, Kühn, T, et.al. Patient-reported outcomes for the Intergroup Sentinel Mamma study (INSEMA): A randomised trial with persistent impact of axillary surgery on arm and breast symptoms in patients with early breast cancer., *EClinicalMedicine*, 2023. 55 (): p. 101756., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36457648/>
163. Li, S, Li, X, Li, D, Zhao, Q, Zhu, L, Wu, T, A meta-analysis of randomized controlled trials comparing breast-conserving surgery and mastectomy in terms of patient survival rate and quality of life in breast cancer., *Int J Qual Health Care*, 2024. 36 (2)(2):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38753325/>
164. Rajan, KK, Fairhurst, K, Birkbeck, B, Novintan, S, Wilson, R, Savović, J, et.al. Overall survival after mastectomy versus breast-conserving surgery with adjuvant radiotherapy for early-stage breast cancer: meta-analysis., *BJS Open*, 2024. 8 (3)(3):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38758563/>
165. Agarwal, S, Pappas, L, Neumayer, L, Kokeny, K, Agarwal, J, Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer., *JAMA Surg*, 2014. 149 (3)(3): p. 267-74., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24429935/>
166. van Maaren, MC, de Munck, L, de Bock, GH, Jobsen, JJ, van Dalen, T, Linn, SC, et.al. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study., *Lancet Oncol*, 2016. 17 (8)(8): p. 1158-1170., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27344114/>
167. Christiansen, P, Carstensen, SL, Ejlersen, B, Kroman, N, Offersen, B, Bodilsen, A, et.al. Breast conserving surgery versus mastectomy: overall and relative survival-a population based study by the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG)., *Acta Oncol*, 2018. 57 (1)(1): p. 19-25., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29168674/>
168. de Boniface, J, Szulkin, R, Johansson, ALV, Survival After Breast Conservation vs Mastectomy Adjusted for Comorbidity and Socioeconomic Status: A Swedish National 6-Year Follow-up of 48 986 Women., *JAMA Surg*, 2021. 156 (7)(7): p. 628-637., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33950173/>
169. Hofvind, S, Holen, Å, Aas, T, Roman, M, Sebuødegård, S, Akslen, LA, Women treated with breast conserving surgery do better than those with mastectomy independent of detection mode, prognostic and predictive tumor characteristics., *Eur J Surg Oncol*, 2015. 41 (10)(10): p. 1417-22., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26253193/>

170. Gentilini, O., Botteri, E., Rotmensz, N., Da Lima, L., Caliskan, M., Garcia-Etienne, C. A., et.al. Conservative surgery in patients with multifocal/multicentric breast cancer, *Breast Cancer Res Treat*, 2009. 113(3): p. 577-83., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18330695>
171. Lynch, S. P., Lei, X., Hsu, L., Meric-Bernstam, F., Buchholz, T. A., Zhang, H., et.al. Breast cancer multifocality and multicentricity and locoregional recurrence, *Oncologist*, 2013. 18(11): p. 1167-73., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24136008>
172. Neri, A., Marrelli, D., Megha, T., Bettarini, F., Tacchini, D., De Franco, L., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25586679>
173. Patani, N., Carpenter, R., Oncological and aesthetic considerations of conservational surgery for multifocal/multicentric breast cancer, *Breast J*, 2010. 16(3): p. 222-32., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20565467>
174. Shaikh, T., Tam, T. Y., Li, T., Hayes, S. B., Goldstein, L., Bleicher, R., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25597248>
175. Tan, M. P., Sitoh, N. Y., Sim, A. S., Breast conservation treatment for multifocal and multicentric breast cancers in women with small-volume breast tissue, *ANZ J Surg*, 2014., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25475622>
176. Wolters, R., Wockel, A., Janni, W., Novopashenny, I., Ebner, F., Kreienberg, 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24258258>
177. Yerushalmi, R., Tyldesley, S., Woods, R., Kennecke, H. F., Speers, C., Gelmon, K. A., Is breast-conserving therapy a safe option for patients with tumor multicentricity and multifocality?, *Ann Oncol*, 2012. 23(4): p. 876-81., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810730>
178. Athanasiou, C., Mallidis, E., Tuffaha, H., Comparative effectiveness of different localization techniques for non-palpable breast cancer. A systematic review and network meta-analysis., *Eur J Surg Oncol*, 2022. 48 (1)(1): p. 53-59., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34656392/>
179. Banys-Paluchowski, M, Rubio, IT, Karadeniz Cakmak, G, Esgueva, A, Krawczyk, N, Paluchowski, P, et.al. Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Non-Palpable and Palpable Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis., *Ultraschall Med*, 2022. 43 (4)(4): p. 367-379., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35760079/>
180. Davey, MG, O'Donnell, JPM, Boland, MR, Ryan, ÉJ, Walsh, SR, Kerin, MJ, et.al. Optimal localization strategies for non-palpable breast cancers -A network meta-analysis of randomized controlled trials., *Breast*, 2022. 62 (): p. 103-113., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35151049/>
181. Brackstone, M., Fletcher, G. G., Dayes, I. S., Madarnas, Y., SenGupta, S. K., Verma, S., Locoregional therapy of locally advanced breast cancer: a clinical practice guideline, *Curr Oncol*, 2014. 22(Suppl 1): p. S54-66., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25848339>
182. Fisher, B., Anderson, S., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8197778>
183. Voogd, A. C., Nielsen, M., Peterse, J. L., Blichert-Toft, M., Bartelink, H., Overgaard, M., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11250998>
184. De La Cruz, L., Moody, A. M., Tappy, E. E., Blankenship, S. A., Hecht, E. M., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26242363>
185. Endara, M., Chen, D., Verma, K., Nahabedian, M. Y., Spear, S. L., Breast reconstruction following nipple-sparing mastectomy: a systematic review of the literature with pooled analysis, *Plast Reconstr Surg*, 2013. 132(5): p. 1043-54., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23924650>
186. Lanitis, S., Tekkis, P. P., Sgourakis, G., Dimopoulos, N., Al Mufti, R., Hadjiminis, D. J., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20224371>
187. Piper, M., Peled, A. W., Foster, R. D., Moore, D. H., Esserman, L. J., Total skin-sparing mastectomy: a systematic review of oncologic outcomes and postoperative complications, *Ann Plast Surg*, 2013. 70(4): p. 435-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23486127>
188. Kurian, A. W., Lichtensztajn, D. Y., Keegan, T. H., Nelson, D. O., Clarke, C. A., Gomez, S. L., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25182099>
189. Potter, S., Brigic, A., Whiting, P. F., Cawthorn, S. J., Avery, K. N., Donovan, J. L., et.al. Reporting clinical outcomes of breast reconstruction: a systematic review, *J Natl Cancer Inst*, 2011. 103(1): p. 31-46., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21131574>
190. Zarifm Mahmoudi, L., Aghaee, A., Treglia, G., Sadeghi, R., Sentinel lymph node mapping in breast cancer patients following neoadjuvant chemotherapy: systematic review and meta-analysis about head to head comparison of cN0 and cN+ patients., *Breast Cancer*, 2022. 29 (1)(1): p. 50-64., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34341902/>
191. Classe, JM, Loaec, C, Gimbergues, P, Alran, S, de Lara, CT, Dupre, PF, et.al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study., *Breast Cancer Res Treat*, 2019. 173 (2)(2): p. 343-352., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30343457/>
192. Kuehn, Thorsten, Bauerfeind, Ingo, Fehm, Tanja, Fleige, Barbara, Hausschild, Maik, Helms, Gisela, 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15611971>
193. Boughey, J. C., Suman, V. J., Mittendorf, E. A., Ahrendt, G. M., Wilke, L. G., Taback, B., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101169>
194. Krag, D. N., Anderson, S. J., Julian, T. B., Brown, A. M., Harlow, S. P., Costantino, J. P., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20863759>
195. Brackstone, M, Baldassarre, FG, Perera, FE, Cil, T, Chavez Mac Gregor, M, Dayes, IS, et.al. Management of the Axilla in Early-Stage Breast Cancer: Ontario Health (Cancer Care Ontario) and ASCO

- Guideline., J Clin Oncol, 2021. 39 (27)(27): p. 3056-3082., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34279999/>
196. Gentilini, OD, Botteri, E, Sangalli, C, Galimberti, V, Porpiglia, M, Agresti, R, et.al. Sentinel Lymph Node Biopsy vs No Axillary Surgery in Patients With Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of Axillary Lymph Nodes: The SOUND Randomized Clinical Trial., JAMA Oncol, 2023. 9 (11)(11): p. 1557-1564., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37733364/>
 197. Reimer, T, Stachs, A, Veselinovic, K, Kühn, T, Heil, J, Polata, S, et.al. Axillary Surgery in Breast Cancer - Primary Results of the INSEMA Trial., N Engl J Med, 2024. 0):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39665649/>
 198. Giuliano, A. E., Hunt, K. K., Ballman, K. V., Beitsch, P. D., Whitworth, P. W., Blumencranz, P. W., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21304082>
 199. Galimberti, V., Cole, B. F., Zurrada, S., Viale, G., Luini, A., Veronesi, P., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23491275>
 200. Tinterri, C, Gentile, D, Gatzemeier, W, Sagona, A, Barbieri, E, Testori, A, et.al. Preservation of Axillary Lymph Nodes Compared with Complete Dissection in T1-2 Breast Cancer Patients Presenting One or Two Metastatic Sentinel Lymph Nodes: The SINODAR-ONE Multicenter Randomized Clinical Trial., Ann Surg Oncol, 2022. 29 (9)(9): p. 5732-5744., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35552930/>
 201. de Boniface, J, Filtenborg Tvedskov, T, Rydén, L, Szulkin, R, Reimer, T, Kühn, T, et.al. Omitting Axillary Dissection in Breast Cancer with Sentinel-Node Metastases., N Engl J Med, 2024. 390 (13)(13): p. 1163-1175., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38598571/>
 202. Giuliano, AE, Ballman, KV, McCall, L, Beitsch, PD, Brennan, MB, Kelemen, PR, et.al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial., JAMA, 2017. 318 (10)(10): p. 918-926., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28898379/>
 203. Wolff, A. C., Hammond, M. E., Hicks, D. G., Dowsett, M., McShane, L. M., Allison, K. H., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101045>
 204. Nothacker, M., Lelgemann, M., Giersiepen, K., S, Weinbrenner, Evidenzbericht 2007 zur S3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland.Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), 2007. p. 1-281., https://register.awmf.org/assets/guidelines/077-001_S3_Brustkrebs-Frueherkennung_evidenz_02-2008_02-2011.pdf
 205. Wolff, A. C., Hammond, M. E., Hicks, D. G., Allison, K. H., Bartlett, J. M., Bilous, M., et.al. Reply to E.A. Rakha et al, J Clin Oncol, 2015. 33(11): p. 1302-4., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25753441>
 206. Loibl, S, André, F, Bachelot, T, Barrios, CH, Bergh, J, Burstein, HJ, et.al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up., Ann Oncol, 2024. 35 (2)(2): p. 159-182., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38101773/>
 207. Wolff, AC, Hammond, MEH, Allison, KH, Harvey, BE, Mangu, PB, Bartlett, JMS, et.al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical

- Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update., J Clin Oncol, 2018. 36 (20)(20): p. 2105-2122., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29846122/>
208. Wolff, AC, Somerfield, MR, Dowsett, M, Hammond, MEH, Hayes, DF, McShane, LM, et.al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO-College of American Pathologists Guideline Update., J Clin Oncol, 2023. 41 (22)(22): p. 3867-3872., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37284804/>
209. NZGG, Management of Early Breast Cancer New Zealand Guidelines Group (NZGG), Evidence-based Best Practice Guideline, 2009. p. 1-255., <http://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/mgmt-of-early-breast-cancer-aug09.pdf>
210. Bundred, N. J., Prognostic and predictive factors in breast cancer, Cancer Treat Rev, 2001. 27(3): p. 137-42., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11417963>
211. Carter, C. L., Allen, C., Henson, D. E., Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases, Cancer, 1989. 63(1): p. 181-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2910416>
212. Page, D. L., Jensen, R. A., Simpson, J. F., Routinely available indicators of prognosis in breast cancer, Breast Cancer Res Treat, 1998. 51(3): p. 195-208., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10068079>
213. Page, D. L., Rogers, L. W., Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia, Hum Pathol, 1992. 23(10): p. 1095-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1328030>
214. Rakha, E. A., Agarwal, D., Green, A. R., Ashankyty, I., Ellis, I. O., Ball, G., et.al. Prognostic stratification of oestrogen receptor-positive HER2-negative lymph node-negative class of breast cancer, Histopathology, 2017. 70(4): p. 622-631., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27782306>
215. Rosen, P. P., Groshen, S., Kinne, D. W., Prognosis in T2N0M0 stage I breast carcinoma: a 20-year follow-up study, J Clin Oncol, 1991. 9(9): p. 1650-61., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1875222>
216. Rosen, P. P., Groshen, S., Kinne, D. W., Norton, L., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8229123>
217. Brierley, James, Gospodarowicz, M. K., Wittekind, Ch (Hrsg.), TNM classification of malignant tumours John Wiley & Sons, Inc., 2017.
218. Ellis, IO, Rakha, EA, Tse, GM, Tan, PH, An international unified approach to reporting and grading invasive breast cancer. An overview of the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) initiative., Histopathology, 2023. 82 (1)(1): p. 189-197., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36482273/>
219. NICE, Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. CG80 National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2009 (last update 2017). p. 1-26., [nice.org.uk/guidance/cg80](https://www.nice.org.uk/guidance/cg80)
220. Fisher, E. R., Redmond, C., Fisher, B., Bass, G., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2328478>
221. WHO COTEB, WHO Classification of Tumours - Breast Tumours. International Agency for Research on Cancer, 2019.

222. Elston, C. W., Ellis, I. O., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1757079>
223. Gluz, O., Nitz, U. A., Christgen, M., Kates, R. E., Shak, S., Clemens, M., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26926676>
224. Rakha, E. A., El-Sayed, M. E., Lee, A. H., Elston, C. W., Grainge, M. J., Hodi, Z., et.al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma, *J Clin Oncol*, 2008. 26(19): p. 3153-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18490649>
225. Schwartz, Arnold M., Henson, Donald Earl, Chen, Dechang, Rajamarthandan, Sivasankari, 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25076293>
226. Schwartz, Arnold M., Henson, Donald Earl, Chen, Dechang, Rajamarthandan, Sivasankari, 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25076293>
227. Gujam, F. J., Going, J. J., Edwards, J., Mohammed, Z. M., McMillan, D. C., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24075309>
228. Rakha, E. A., Martin, S., Lee, A. H., Morgan, D., Pharoah, P. D., Hodi, Z., et.al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma, *Cancer*, 2012. 118(15): p. 3670-80., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22180017>
229. Colleoni, M., Rotmensz, N., Maisonneuve, P., Sonzogni, A., Pruneri, G., Casadio, C., et.al. Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer, *Ann Oncol*, 2007. 18(10): p. 1632-40., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17716986>
230. Colleoni, M., Rotmensz, N., Maisonneuve, P., Sonzogni, A., Pruneri, G., Casadio, C., et.al. Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer, *Ann Oncol*, 2007. 18(10): p. 1632-40., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17716986>
231. Gujam, F. J., Going, J. J., Edwards, J., Mohammed, Z. M., McMillan, D. C., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24075309>
232. Lin, Y, Zhang, Y, Fang, H, Hu, Q, Duan, H, Zhang, L, et.al. Survival and clinicopathological significance of blood vessel invasion in operable breast cancer: a systematic review and meta-analysis., *Jpn J Clin Oncol*, 2023. 53 (1)(1): p. 35-45., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36156086/>
233. Schmid, P, Adams, S, Rugo, HS, Schneeweiss, A, Barrios, CH, Iwata, H, et.al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer., *N Engl J Med*, 2018. 379 (22)(22): p. 2108-2121., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30345906/>
234. Zhong, YM, Tong, F, Shen, J, Lympho-vascular invasion impacts the prognosis in breast-conserving surgery: a systematic review and meta-analysis., *BMC Cancer*, 2022. 22 (1)(1): p. 102., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35073848/>

235. Andre, F, Ismaila, N, Allison, KH, Barlow, WE, Collyar, DE, Damodaran, S, et.al. Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update., J Clin Oncol, 2022. 40 (16)(16): p. 1816-1837., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35439025/>
236. Petrelli, F., Viale, G., Cabiddu, M., Barni, S., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26341751>
237. Nitz, U., Gluz, O., Huober, J., Kreipe, H. H., Kates, R. E., Hartmann, A., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24827128>
238. Nielsen, TO, Leung, SCY, Rimm, DL, Dodson, A, Acs, B, Badve, S, et.al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group., J Natl Cancer Inst, 2021. 113 (7)(7): p. 808-819., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33369635/>
239. Nitz, U, Gluz, O, Huober, J, Kreipe, HH, Kates, RE, Hartmann, A, 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, 2017. 28 (11)(11): p. 2899., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27634692/>
240. Sonnenblick, A., Francis, P. A., Azim, H. A., Jr., de Azambuja, E., Nordenskjold, B., Gutierrez, J., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26074397>
241. Harris, L. N., Ismaila, N., McShane, L. M., Andre, F., Collyar, D. E., Gonzalez-Angulo, A. M., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26858339>
242. Buus, R., Sestak, I., Kronenwett, R., Denkert, C., Dubsy, P., Krappmann, K., 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):, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27400969>
243. Cardoso, F., van't Veer, L. J., Bogaerts, J., Slaets, L., Viale, G., Delaloge, S., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27557300>
244. Sparano, J. A., Gray, R. J., Makower, D. F., Pritchard, K. I., Albain, K. S., Hayes, D. F., et.al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer, N Engl J Med, 2015. 373(21): p. 2005-14., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26412349>
245. NICE, Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer, 2024.
246. Hammond, M. E., Hayes, D. F., Dowsett, M., Allred, D. C., Hagerty, K. L., Badve, S., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20404251>
247. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, Group, Davies, C., Godwin, J., Gray, R., Clarke, M., Cutter, D., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802721>

248. Freedman, O. C., Fletcher, G. G., Gandhi, S., Mates, M., Dent, S. F., Trudeau, M. E., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25848344>
249. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, Group, Davies, C., Godwin, J., Gray, R., Clarke, M., Cutter, D., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802721>
250. Freedman, O. C., Fletcher, G. G., Gandhi, S., Mates, M., Dent, S. F., Trudeau, M. E., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25848344>
251. Allison, KH, Hammond, MEH, Dowsett, M, McKernin, SE, Carey, LA, Fitzgibbons, PL, et.al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update., *J Clin Oncol*, 2020. 38 (12)(12): p. 1346-1366., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31928404/>
252. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, Group, Ovarian ablation for early breast cancer, *Cochrane Database Syst Rev*, 2000. p. CD000485., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10908474/>
253. 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894097>
254. Nothacker, M., Lelgemann, M., Giersiepen, K., S, Weinbrenner, Evidenzbericht 2007 zur S3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland.Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), 2007. p. 1-281., https://register.awmf.org/assets/guidelines/077-001_S3_Brustkrebs-Fruherkennung_evidenz_02-2008_02-2011.pdf
255. Houssami, N., Macaskill, P., von Minckwitz, G., Marinovich, M. L., Mamounas, E., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22766518>
256. von Minckwitz, G., Untch, M., Nuesch, E., Loibl, S., Kaufmann, M., Kummel, S., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21042932>
257. Erbes, T, Stickeler, E, Rücker, G, Buroh, S, Asberger, J, Dany, N, et.al. BMI and Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Study and Meta-Analysis., *Clin Breast Cancer*, 2016. 16 (4)(4): p. e119-32., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27067040/>
258. Li, S, Zhang, Y, Zhang, P, Xue, S, Chen, Y, Sun, L, et.al. Predictive and prognostic values of tumor infiltrating lymphocytes in breast cancers treated with neoadjuvant chemotherapy: A meta-analysis., *Breast*, 2022. 66 (): p. 97-109., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36219945/>
259. von Minckwitz, G., Untch, M., Nuesch, E., Loibl, S., Kaufmann, M., Kummel, S., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21042932>
260. Xia, G, Zhang, Z, Jiang, Q, Wang, H, Wang, J, Predictive value of stromal tumor-infiltrating lymphocytes in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: A meta-analysis., *Medicine (Baltimore)*, 2024. 103 (6)(6): p. e36810., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38335394/>

261. Zhang, G, Xie, W, Liu, Z, Lin, C, Piao, Y, Xu, L, et.al. Prognostic function of Ki-67 for pathological complete response rate of neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer., *Tumori*, 2014. 100 (2)(2): p. 136-42., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24852856/>
262. Chen, X, He, C, Han, D, Zhou, M, Wang, Q, Tian, J, et.al. The predictive value of Ki-67 before neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis., *Future Oncol*, 2017. 13 (9)(9): p. 843-857., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28075166/>
263. Chen, L, Wu, F, Chen, X, Chen, Y, Deng, L, Cai, Q, et.al. Impact of body mass index in therapeutic response for HER2 positive breast cancer treated with neoadjuvant targeted therapy: a multi-center study and meta-analysis., *NPJ Breast Cancer*, 2023. 9 (1)(1): p. 46., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37258524/>
264. Tao, M, Chen, S, Zhang, X, Zhou, Q, Ki-67 labeling index is a predictive marker for a pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A meta-analysis., *Medicine (Baltimore)*, 2017. 96 (51)(51): p. e9384., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29390540/>
265. Wang, H, Zhang, S, Yee, D, Basu, S, Beckwith, H, Potter, D, et.al. Impact of body mass index on pathological complete response following neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer: a meta-analysis., *Breast Cancer*, 2021. 28 (3)(3): p. 618-629., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33387284/>
266. Kunkler, IH, Williams, LJ, Jack, WJL, Cameron, DA, Dixon, JM, Breast-Conserving Surgery with or without Irradiation in Early Breast Cancer., *N Engl J Med*, 2023. 388 (7)(7): p. 585-594., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36791159/>
267. Matuschek, C., Bolke, E., Haussmann, J., Mohrmann, S., Nestle-Kramling, C., Gerber, P. A., et.al. The benefit of adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery in older patients with low risk breast cancer- a meta-analysis of randomized trials, *Radiat Oncol*, 2017. 12(1): p. 60., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28335784>
268. Fastner, G, Sedlmayer, F, Widder, J, Metz, M, Geinitz, H, Kapp, K, et.al. Endocrine therapy with or without whole breast irradiation in low-risk breast cancer patients after breast-conserving surgery: 10-year results of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8A trial., *Eur J Cancer*, 2020. 127 (): p. 12-20., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31962198/>
269. Blamey, R. W., Bates, T., Chetty, U., Duffy, S. W., Ellis, I. O., George, D., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23523089>
270. Clarke, M., Collins, R., Darby, S., Davies, C., Elphinstone, P., Evans, V., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16360786>
271. Darby, S., McGale, P., Correa, C., Taylor, C., Arriagada, R., Clarke, M., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22019144>
272. Potter, R., Gnant, M., Kwasny, W., Tausch, C., Handl-Zeller, L., Pakisch, B., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17363187>
273. Hughes, K. S., Schnaper, L. A., Bellon, J. R., Cirincione, C. T., Berry, D. A., McCormick, B., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23690420>
274. Kunkler, I. H., Williams, L. J., Jack, W. J., Cameron, D. A., Dixon, J. M., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25637340>
275. Fyles, Anthony W, McCready, David R, Manchul, Lee A, Trudeau, Maureen E, Merante, Patricia, Pintilie, Melania, 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.
276. Kauer-Dorner, D., Potter, R., Resch, A., Handl-Zeller, L., Kirchheiner, K., Meyer-Schell, K., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21907439>
277. Meattini, I, Becherini, C, Boersma, L, Kaidar-Person, O, Marta, GN, Montero, A, et.al. European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer., *Lancet Oncol*, 2022. 23 (1)(1): p. e21-e31., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34973228/>
278. Krug, D, Baumann, R, Combs, SE, Duma, MN, Dunst, J, Feyer, P, et.al. Moderate hypofractionation remains the standard of care for whole-breast radiotherapy in breast cancer: Considerations regarding FAST and FAST-Forward., *Strahlenther Onkol*, 2021. 197 (4)(4): p. 269-280., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33507331/>
279. Wang, SL, Fang, H, Hu, C, Song, YW, Wang, WH, Jin, J, et.al. Hypofractionated Versus Conventional Fractionated Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery in the Modern Treatment Era: A Multi-center, Randomized Controlled Trial From China., *J Clin Oncol*, 2020. 38 (31)(31): p. 3604-3614., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32780661/>
280. Marta, GN, Riera, R, Pacheco, RL, Cabrera Martimbianco, AL, Meattini, I, Kaidar-Person, O, et.al. Moderately hypofractionated post-operative radiation therapy for breast cancer: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials., *Breast*, 2022. 62 (): p. 84-92., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35131647/>
281. Bentzen, S. M., Agrawal, R. K., Aird, E. G., Barrett, J. M., Barrett-Lee, P. J., Bliss, J. 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18356109>
282. Owen, J. R., Ashton, A., Bliss, J. M., Homewood, J., Harper, C., Hanson, J., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750496>
283. Haviland, J. S., Owen, J. R., Dewar, J. A., Agrawal, R. K., Barrett, J., Barrett-Lee, P. J., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24055415>
284. Whelan, Timothy J, Pignol, Jean-Philippe, Levine, Mark N, Julian, Jim A, MacKenzie, Robert, Parpia, Sameer, et.al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer, *New England Journal of Medicine*, 2010. 362(6): p. 513-520., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20147717>

285. Yarnold, J., Ashton, A., Bliss, J., Homewood, J., Harper, C., Hanson, 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15878095>
286. Trialists' Group, The START, 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18355913/>
287. Shaitelman, S. F., Schlembach, P. J., Arzu, I., Ballo, M., Bloom, E. S., Buchholz, D., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26247543>
288. Murray Brunt, A, Haviland, JS, Wheatley, DA, Sydenham, MA, Alhasso, A, Bloomfield, DJ, et.al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial., *Lancet*, 2020. 395 (10237)(10237): p. 1613-1626., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32580883/>
289. Brunt, AM, Haviland, JS, Sydenham, M, Agrawal, RK, Algurafi, H, Alhasso, A, et.al. Ten-Year Results of FAST: A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer., *J Clin Oncol*, 2020. 38 (28)(28): p. 3261-3272., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32663119/>
290. Brunt, AM, Haviland, JS, Wheatley, DA, Sydenham, MA, Bloomfield, DJ, Chan, C, et.al. One versus three weeks hypofractionated whole breast radiotherapy for early breast cancer treatment: the FAST-Forward phase III RCT., *Health Technol Assess*, 2023. 27 (25)(25): p. 1-176., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37991196/>
291. Meattini, I, Becherini, C, Boersma, L, Kaidar-Person, O, Marta, GN, Montero, A, et.al. European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer., *Lancet Oncol*, 2022. 23 (1)(1): p. e21-e31., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34973228/>
292. Krug, D, Baumann, R, Combs, SE, Duma, MN, Dunst, J, Feyer, P, et.al. Moderate hypofractionation remains the standard of care for whole-breast radiotherapy in breast cancer: Considerations regarding FAST and FAST-Forward., *Strahlenther Onkol*, 2021. 197 (4)(4): p. 269-280., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33507331/>
293. Vicini, F, Broughman, J, Halima, A, Mayo, Z, Obi, E, Al-Hilli, Z, et.al. Delivery of Adjuvant Radiation in 5 Days or Less After Lumpectomy for Breast Cancer: A Systematic Review., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022. 112 (5)(5): p. 1090-1104., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34921906/>
294. Lai, J, Hu, S, Luo, Y, Zheng, R, Zhu, Q, Chen, P, et.al. Meta-analysis of deep inspiration breath hold (DIBH) versus free breathing (FB) in postoperative radiotherapy for left-side breast cancer., *Breast Cancer*, 2020. 27 (2)(2): p. 299-307., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31707586/>
295. Simonetto, C, Eidemüller, M, Gaasch, A, Pazos, M, Schönecker, S, Reitz, D, et.al. Does deep inspiration breath-hold prolong life? Individual risk estimates of ischaemic heart disease after breast cancer radiotherapy., *Radiother Oncol*, 2019. 131 (0): p. 202-207., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30097250/>
296. Jagsi, R, Griffith, KA, Moran, JM, Ficaro, E, Marsh, R, Dess, RT, et.al. A Randomized Comparison of Radiation Therapy Techniques in the Management of Node-Positive Breast Cancer: Primary Outcomes Analysis., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018. 101 (5)(5): p. 1149-1158., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30012527/>

297. Pierce, LJ, Feng, M, Griffith, KA, Jagsi, R, Boike, T, Dryden, D, et.al. Recent Time Trends and Predictors of Heart Dose From Breast Radiation Therapy in a Large Quality Consortium of Radiation Oncology Practices., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017. 99 (5)(5): p. 1154-1161., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28927756/>
298. Zagar, TM, Kaidar-Person, O, Tang, X, Jones, EE, Matney, J, Das, SK, et.al. Utility of Deep Inspiration Breath Hold for Left-Sided Breast Radiation Therapy in Preventing Early Cardiac Perfusion Defects: A Prospective Study., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017. 97 (5)(5): p. 903-909., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28333011/>
299. Bartlett, FR, Donovan, EM, McNair, HA, Corsini, LA, Colgan, RM, Evans, PM, et.al. The UK HeartSpare Study (Stage II): Multicentre Evaluation of a Voluntary Breath-hold Technique in Patients Receiving Breast Radiotherapy., *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2017. 29 (3)(3): p. e51-e56., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27890346/>
300. Piroth, MD, Baumann, R, Budach, W, Dunst, J, Feyer, P, Fietkau, R, et.al. Heart toxicity from breast cancer radiotherapy : Current findings, assessment, and prevention., *Strahlenther Onkol*, 2019. 195 (1)(1): p. 1-12., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30310926/>
301. Duma, MN, Baumann, R, Budach, W, Dunst, J, Feyer, P, Fietkau, R, et.al. Heart-sparing radiotherapy techniques in breast cancer patients: a recommendation of the breast cancer expert panel of the German society of radiation oncology (DEGRO)., *Strahlenther Onkol*, 2019. 195 (10)(10): p. 861-871., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31321461/>
302. Kindts, I, Laenen, A, Depuydt, T, Weltens, C, Tumour bed boost radiotherapy for women after breast-conserving surgery., *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 11 (11)(11): p. CD011987., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29105051/>
303. Antonini, N., Jones, H., Horiot, J. C., Poortmans, P., Struikmans, H., Van den Bogaert, W., et.al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882, *Radiother Oncol*, 2007. 82(3): p. 265-71., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17126434>
304. Bartelink, H., Maingon, P., Poortmans, P., Weltens, C., Fourquet, A., Jager, J., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25500422>
305. Vrieling, C., van Werkhoven, E., Maingon, P., Poortmans, P., Weltens, C., Fourquet, A., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27607734>
306. Romestaing, P., Lehingue, Y., Carrie, C., Coquard, R., Montbarbon, X., Ardiet, J. M., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060534>
307. Forster, T, Hommertgen, A, Häfner, MF, Arians, N, König, L, Harrabi, SB, et.al. Quality of life after simultaneously integrated boost with intensity-modulated versus conventional radiotherapy with sequential boost for adjuvant treatment of breast cancer: 2-year results of the multicenter randomized IMRT-MC2 trial., *Radiother Oncol*, 2021. 163 (): p. 165-176., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34480960/>
308. Forster, T, Köhler, C, Dorn, M, Häfner, MF, Arians, N, König, L, et.al. Methods of Esthetic Assessment after Adjuvant Whole-Breast Radiotherapy in Breast Cancer Patients: Evaluation of the BCCT.core Software and Patients' and Physicians' Assessment from the Randomized IMRT-MC2 Trial., *Cancers (Basel)*, 2022. 14 (12)(12):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35740675/>

309. Forster, T, Köhler, C, Dorn, M, Häfner, MF, Arians, N, König, L, et.al. Noninferiority of Local Control and Comparable Toxicity of Intensity Modulated Radiation Therapy With Simultaneous Integrated Boost in Breast Cancer: 5-Year Results of the IMRT-MC2 Phase III Trial., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023. 117 (4)(4): p. 857-868., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37244626/>
310. Coles, CE, Haviland, JS, Kirby, AM, Griffin, CL, Sydenham, MA, Titley, JC, et.al. Dose-escalated simultaneous integrated boost radiotherapy in early breast cancer (IMPORT HIGH): a multicentre, phase 3, non-inferiority, open-label, randomised controlled trial., *Lancet*, 2023. 401 (10394)(10394): p. 2124-2137., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37302395/>
311. Montero, A, Ciérvide, R, Cañadillas, C, Álvarez, B, García-Aranda, M, Alonso, R, et.al. Acute skin toxicity of ultra-hypofractionated whole breast radiotherapy with simultaneous integrated boost for early breast cancer., *Clin Transl Radiat Oncol*, 2023. 41 (): p. 100651., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37388711/>
312. Pfaffendorf, C, Vonthein, R, Krockenberger-Ziegler, K, Dellas, K, Schreiber, A, Uhlemann, D, et.al. Hypofractionation with simultaneous integrated boost after breast-conserving surgery: Long term results of two phase-II trials., *Breast*, 2022. 64 (): p. 136-142., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35691249/>
313. Choi, KH, Ahn, SJ, Jeong, JU, Yu, M, Kim, JH, Jeong, BK, et.al. Postoperative radiotherapy with intensity-modulated radiation therapy versus 3-dimensional conformal radiotherapy in early breast cancer: A randomized clinical trial of KROG 15-03., *Radiother Oncol*, 2021. 154 (): p. 179-186., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32980384/>
314. Joseph, K, Vos, LJ, Gabos, Z, Pervez, N, Chafe, S, Tankel, K, et.al. Skin Toxicity in Early Breast Cancer Patients Treated with Field-In-Field Breast Intensity-Modulated Radiotherapy versus Helical Inverse Breast Intensity-Modulated Radiotherapy: Results of a Phase III Randomised Controlled Trial., *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2021. 33 (1)(1): p. 30-39., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32711920/>
315. Hamilton, DG, Bale, R, Jones, C, Fitzgerald, E, Khor, R, Knight, K, et.al. Impact of tumour bed boost integration on acute and late toxicity in patients with breast cancer: A systematic review., *Breast*, 2016. 27 (): p. 126-35., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27113229/>
316. Fastner, G, Reitsamer, R, Gaisberger, C, Hitzl, W, Urbański, B, Murawa, D, et.al. Hypofractionated Whole Breast Irradiation and Boost-IOERT in Early Stage Breast Cancer (HIOB): First Clinical Results of a Prospective Multicenter Trial (NCT01343459)., *Cancers (Basel)*, 2022. 14 (6)(6):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35326548/>
317. Ciabattini, A, Gregucci, F, Fastner, G, Cavuto, S, Spera, A, Drago, S, et.al. IOERT versus external beam electrons for boost radiotherapy in stage I/II breast cancer: 10-year results of a phase III randomized study., *Breast Cancer Res*, 2021. 23 (1)(1): p. 46., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33849606/>
318. Fastner, G, Reitsamer, R, Urbański, B, Kopp, P, Murawa, D, Adamczyk, B, et.al. Toxicity and cosmetic outcome after hypofractionated whole breast irradiation and boost-IOERT in early stage breast cancer (HIOB): First results of a prospective multicenter trial (NCT01343459)., *Radiother Oncol*, 2020. 146 (): p. 136-142., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32151790/>
319. Kaiser, J, Kronberger, C, Moder, A, Kopp, P, Wallner, M, Reitsamer, R, et.al. Intraoperative Tumor Bed Boost With Electrons in Breast Cancer of Clinical Stages I Through III: Updated 10-Year Results., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018. 102 (1)(1): p. 92-101., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29970317/>
320. Stoian, R, Erbes, T, Zamboglou, C, Scholber, J, Gainey, M, Sachpazidis, I, et.al. Intraoperative radiotherapy boost as part of breast-conservation therapy for breast cancer: a single-institution

- retrospective analysis., *Strahlenther Onkol*, 2021. 197 (9)(9): p. 812-819., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33938966/>
321. Ahn, SG, Bae, SJ, Lee, HW, Yoon, CI, Kim, JW, Lee, IJ, et.al. A phase II study investigating the acute toxicity of targeted intraoperative radiotherapy as tumor-bed boost plus whole breast irradiation after breast-conserving surgery in Korean patients., *Breast Cancer Res Treat*, 2019. 174 (1)(1): p. 157-163., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30467660/>
322. Sarria, GR, Ramos, ML, Palacios, A, Del Castillo, R, Castro, F, Calvo, A, et.al. Long-Term Outcomes of an International Cooperative Study of Intraoperative Radiotherapy Upfront Boost With Low Energy X-Rays in Breast Cancer., *Front Oncol*, 2022. 12 (): p. 850351., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35371998/>
323. Díaz-Gavela, AA, Cerro Peñalver, ED, Sanchez-Garcia, S, Pardo-Perez, E, Thuissard-Vasallo, IJ, Andreu-Vázquez, C, et.al. Hypofractionated whole breast IMRT with HDR brachytherapy boost in early-stage breast cancer: Long-term results from a single-center., *Brachytherapy*, 2024. 23 (3)(3): p. 342-354., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38522961/>
324. Strnad, V, Major, T, Polgar, C, Lotter, M, Guinot, JL, Gutierrez-Miguel, C, et.al. ESTRO-ACROP guideline: Interstitial multi-catheter breast brachytherapy as Accelerated Partial Breast Irradiation alone or as boost - GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group practical recommendations., *Radiother Oncol*, 2018. 128 (3)(3): p. 411-420., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29691075/>
325. de Freitas, TB, Lopes de Barros Lima, KM, de Andrade Carvalho, H, de Azevedo Marques, P, Belfort Mattos, FT, Franco Fonseca, AS, et.al. What a difference a clip makes! Analysis of boost volume definition in radiation therapy for conservative breast surgery., *Eur J Surg Oncol*, 2018. 44 (9)(9): p. 1312-1317., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30041975/>
326. Dzhugashvili, M, Tournay, E, Pichenot, C, Dunant, A, Pessoa, E, Khallel, A, et.al. 3D-conformal accelerated partial breast irradiation treatment planning: the value of surgical clips in the delineation of the lumpectomy cavity., *Radiat Oncol*, 2009. 4 (): p. 70., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20042124/>
327. Aldosary, G, Caudrelier, JM, Arnaout, A, Chang, L, Tse, T, Foottit, C, et.al. Can we rely on surgical clips placed during oncoplastic breast surgery to accurately delineate the tumor bed for targeted breast radiotherapy?, *Breast Cancer Res Treat*, 2021. 186 (2)(2): p. 343-352., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33484375/>
328. van Mourik, AM, Elkhuisen, PH, Minkema, D, Duppen, JC, van Vliet-Vroegindeweij, C, Multiinstitutional study on target volume delineation variation in breast radiotherapy in the presence of guidelines., *Radiother Oncol*, 2010. 94 (3)(3): p. 286-91., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20199818/>
329. Strnad, V, Hannoun-Levi, JM, Guinot, JL, Lössl, K, Kauer-Dorner, D, Resch, A, et.al. Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (I): Target definition and target delineation for accelerated or boost Partial Breast Irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving closed cavity surgery., *Radiother Oncol*, 2015. 115 (3)(3): p. 342-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26104975/>
330. Major, T, Gutiérrez, C, Guix, B, van Limbergen, E, Strnad, V, Polgár, C, Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (II): Target definition and target delineation for accelerated or boost partial breast irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving open cavity surgery., *Radiother Oncol*, 2016. 118 (1)(1): p. 199-204., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26776444/>
331. Major, T, Gutiérrez, C, Guix, B, Mózsai, E, Hannoun-Levi, JM, Lössl, K, et.al. Interobserver variations of target volume delineation in multicatheter partial breast brachytherapy after open cavity surgery., *Brachytherapy*, 2015. 14 (6)(6): p. 925-32., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26209477/>

332. Polgar, C., Van Limbergen, E., Potter, R., Kovacs, G., Polo, A., Lyczek, J., et.al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20181402>
333. Polgar, C., Fodor, J., Major, T., Sulyok, Z., Kasler, M., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23742961>
334. Veronesi, U., Orecchia, R., Maisonneuve, P., Viale, G., Rotmensz, N., Sangalli, C., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24225155>
335. Vaidya, J. S., Wenz, F., Bulsara, M., Tobias, J. S., Joseph, D. J., Keshtgar, M., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24224997>
336. Strnad, V., Ott, O. J., Hildebrandt, G., Kauer-Dorner, D., Knauerhase, H., Major, T., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26494415>
337. Polgar, C., Ott, O. J., Hildebrandt, G., Kauer-Dorner, D., Knauerhase, H., Major, T., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28094198>
338. Strnad, V., Polgár, C., Ott, OJ, Hildebrandt, G, Kauer-Dorner, D, Knauerhase, H, et.al. Accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy compared with whole-breast irradiation with boost for early breast cancer: 10-year results of a GEC-ESTRO randomised, phase 3, non-inferiority trial., *Lancet Oncol*, 2023. 24 (3)(3): p. 262-272., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36738756/>
339. Offersen, BV, Alsner, J, Nielsen, HM, Jakobsen, EH, Nielsen, MH, Stenbygaard, L, et.al. Partial Breast Irradiation Versus Whole Breast Irradiation for Early Breast Cancer Patients in a Randomized Phase III Trial: The Danish Breast Cancer Group Partial Breast Irradiation Trial., *J Clin Oncol*, 2022. 40 (36)(36): p. 4189-4197., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35930754/>
340. Coles, CE, Griffin, CL, Kirby, AM, Titley, J, Agrawal, RK, Alhasso, A, et.al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial., *Lancet*, 2017. 390 (10099)(10099): p. 1048-1060., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28779963/>
341. Meduri, B, Baldissera, A, Iotti, C, Scheijmans, LJEE, Stam, MR, Parisi, S, et.al. Cosmetic Results and Side Effects of Accelerated Partial-Breast Irradiation Versus Whole-Breast Irradiation for Low-Risk Invasive Carcinoma of the Breast: The Randomized Phase III IRMA Trial., *J Clin Oncol*, 2023. 41 (12)(12): p. 2201-2210., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36623246/>
342. Meattini, I, Marrazzo, L, Saieva, C, Desideri, I, Scotti, V, Simontacchi, G, et.al. Accelerated Partial-Breast Irradiation Compared With Whole-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: Long-Term Results of the Randomized Phase III APBI-IMRT-Florence Trial., *J Clin Oncol*, 2020. 38 (35)(35): p. 4175-4183., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32840419/>

343. Goldberg, M, Bridhikitti, J, Khan, AJ, McGale, P, Whelan, TJ, A Meta-Analysis of Trials of Partial Breast Irradiation., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023. 115 (1)(1): p. 60-72., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36155214/>
344. Haussmann, J, Budach, W, Strnad, V, Corradini, S, Krug, D, Schmidt, L, et.al. Comparing Local and Systemic Control between Partial- and Whole-Breast Radiotherapy in Low-Risk Breast Cancer-A Meta-Analysis of Randomized Trials., *Cancers (Basel)*, 2021. 13 (12)(12):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34199281/>
345. Haussmann, J, Budach, W, Corradini, S, Krug, D, Jazmati, D, Tamaskovics, B, et.al. Comparison of adverse events in partial- or whole breast radiotherapy: investigation of cosmesis, toxicities and quality of life in a meta-analysis of randomized trials., *Radiat Oncol*, 2023. 18 (1)(1): p. 181., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37919752/>
346. Haussmann, J, Budach, W, Corradini, S, Krug, D, Tamaskovics, B, Bölke, E, et.al. No Difference in Overall Survival and Non-Breast Cancer Deaths after Partial Breast Radiotherapy Compared to Whole Breast Radiotherapy-A Meta-Analysis of Randomized Trials., *Cancers (Basel)*, 2020. 12 (8)(8):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32824414/>
347. Shaitelman, SF, Anderson, BM, Arthur, DW, Bazan, JG, Bellon, JR, Bradfield, L, et.al. Partial Breast Irradiation for Patients With Early-Stage Invasive Breast Cancer or Ductal Carcinoma In Situ: An AS-TRO Clinical Practice Guideline., *Pract Radiat Oncol*, 2024. 14 (2)(2): p. 112-132., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37977261/>
348. Anderson, B, Arthur, D, Hannoun-Levi, JM, Kamrava, M, Khan, A, Kuske, R, et.al. Partial breast irradiation: An updated consensus statement from the American brachytherapy society., *Brachytherapy*, 2022. 21 (6)(6): p. 726-747., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36117086/>
349. Strnad, V, Krug, D, Sedlmayer, F, Piroth, MD, Budach, W, Baumann, R, et.al. DEGRO practical guideline for partial-breast irradiation., *Strahlenther Onkol*, 2020. 196 (9)(9): p. 749-763., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32350554/>
350. Goldberg, M, Bridhikitti, J, Khan, AJ, McGale, P, Whelan, TJ, A Meta-Analysis of Trials of Partial Breast Irradiation., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023. 115 (1)(1): p. 60-72., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36155214/>
351. Coles, CE, Griffin, CL, Kirby, AM, Titley, J, Agrawal, RK, Alhasso, A, et.al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial., *Lancet*, 2017. 390 (10099)(10099): p. 1048-1060., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28779963/>
352. Meattini, I, Marrazzo, L, Saieva, C, Desideri, I, Scotti, V, Simontacchi, G, et.al. Accelerated Partial-Breast Irradiation Compared With Whole-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: Long-Term Results of the Randomized Phase III APBI-IMRT-Florence Trial., *J Clin Oncol*, 2020. 38 (35)(35): p. 4175-4183., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32840419/>
353. Offersen, BV, Alsner, J, Nielsen, HM, Jakobsen, EH, Nielsen, MH, Stenbygaard, L, et.al. Partial Breast Irradiation Versus Whole Breast Irradiation for Early Breast Cancer Patients in a Randomized Phase III Trial: The Danish Breast Cancer Group Partial Breast Irradiation Trial., *J Clin Oncol*, 2022. 40 (36)(36): p. 4189-4197., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35930754/>
354. Strnad, V, Polgár, C, Ott, OJ, Hildebrandt, G, Kauer-Dorner, D, Knauerhase, H, et.al. Accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy compared with whole-breast irradiation with boost for early breast cancer: 10-year results of a GEC-ESTRO randomised, phase 3, non-inferiority trial., *Lancet Oncol*, 2023. 24 (3)(3): p. 262-272., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36738756/>

355. Shaitelman, SF, Anderson, BM, Arthur, DW, Bazan, JG, Bellon, JR, Bradfield, L, et.al. Partial Breast Irradiation for Patients With Early-Stage Invasive Breast Cancer or Ductal Carcinoma In Situ: An AS-TRO Clinical Practice Guideline., *Pract Radiat Oncol*, 2024. 14 (2)(2): p. 112-132., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37977261/>
356. Anderson, B, Arthur, D, Hannoun-Levi, JM, Kamrava, M, Khan, A, Kuske, R, et.al. Partial breast irradiation: An updated consensus statement from the American brachytherapy society., *Brachytherapy*, 2022. 21 (6)(6): p. 726-747., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36117086/>
357. Vaidya, JS, Bulsara, M, Baum, M, Wenz, F, Massarut, S, Pigorsch, S, et.al. Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical trial., *BMJ*, 2020. 370 (): p. m2836., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32816842/>
358. Vaidya, JS, Bulsara, M, Saunders, C, Flyger, H, Tobias, JS, Corica, T, et.al. Effect of Delayed Targeted Intraoperative Radiotherapy vs Whole-Breast Radiotherapy on Local Recurrence and Survival: Long-term Results From the TARGIT-A Randomized Clinical Trial in Early Breast Cancer., *JAMA Oncol*, 2020. 6 (7)(7): p. e200249., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32239210/>
359. Orecchia, R, Veronesi, U, Maisonneuve, P, Galimberti, VE, Lazzari, R, Veronesi, P, et.al. Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomised, phase 3 equivalence trial., *Lancet Oncol*, 2021. 22 (5)(5): p. 597-608., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33845035/>
360. McGale, P., Taylor, C., Correa, C., Cutter, D., Duane, F., Ewertz, M., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24656685>
361. Gradishar, W. J., Anderson, B. O., Balassanian, R., Blair, S. L., Burstein, H. J., Cyr, A., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26957618>
362. Wang, H., Kong, L., Zhang, C., Chen, D., Zhu, H., Yu, J., Should all breast cancer patients with four or more positive lymph nodes who underwent modified radical mastectomy be treated with post-operative radiotherapy? A population-based study, *Oncotarget*, 2016. 7(46): p. 75492-75502., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27690343>
363. Elmore, Leisha, Deshpande, Anjali, Daly, MacKenzie, Margenthaler, Julie A, Postmastectomy radiation therapy in T3 node-negative breast cancer, *Journal of Surgical Research*, 2015. 199(1): p. 90-96., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25976852>
364. Francis, S. R., Frandsen, J., Kokeny, K. E., Gaffney, D. K., Poppe, M. M., Outcomes and utilization of postmastectomy radiotherapy for T3N0 breast cancers, *Breast*, 2017. 32: p. 156-161., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28193571>
365. Karlsson, P., Cole, B. F., Chua, B. H., Price, K. N., Lindtner, J., Collins, J. 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22776708>
366. Kyndi, Marianne, Overgaard, Marie, Nielsen, Hanne M, Sørensen, Flemming B, Knudsen, Helle, Overgaard, Jens, 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18471914/>
367. Nagao, T., Kinoshita, T., Tamura, N., Hojo, T., Morota, M., Kagami, Y., 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.,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22068463>
368. Nielsen, H. M., Overgaard, M., Grau, C., Jensen, A. R., Overgaard, J., 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.,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16618947>
369. Recht, A., Comen, E. A., Fine, R. E., Fleming, G. F., Hardenbergh, P. H., Ho, A. Y., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27646947>
370. Wang, H., Zhang, C., Kong, L., Zhu, H., Yu, J., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28121956>
371. Headon, Hannah, Kasem, Abdul, Almukbel, Reham, Mokbel, Kefah, 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27699038>
372. 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.,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21134765>
373. Overgaard, M., Hansen, P. S., Overgaard, J., Rose, C., Andersson, M., Bach, F., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9395428>
374. Overgaard, M., Jensen, M. B., Overgaard, J., Hansen, P. S., Rose, C., Andersson, 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10335782>
375. Rusthoven, C. G., Rabinovitch, R. A., Jones, B. L., Koshy, M., Amini, A., Yeh, N., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26861597>
376. Mamounas, E. P., Anderson, S. J., Dignam, J. J., Bear, H. D., Julian, T. B., Geyer, C. E., Jr., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23032615>
377. Kishan, A. U., McCloskey, S. A., Postmastectomy radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy: review and interpretation of available data, *Ther Adv Med Oncol*, 2016. 8(1): p. 85-97.,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26753007>
378. Kantor, O., Pesce, C., Singh, P., Miller, M., Tseng, J., Wang, C. H., et.al. Post-mastectomy radiation therapy and overall survival after neoadjuvant chemotherapy, *J Surg Oncol*, 2017.,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28083910>
379. Krug, D., Baumann, R., Budach, W., Dunst, J., Feyer, P., Fietkau, R., et.al. Individualization of post-mastectomy radiotherapy and regional nodal irradiation based on treatment response after

- neoadjuvant chemotherapy for breast cancer : A systematic review., Strahlenther Onkol, 2018. 194 (7)(7): p. 607-618., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29383405/>
380. Nikyar, N, Tegnелиus, E, Valachis, A, Adjuvant locoregional radiation therapy in breast cancer patients with pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy: A systematic review and meta-analysis., Clin Transl Radiat Oncol, 2022. 33 (0): p. 45-52., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35036587/>
381. Wang, K, Jin, X, Wang, W, Yu, X, Huang, J, The role of postmastectomy radiation in patients with ypN0 breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis., BMC Cancer, 2021. 21 (1)(1): p. 728., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34172014/>
382. de Wild, SR, de Munck, L, Simons, JM, Verloop, J, van Dalen, T, Elkhuisen, PHM, et.al. De-escalation of radiotherapy after primary chemotherapy in cT1-2N1 breast cancer (RAPCHEM; BOOG 2010-03): 5-year follow-up results of a Dutch, prospective, registry study., Lancet Oncol, 2022. 23 (9)(9): p. 1201-1210., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35952707/>
383. Poortmans, Philip M, Collette, Sandra, Kirkove, Carine, Van Limbergen, Erik, Budach, Volker, Struikmans, Henk, et.al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer, New England Journal of Medicine, 2015. 373(4): p. 317-327., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26200978>
384. Thorsen, L. B., Offersen, B. V., Dano, H., Berg, M., Jensen, I., Pedersen, A. N., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26598752>
385. Whelan, Timothy J, Olivotto, Ivo A, Parulekar, Wendy R, Ackerman, Ida, Chua, Boon H, Nabid, Abdenour, et.al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer, New England Journal of Medicine, 2015. 373(4): p. 307-316., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26200977/>
386. Hennequin, C., Bossard, N., Servagi-Vernat, S., Maingon, P., Dubois, J. B., Datchary, J., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23664327>
387. Budach, W., Bolke, E., Kammers, K., Gerber, P. A., Nestle-Kramling, C., Matuschek, C., Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials- an update, Radiat Oncol, 2015. 10: p. 258., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26691175>
388. Radiotherapy to regional nodes in early breast cancer: an individual patient data meta-analysis of 14 324 women in 16 trials., Lancet, 2023. 402 (10416)(10416): p. 1991-2003., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37931633/>
389. Kim, YB, Byun, HK, Kim, DY, Ahn, SJ, Lee, HS, Park, W, et.al. Effect of Elective Internal Mammary Node Irradiation on Disease-Free Survival in Women With Node-Positive Breast Cancer: A Randomized Phase 3 Clinical Trial., JAMA Oncol, 2022. 8 (1)(1): p. 96-105., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34695841/>
390. Poortmans, PM, Weltens, C, Fortpied, C, Kirkove, C, Peignaux-Casasnovas, K, Budach, V, et.al. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial., Lancet Oncol, 2020. 21 (12)(12): p. 1602-1610., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33152277/>
391. Thorsen, LBJ, Overgaard, J, Matthiessen, LW, Berg, M, Stenbygaard, L, Pedersen, AN, et.al. Internal Mammary Node Irradiation in Patients With Node-Positive Early Breast Cancer: Fifteen-Year Results From the Danish Breast Cancer Group Internal Mammary Node Study., J Clin Oncol, 2022. 40 (36)(36): p. 4198-4206., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35394824/>

392. Recht, A., Edge, S. B., Solin, L. J., Robinson, D. S., Estabrook, A., Fine, R. E., et.al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology, J Clin Oncol, 2001. 19(5): p. 1539-69., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11230499>
393. Yates, L., Kirby, A., Crichton, S., Gillett, C., Cane, P., Fentiman, I., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21530101>
394. Poortmans, Philip M, Collette, Sandra, Kirkove, Carine, Van Limbergen, Erik, Budach, Volker, Struikmans, Henk, et.al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer, New England Journal of Medicine, 2015. 373(4): p. 317-327., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26200978>
395. Thorsen, L. B., Offersen, B. V., Dano, H., Berg, M., Jensen, I., Pedersen, A. N., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26598752>
396. Whelan, Timothy J, Olivotto, Ivo A, Parulekar, Wendy R, Ackerman, Ida, Chua, Boon H, Nabid, Abdenour, et.al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer, New England Journal of Medicine, 2015. 373(4): p. 307-316., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26200977/>
397. Hennequin, C., Bossard, N., Servagi-Vernat, S., Maingon, P., Dubois, J. B., Datchary, J., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23664327>
398. Budach, W., Bolke, E., Kammers, K., Gerber, P. A., Nestle-Kramling, C., Matuschek, C., Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials- an update, Radiat Oncol, 2015. 10: p. 258., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26691175>
399. Korzets, Yasmin, Levitas, Dina, Grubstein, Ahuva, Corn, Benjamin, Amir, Eitan, Goldvaser, Hadar, Efficacy and Safety of the Addition of Internal Mammary Irradiation to Standard Adjuvant Radiation in Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis, 2022/09/17. 29: p. 6657 - 6673., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36135092/>
400. Jia, Sicong, Liu, Zhikun, Zhang, Jun, Zhao, Chenguang, Zhu, Longyu, Kong, Jie, et.al. Can internal mammary lymph nodes irradiation bring survival benefits for breast cancer patients? A systematic review and meta-analysis of 12,705 patients in 12 studies, 2021/02/23. 16:, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33622345/>
401. Caussa, L., Kirova, Y. M., Gault, N., Pierga, J. Y., Savignoni, A., Campana, F., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20843680>
402. Shaffer, R., Tyldesley, S., Rolles, M., Chia, S., Mohamed, I., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18976826>
403. Bartels, SAL, Donker, M, Poncet, C, Sauvé, N, Straver, ME, van de Velde, CJH, et.al. Radiotherapy or Surgery of the Axilla After a Positive Sentinel Node in Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Controlled EORTC 10981-22023 AMAROS Trial., J Clin Oncol, 2023. 41 (12)(12): p. 2159-2165., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36383926/>
404. Sávolt, Á, Péley, G, Polgár, C, Udvarhelyi, N, Rubovszky, G, Kovács, E, et.al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after

- positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial., *Eur J Surg Oncol*, 2017. 43 (4)(4): p. 672-679., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28139362/>
405. Giuliano, A. E., Ballman, K., McCall, L., Beitsch, P., Whitworth, P. W., Blumencranz, P., et.al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial, *Ann Surg*, 2016. 264(3): p. 413-20., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27513155>
406. Jagsi, R., Chadha, M., Moni, J., Ballman, K., Laurie, F., Buchholz, T. A., et.al. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial, *J Clin Oncol*, 2014. 32(32): p. 3600-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25135994>
407. Ellis, I. O., Al-Sam, S., Anderson, N., Carder, P., Deb, R., Girling, A., et.al. Pathology reporting of breast disease in surgical excision specimens incorporating the dataset for histological reporting of breast cancer. G 148 LRThe Royal College of Pathologists, 2016. p. 1-160., https://www.rcpath.org/static/693db661-0592-4d7e-9644357fbfa00a76/G148_BreastDataset-lowres-Jun16.pdf
408. Wang, SL, Fang, H, Song, YW, Wang, WH, Hu, C, Liu, YP, et.al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial., *Lancet Oncol*, 2019. 20 (3)(3): p. 352-360., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30711522/>
409. Offersen, B., Alsner, J., Nielsen, H.M., Bechmann, T., Nielsen, M.H., Mjaaland, Ingvil, et.al. OC-0102 DBCG phase III randomized trial of hypo- vs standard fractionated RT in 2879 pN+ breast cancer pts, 2022/05/01. 170: p. S76 - S77., [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(22\)02478-1](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(22)02478-1)
410. Karamouza, E., Kirova, Youlia, Racadot, S., Benchalal, M., Clavier, J-B, Brunaud, C., et.al. OC-0758 HypoG01:UNICANCER phase 3 trial of locoregional hypo vs normo fractionated RT in early breast cancer, 2023/05/01. 182: p. S625 - S626.
411. Haviland, JS, Mannino, M, Griffin, C, Porta, N, Sydenham, M, Bliss, JM, et.al. Late normal tissue effects in the arm and shoulder following lymphatic radiotherapy: Results from the UK START (Standardisation of Breast Radiotherapy) trials., *Radiother Oncol*, 2018. 126 (1)(1): p. 155-162., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29153463/>
412. Bellefqih, S, Elmajjaoui, S, Aarab, J, Khalil, J, Afif, M, Lachgar, A, et.al. Hypofractionated Regional Nodal Irradiation for Women With Node-Positive Breast Cancer., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017. 97 (3)(3): p. 563-570., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28126305/>
413. Bartelink, H., Rubens, R. D., van der Schueren, E., Sylvester, R., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996144>
414. Scotti, V., Desideri, I., Meattini, I., Di Cataldo, V., Cecchini, S., Petrucci, A., et.al. Management of inflammatory breast cancer: focus on radiotherapy with an evidence-based approach, *Cancer Treat Rev*, 2013. 39(2): p. 119-24., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22564719>
415. Aebi, S, Karlsson, P, Wapnir, IL, Locally advanced breast cancer., *Breast*, 2022. 62 Suppl 1 (Suppl 1)(Suppl 1): p. S58-S62., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34930650/>
416. Gai, MF, Amorim, G, Arcuri, RA, Pereira, G, Moreira, D, Djahjah, C, et.al. A phase II study of second-line neoadjuvant chemotherapy with capecitabine and radiation therapy for anthracycline-resistant locally advanced breast cancer., *Am J Clin Oncol*, 2007. 30 (1)(1): p. 78-81., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17278899/>

417. Woodward, WA, Fang, P, Arriaga, L, Gao, H, Cohen, EN, Reuben, JM, et.al. A phase 2 study of capecitabine and concomitant radiation in women with advanced breast cancer., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017. 99 (4)(4): p. 777-783., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28843370/>
418. Bellon, J. R., Come, S. E., Gelman, R. S., Henderson, I. C., Shulman, L. N., Silver, B. J., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774786>
419. Hickey, B. E., Francis, D., Lehman, M. H., Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer, *Cochrane Database Syst Rev*, 2006. p. Cd005212., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633328>
420. Hickey, B. E., Francis, D. P., Lehman, M., Sequencing of chemotherapy and radiotherapy for early breast cancer, *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. p. Cd005212., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054248>
421. Pinnaro, P., Rambone, R., Giordano, C., Giannarelli, D., Strigari, L., Arcangeli, G., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20805741>
422. Chen, Z., King, W., Pearcey, R., Kerba, M., Mackillop, W. J., The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature, *Radiother Oncol*, 2008. 87(1): p. 3-16., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18160158>
423. Huang, J., Barbera, L., Brouwers, M., Browman, G., Mackillop, W. J., Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review, *J Clin Oncol*, 2003. 21(3): p. 555-63., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12560449>
424. Li, Y. F., Chang, L., Li, W. H., Xiao, M. Y., Wang, Y., He, W. J., et.al. Radiotherapy concurrent versus sequential with endocrine therapy in breast cancer: A meta-analysis, *Breast*, 2016. 27: p. 93-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27054754>
425. Tsoutsou, PG, Belkacemi, Y, Gligorov, J, Kuten, A, Boussen, H, Bese, N, et.al. Optimal sequence of implied modalities in the adjuvant setting of breast cancer treatment: an update on issues to consider., *Oncologist*, 2010. 15 (11)(11): p. 1169-78., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21041378/>
426. Karlsson, P, Cole, BF, Colleoni, M, Ronsadin, M, Chua, BH, Murray, E, et.al. Timing of radiotherapy and outcome in patients receiving adjuvant endocrine therapy., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. 80 (2)(2): p. 398-402., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20729007/>
427. Winzer, KJ, Sauerbrei, W, Braun, M, Liersch, T, Dunst, J, Guski, H, et.al. Radiation therapy and tamoxifen after breast-conserving surgery: updated results of a 2 x 2 randomised clinical trial in patients with low risk of recurrence., *Eur J Cancer*, 2010. 46 (1)(1): p. 95-101., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19879131/>
428. Azria, D, Belkacemi, Y, Romieu, G, Gourgou, S, Gutowski, M, Zaman, K, et.al. Concurrent or sequential adjuvant letrozole and radiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer (CO-HO-RT): a phase 2 randomised trial., *Lancet Oncol*, 2010. 11 (3)(3): p. 258-65., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20138810/>
429. Bourcier, C, Kerns, S, Gourgou, S, Lemanski, C, Gutowski, M, Fenoglietto, P, et.al. Concurrent or sequential letrozole with adjuvant breast radiotherapy: final results of the CO-HO-RT phase II randomized trial., *Ann Oncol*, 2016. 27 (3)(3): p. 474-80., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26681684/>
430. Meattini, I, Becherini, C, Caini, S, Coles, CE, Cortes, J, Curigliano, G, et.al. International multidisciplinary consensus on the integration of radiotherapy with new systemic treatments for breast

- cancer: European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO)-endorsed recommendations., Lancet Oncol, 2024. 25 (2)(2): p. e73-e83., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38301705/>
431. Matuschek, Christiane, Bölke, Edwin, Haussmann, Jan, Mohrmann, Svjetlana, Nestle-Krämling, Carolin, Gerber, Peter Arne, et.al. The benefit of adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery in older patients with low risk breast cancer- a meta-analysis of randomized trials, 2017. 12(1): p. 60., <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0796-x>
432. McGee, S.F., Mazzarello, Sasha, Caudrelier, Jean-Michel, Lima, M.A.G., Hutton, Brian, Sienkiewicz, M., et.al. Optimal Sequence of Adjuvant Endocrine and Radiation Therapy in Early-Stage Breast Cancer – A Systematic Review, 2018/06/01. 69:, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30014951/>
433. Halyard, M. Y., Pisansky, T. M., Dueck, A. C., Suman, V., Pierce, L., Solin, L., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19349549>
434. Bachir, B, Anouti, S, Abi Jaoude, J, Kayali, M, Tfayli, A, de Azambuja, E, et.al. Evaluation of Cardio-toxicity in HER-2-Positive Breast Cancer Patients Treated With Radiation Therapy and Trastuzumab., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2022. 113 (1)(1): p. 135-142., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34986381/>
435. Belkacémi, Y, Gligorov, J, Concurrent trastuzumab--internal mammary irradiation for HER2 positive breast cancer: "It hurts to be on the cutting edge"., Radiother Oncol, 2010. 94 (1)(1): p. 119-20; author reply 120-1., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19410315/>
436. Belkacémi, Y, Gligorov, J, Ozsahin, M, Marsiglia, H, De Lafontan, B, Laharie-Mineur, H, et.al. Concurrent trastuzumab with adjuvant radiotherapy in HER2-positive breast cancer patients: acute toxicity analyses from the French multicentric study., Ann Oncol, 2008. 19 (6)(6): p. 1110-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18344537/>
437. Jacob, J, Belin, L, Pierga, JY, Gobillion, A, Vincent-Salomon, A, Dendale, R, et.al. Concurrent administration of trastuzumab with locoregional breast radiotherapy: long-term results of a prospective study., Breast Cancer Res Treat, 2014. 148 (2)(2): p. 345-53., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25318926/>
438. Causa, L, Kirova, YM, Gault, N, Pierga, JY, Savignoni, A, Campana, F, 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)(1): p. 65-73., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20843680/>
439. Aboudaram, A, Loap, P, Loirat, D, Dhia, SB, Cao, K, Fourquet, A, et.al. Pertuzumab and Trastuzumab Combination with Concomitant Locoregional Radiotherapy for the Treatment of Breast Cancers with HER2 Receptor Overexpression., Cancers (Basel), 2021. 13 (19)(19):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34638275/>
440. de Azambuja, E, Agostinetto, E, Procter, M, Eiger, D, Pondé, N, Guillaume, S, et.al. Cardiac safety of dual anti-HER2 blockade with pertuzumab plus trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY trial., ESMO Open, 2023. 8 (1)(1): p. 100772., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36681013/>
441. von Minckwitz, G, Procter, M, de Azambuja, E, Zardavas, D, Benyunes, M, Viale, G, et.al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer., N Engl J Med, 2017. 377 (2)(2): p. 122-131., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28581356/>
442. von Minckwitz, G, Huang, CS, Mano, MS, Loibl, S, Mamounas, EP, Untch, M, et.al. Trastuzumab Em-tansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer., N Engl J Med, 2019. 380 (7)(7): p. 617-628., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30516102/>

443. Bellon, JR, Tayob, N, Yang, DD, Tralins, J, Dang, CT, Isakoff, SJ, et.al. Local Therapy Outcomes and Toxicity From the ATEMPT Trial (TBCRC 033): A Phase II Randomized Trial of Adjuvant Trastuzumab Emtansine Versus Paclitaxel in Combination With Trastuzumab in Women With Stage I HER2-Positive Breast Cancer., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022. 113 (1)(1): p. 117-124., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34990776/>
444. Salvestrini, V, Kim, K, Caini, S, Alkner, S, Ekholm, M, Skyttä, T, et.al. Safety profile of trastuzumab-emtansine (T-DM1) with concurrent radiation therapy: A systematic review and meta-analysis., *Radiother Oncol*, 2023. 186 (): p. 109805., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37437610/>
445. Piroth, MD, Krug, D, Sedlmayer, F, Duma, MN, Baumann, R, Budach, W, et.al. Post-neoadjuvant treatment with capecitabine and trastuzumab emtansine in breast cancer patients-sequentially, or better simultaneously?, *Strahlenther Onkol*, 2021. 197 (1)(1): p. 1-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32737515/>
446. McArthur, Heather, Cortes, Javier, Dent, Rebecca, O'Shaughnessy, Joyce, Pusztai, Lajos, Küemmel, Sherko, et.al. Abstract PD3-01: Neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab vs placebo for early TNBC: Post hoc analysis of adjuvant radiation therapy in the phase 3 KEYNOTE-522 study, 2023/03/01. 83: p. PD3 - 01.
447. Schmid, P, Cortes, J, Dent, R, Pusztai, L, McArthur, H, Kümmel, S, et.al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer., *N Engl J Med*, 2022. 386 (6)(6): p. 556-567., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35139274/>
448. Becherini, C, Visani, L, Caini, S, Bhattacharya, IS, Kirby, AM, Nader Marta, G, et.al. Safety profile of cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors with concurrent radiation therapy: A systematic review and meta-analysis., *Cancer Treat Rev*, 2023. 119 (): p. 102586., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37336117/>
449. Runowicz, C. D., Leach, C. R., Henry, N. L., Henry, K. S., Mackey, H. T., Cowens-Alvarado, R. L., et.al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline, *J Clin Oncol*, 2016. 34(6): p. 611-35., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26644543>
450. Grunfeld, E., Dhesy-Thind, S., Levine, M., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15883407>
451. Hauner, D., Janni, W., Rack, B., Hauner, H., The effect of overweight and nutrition on prognosis in breast cancer, *Dtsch Arztebl Int*, 2011. 108(47): p. 795-801., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22190993>
452. Rijnsburger, A. J., Obdeijn, I. M., Kaas, R., Tilanus-Linthorst, M. M., Boetes, C., Loo, C. E., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21079137>
453. Voskuil, D. W., van Nes, J. G., Junggeburst, J. M., van de Velde, C. J., van Leeuwen, F. E., de Haes, J. C., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20357033>
454. Rock, C. L., Doyle, C., Demark-Wahnefried, W., Meyerhardt, J., Courneya, K. S., Schwartz, A. L., et.al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors, *CA Cancer J Clin*, 2012. 62(4): p. 243-74., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22539238>
455. Campbell, KL, Winters-Stone, KM, Wiskemann, J, May, AM, Schwartz, AL, Courneya, KS, et.al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary

- Roundtable., Med Sci Sports Exerc, 2019. 51 (11)(11): p. 2375-2390., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31626055/>
456. Cheema, B. S., Kilbreath, S. L., Fahey, P. P., Delaney, G. P., Atlantis, E., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25324019>
457. Courneya, K. S., McKenzie, D. C., Mackey, J. R., Gelmon, K., Friedenreich, C. M., Yasui, Y., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25144625>
458. Irwin, M. L., Cartmel, B., Gross, C. P., Ercolano, E., Li, F., Yao, X., et.al. Randomized exercise trial of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer survivors, J Clin Oncol, 2015. 33(10): p. 1104-11., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25452437>
459. Steindorf, K., Schmidt, M. E., Klassen, O., Ulrich, C. M., Oelmann, J., Habermann, N., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25096607>
460. Keilani, M., Hasenoehrl, T., Neubauer, M., Crevenna, R., Resistance exercise and secondary lymphedema in breast cancer survivors-a systematic review, Support Care Cancer, 2016. 24(4): p. 1907-16., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26715294>
461. Nelson, N. L., Breast Cancer-Related Lymphedema and Resistance Exercise: A Systematic Review, J Strength Cond Res, 2016. 30(9): p. 2656-65., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26840439>
462. Bok, S. K., Jeon, Y., Hwang, P. S., Ultrasonographic Evaluation of the Effects of Progressive Resistive Exercise in Breast Cancer-Related Lymphedema, Lymphat Res Biol, 2016. 14(1): p. 18-24., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26824517>
463. Letellier, M. E., Towers, A., Shimony, A., Tidhar, D., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24743455>
464. Cormie, P., Galvao, D. A., Spry, N., Newton, R. U., Neither heavy nor light load resistance exercise acutely exacerbates lymphedema in breast cancer survivor, Integr Cancer Ther, 2013. 12(5): p. 423-32., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23439658>
465. Cormie, P., Pumpa, K., Galvao, D. A., Turner, E., Spry, N., Saunders, C., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23604998>
466. Wang, K, Li, F, Zhang, X, Li, Z, Li, H, Smoking increases risks of all-cause and breast cancer specific mortality in breast cancer individuals: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies involving 39725 breast cancer cases., Oncotarget, 2016. 7 (50)(50): p. 83134-83147., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27863414/>
467. Nechuta, S., Chen, W. Y., Cai, H., Poole, E. M., Kwan, M. L., Flatt, S. W., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26606746>
468. Kwan, ML, Kushi, LH, Weltzien, E, Tam, EK, Castillo, A, Sweeney, C, et.al. Alcohol consumption and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer: the life after cancer epidemiology study., J Clin Oncol, 2010. 28 (29)(29): p. 4410-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20805458/>

469. Nomura, T, Kawai, M, Fukuma, Y, Koike, Y, Ozaki, S, Iwasaki, M, et.al. Alcohol consumption and breast cancer prognosis after breast cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis of the Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guideline, 2022 edition., *Breast Cancer*, 2023. 30 (4)(4): p. 519-530., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37029889/>
470. Sun, Q, Xie, W, Wang, Y, Chong, F, Song, M, Li, T, et.al. Alcohol Consumption by Beverage Type and Risk of Breast Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies., *Alcohol Alcohol*, 2020. 55 (3)(3): p. 246-253., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32090238/>
471. Simapivapan, P, Boltong, A, Hodge, A, To what extent is alcohol consumption associated with breast cancer recurrence and second primary breast cancer?: A systematic review., *Cancer Treat Rev*, 2016. 50 (): p. 155-167., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27693930/>
472. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials., *Lancet*, 2019. 393 (10179)(10179): p. 1440-1452., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30739743/>
473. Kerr, AJ, Dodwell, D, McGale, P, Holt, F, Duane, F, Mannu, G, et.al. Adjuvant and neoadjuvant breast cancer treatments: A systematic review of their effects on mortality., *Cancer Treat Rev*, 2022. 105 (): p. 102375., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35367784/>
474. Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., Mehta, K., Costantino, J. P., Wolmark, N., et.al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis, *Lancet*, 2014. 384(9938): p. 164-72., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24529560>
475. Kaufmann, M., Hortobagyi, G. N., Goldhirsch, A., Scholl, S., Makris, A., Valagussa, P., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622270>
476. Davies, C., Godwin, J., Gray, R., Clarke, M., Cutter, D., Darby, S., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802721>
477. Fisher, B., Dignam, J., Wolmark, N., DeCillis, A., Emir, B., Wickerham, D. L., et.al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer, *J Natl Cancer Inst*, 1997. 89(22): p. 1673-82., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9390536>
478. Thuerlimann, B, Price, KN, Castiglione, M, Coates, AS, Goldhirsch, A, Gelber, RD, 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.
479. Blamey, R. W., Bates, T., Chetty, U., Duffy, S. W., Ellis, I. O., George, D., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23523089>
480. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials., *Lancet Oncol*, 2022. 23 (3)(3): p. 382-392., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35123662/>

481. Eisen, Andrea, Fletcher, Glenn G, Gandhi, Sonal, Mates, Mihaela, Freedman, Orit C, Dent, Susan F, et.al. Optimal Systemic Therapy for Early Female Breast Cancer, Evidence-based series, 2014. p. 1-21.
482. Bui, KT, Willson, ML, Goel, S, Beith, J, Goodwin, A, Ovarian suppression for adjuvant treatment of hormone receptor-positive early breast cancer., *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. 3 (3)(3): p. CD013538., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32141074/>
483. Qian, X, Li, Z, Ruan, G, Tu, C, Ding, W, Efficacy and toxicity of extended aromatase inhibitors after adjuvant aromatase inhibitors-containing therapy for hormone-receptor-positive breast cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials., *Breast Cancer Res Treat*, 2020. 179 (2)(2): p. 275-285., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31606823/>
484. Leitlinienprogramm Onkologie, Evidenzaufbereitung der AMNOG-Daten zu medikamentösen Therapien beim frühen Mammakarzinom, Evidenzbericht zu Version 5 der S3-Leitlinie Mammakarzinom, 2025., <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom>
485. van Mackelenbergh, MT, Seither, F, Möbus, V, O'Shaughnessy, J, Martin, M, Joensuu, H, et.al. Effects of capecitabine as part of neo-/adjuvant chemotherapy - A meta-analysis of individual breast cancer patient data from 13 randomised trials including 15,993 patients., *Eur J Cancer*, 2022. 166 (): p. 185-201., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35305453/>
486. Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials., *Lancet Oncol*, 2021. 22 (8)(8): p. 1139-1150., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34339645/>
487. Petrelli, Fausto, Barni, Sandro, Meta-analysis of concomitant compared to sequential adjuvant trastuzumab in breast cancer: the sooner the better, *Medical Oncology*, 2012. 29(2): p. 503-510., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21400217>
488. Tolaney, SM, Tarantino, P, Graham, N, Tayob, N, Parè, L, Villacampa, G, et.al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer: final 10-year analysis of the open-label, single-arm, phase 2 APT trial., *Lancet Oncol*, 2023. 24 (3)(3): p. 273-285., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36858723/>
489. Cortazar, P, Zhang, L, Untch, M, Mehta, K, Costantino, JP, Wolmark, N, et.al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis., *Lancet*, 2014. 384 (9938)(9938): p. 164-72., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24529560/>
490. Chen, S, Liang, Y, Feng, Z, Wang, M, Efficacy and safety of HER2 inhibitors in combination with or without pertuzumab for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis., *BMC Cancer*, 2019. 19 (1)(1): p. 973., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31638935/>
491. Geyer, CE, Untch, M, Huang, CS, Mano, MS, Mamounas, EP, Wolmark, N, et.al. Survival with Trastuzumab Emtansine in Residual HER2-Positive Breast Cancer., *N Engl J Med*, 2025. 392 (3)(3): p. 249-257., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39813643/>
492. Gnant, M., Mlineritsch, B., Schippinger, W., Luschin-Ebengreuth, G., Postlberger, S., Menzel, C., et.al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer, *N Engl J Med*, 2009. 360(7): p. 679-91., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19213681>
493. Gnant, M., Pfeiler, G., Dubsy, P. C., Hubalek, M., Greil, R., Jakesz, R., et.al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet*, 2015. 386(9992): p. 433-43., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26040499>
494. Hadji, P., Asmar, L., van Nes, J. G., Menschik, T., Hasenburg, A., Kuck, J., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21170551>

495. Coleman, R., Cameron, D., Dodwell, D., Bell, R., Wilson, C., Rathbone, E., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25035292>
496. Col, N. F., Hirota, L. K., Orr, R. K., Erban, J. K., Wong, J. B., Lau, J., Hormone replacement therapy after breast cancer: a systematic review and quantitative assessment of risk, *J Clin Oncol*, 2001. 19(8): p. 2357-63., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11304788>
497. Gnant, M., Pfeiler, G., Dubsy, P. C., Hubalek, M., Greil, R., Jakesz, R., et.al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet*, 2015. 386(9992): p. 433-43., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26040499>
498. Mei, M., Xiang, Z., Yang, J., Xiang, R. Efficacy of zoledronic acid for prevention of bone loss in early-stage breast cancer patients receiving adjuvant therapy: A meta-analysis of 13 randomized controlled trials., *Curr Probl Cancer*, 2020. 44 (2)(2): p. 100507., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31732237/>
499. Ben-Aharon, I., Vidal, L., Rizel, S., Yerushalmi, R., Shpilberg, O., Sulkes, A., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23990894>
500. Coleman, R., Powles, T., Paterson, A., Gnant, M., Anderson, S., Diel, I., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26211824>
501. Eisen, A, Somerfield, MR, Accordino, MK, Blanchette, PS, Clemons, MJ, Dhesy-Thind, S, et.al. Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: ASCO-OH (CCO) Guideline Update., *J Clin Oncol*, 2022. 40 (7)(7): p. 787-800., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35041467/>
502. Moy, L., Newell, M. S., Mahoney, M. C., Bailey, L., Barke, L. D., Carkaci, S., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25444069>
503. Shah, C., Ahlawat, S., Khan, A., Tendulkar, R. D., Wazer, D. E., Shah, S. S., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27203824>
504. NICE, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment, 2009 (Update 2014).
505. Moy, L., Newell, M. S., Mahoney, M. C., Bailey, L., Barke, L. D., Carkaci, S., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25444069>
506. Shah, C., Ahlawat, S., Khan, A., Tendulkar, R. D., Wazer, D. E., Shah, S. S., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27203824>
507. 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12062613>
508. Haffty, B. G., Reiss, M., Beinfeld, M., Fischer, D., Ward, B., McKhann, C., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8558220>

509. Kurtz, J. M., Jacquemier, J., Amalric, R., Brandone, H., Ayme, Y., Hans, D., et.al. Is breast conservation after local recurrence feasible?, *Eur J Cancer*, 1991. 27(3): p. 240-4., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1827303>
510. Whelan, T., Clark, R., Roberts, R., Levine, M., Foster, G., Ipsilateral breast tumor recurrence post-lumpectomy 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8083103>
511. Walstra, CJEF, Schipper, RJ, Poodt, IGM, van Riet, YE, Voogd, AC, van der Sangen, MJC, et.al. Repeat breast-conserving therapy for ipsilateral breast cancer recurrence: A systematic review., *Eur J Surg Oncol*, 2019. 45 (8)(8): p. 1317-1327., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30795956/>
512. Giordano, S. H., Temin, S., Kirshner, J. J., Chandarlapaty, S., Crews, J. R., Davidson, N. E., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799465>
513. Balduzzi, S., Mantarro, S., Guarneri, V., Tagliabue, L., Pistotti, V., Moja, L., et.al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer, *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. p. Cd006242., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24919460>
514. Gradishar, WJ, Moran, MS, Abraham, J, Aft, R, Agnese, D, Allison, KH, et.al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology., *J Natl Compr Canc Netw*, 2022. 20 (6)(6): p. 691-722., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35714673/>
515. Xie, BJ, Zhu, LN, Ma, C, Li, JB, Dong, L, Zhu, ZN, et.al. A network meta-analysis on the efficacy of HER2-targeted agents in combination with taxane-containing regimens for treatment of HER2-positive metastatic breast cancer., *Breast Cancer*, 2020. 27 (2)(2): p. 186-196., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31529262/>
516. Leitlinienprogramm Onkologie, Evidenzaufbereitung der AMNOG-Daten zu medikamentösen Therapien beim metastasierten Mammakarzinom, Evidenzbericht zu Version 5 der S3-Leitlinie Mammakarzinom, 2024., <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom>
517. André, F, Hee Park, Y, Kim, SB, Takano, T, Im, SA, Borges, G, et.al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial., *Lancet*, 2023. 401 (10390)(10390): p. 1773-1785., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37086745/>
518. Murthy, RK, Loi, S, Okines, A, Paplomata, E, Hamilton, E, Hurvitz, SA, et.al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer., *N Engl J Med*, 2020. 382 (7)(7): p. 597-609., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31825569/>
519. Omarini, C, Piacentini, F, Sperduti, I, Cerma, K, Barbolini, M, Canino, F, et.al. T-DM1 efficacy in trastuzumab-pertuzumab pre-treated HER2 positive metastatic breast cancer patients: a meta-analysis., *BMC Cancer*, 2022. 22 (1)(1): p. 623., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35672679/>
520. DeBusk, K, Abeysinghe, S, Vickers, A, Nangia, A, Bell, J, Ike, C, et.al. Efficacy of tucatinib for HER2-positive metastatic breast cancer after HER2-targeted therapy: a network meta-analysis., *Future Oncol*, 2021. 17 (33)(33): p. 4635-4647., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34463120/>
521. Martin Huertas, R, Fernández Abad, M, Corral de la Fuente, E, Serrano Domingo, JJ, Martínez Jáñez, N, Prolonged Responses With Trastuzumab Emtasine Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive Metastatic Breast Cancer Refractory to Trastuzumab and Pertuzumab: Systematic Review of Evidence., *Clin Breast Cancer*, 2021. 21 (5)(5): p. 391-398., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33549470/>

522. Lin, NU, Borges, V, Anders, C, Murthy, RK, Paplomata, E, Hamilton, E, et.al. Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial., *J Clin Oncol*, 2020. 38 (23)(23): p. 2610-2619., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32468955/>
523. Carrick, S., Parker, S., Wilcken, N., Ghersi, D., Marzo, M., Simes, J., Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer, *Cochrane Database Syst Rev*, 2005. p. Cd003372., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846660>
524. Sledge, G. W., Jr., Hu, P., Falkson, G., Tormey, D., Abeloff, M., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10637238>
525. Schettini, F, Giudici, F, Giuliano, M, Cristofanilli, M, Arpino, G, Del Mastro, L, et.al. Overall Survival of CDK4/6-Inhibitor-Based Treatments in Clinically Relevant Subgroups of Metastatic Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis., *J Natl Cancer Inst*, 2020. 112 (11)(11): p. 1089-1097., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32407488/>
526. Li, J, Huo, X, Zhao, F, Ren, D, Ahmad, R, Yuan, X, et.al. Association of Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6 Inhibitors With Survival in Patients With Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis., *JAMA Netw Open*, 2020. 3 (10)(10): p. e2020312., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33048129/>
527. Harbeck, N, Bartlett, M, Spurdens, D, Hooper, B, Zhan, L, Rosta, E, et.al. CDK4/6 inhibitors in HR+/HER2- advanced/metastatic breast cancer: a systematic literature review of real-world evidence studies., *Future Oncol*, 2021. 17 (16)(16): p. 2107-2122., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33663223/>
528. Tian, Q, Gao, H, Zhou, Y, Yang, J, Overall survival and progression-free survival with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors plus endocrine therapy in breast cancer: an updated meta-analysis of randomized controlled trials., *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021. 25 (23)(23): p. 7252-7267., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34919224/>
529. Bidard, FC, Kaklamani, VG, Neven, P, Streich, G, Montero, AJ, Forget, F, et.al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial., *J Clin Oncol*, 2022. 40 (28)(28): p. 3246-3256., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35584336/>
530. Turner, NC, Oliveira, M, Howell, SJ, Dalenc, F, Cortes, J, Gomez Moreno, HL, et.al. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer., *N Engl J Med*, 2023. 388 (22)(22): p. 2058-2070., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37256976/>
531. Modi, S, Jacot, W, Yamashita, T, Sohn, J, Vidal, M, Tokunaga, E, et.al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer., *N Engl J Med*, 2022. 387 (1)(1): p. 9-20., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35665782/>
532. Rugo, HS, Bardia, A, Marmé, F, Cortés, J, Schmid, P, Loirat, D, et.al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial., *Lancet*, 2023. 402 (10411)(10411): p. 1423-1433., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37633306/>
533. Robson, M, Im, SA, Senkus, E, Xu, B, Domchek, SM, Masuda, N, et.al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation., *N Engl J Med*, 2017. 377 (6)(6): p. 523-533., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578601/>

534. Robson, ME, Tung, N, Conte, P, Im, SA, Senkus, E, Xu, B, et.al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer., *Ann Oncol*, 2019. 30 (4)(4): p. 558-566., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30689707/>
535. Litton, JK, Rugo, HS, Ettl, J, Hurvitz, SA, Gonçalves, A, Lee, KH, et.al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation., *N Engl J Med*, 2018. 379 (8)(8): p. 753-763., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30110579/>
536. Yan, F, Jiang, Q, He, M, Shen, P, PARP inhibitor treatment of advanced breast cancer beyond the , *Future Oncol*, 2021. 17 (18)(18): p. 2381-2393., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33784822/>
537. Zhang, M, Yu, X, Wang, J, Li, Y, Cao, L, Efficacy and safety of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors therapy for , *J Cancer Res Ther*, 2021. 17 (7)(7): p. 1672-1678., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35381738/>
538. Cortes, J, Rugo, HS, Cescon, DW, Im, SA, Yusof, MM, Gallardo, C, et.al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer., *N Engl J Med*, 2022. 387 (3)(3): p. 217-226., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35857659/>
539. Cortes, J, Cescon, DW, Rugo, HS, Nowecki, Z, Im, SA, Yusof, MM, et.al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial., *Lancet*, 2020. 396 (10265)(10265): p. 1817-1828., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33278935/>
540. Cortes, J, Cescon, DW, Rugo, HS, Nowecki, Z, Im, SA, Yusof, MM, et.al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial., *Lancet*, 2020. 396 (10265)(10265): p. 1817-1828., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33278935/>
541. Schmid, P, Rugo, HS, Adams, S, Schneeweiss, A, Barrios, CH, Iwata, H, et.al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial., *Lancet Oncol*, 2020. 21 (1)(1): p. 44-59., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31786121/>
542. Huo, X, Shen, G, Liu, Z, Liang, Y, Li, J, Zhao, F, et.al. Addition of immunotherapy to chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials., *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021. 168 (): p. 103530., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34801695/>
543. Bardia, A, Mayer, IA, Vahdat, LT, Tolaney, SM, Isakoff, SJ, Diamond, JR, et.al. Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer., *N Engl J Med*, 2019. 380 (8)(8): p. 741-751., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30786188/>
544. Bardia, A, Hurvitz, SA, Tolaney, SM, Loirat, D, Punie, K, Oliveira, M, et.al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer., *N Engl J Med*, 2021. 384 (16)(16): p. 1529-1541., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33882206/>
545. Dear, R. F., McGeechan, K., Jenkins, M. C., Barratt, A., Tattersall, M. H., Wilcken, N., Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer, *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. p. Cd008792., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24347031>
546. Sledge, G. W., Neuberg, D., Bernardo, P., Ingle, J. N., Martino, S., Rowinsky, E. K., et.al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line

- chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193), *J Clin Oncol*, 2003. 21(4): p. 588-92., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586793>
547. Miller, K., Wang, M., Gralow, J., Dickler, M., Cobleigh, M., Perez, E. A., et.al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer, *N Engl J Med*, 2007. 357(26): p. 2666-76., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18160686>
548. Gray, R., Bhattacharya, S., Bowden, C., Miller, K., Comis, R. L., Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer, *J Clin Oncol*, 2009. 27(30): p. 4966-72., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720913>
549. Robert, Nicholas J, Diéras, Véronique, Glaspy, John, Brufsky, Adam M, Bondarenko, Igor, Lipatov, Oleg N, et.al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer, *Journal of Clinical Oncology*, 2011. 29(10): p. 1252-1260., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21383283/>
550. Welt, A., Marschner, N., Lerchenmueller, C., Decker, T., Steffens, C. C., Koehler, A., et.al. Capecitabine and bevacizumab with or without vinorelbine in first-line treatment of HER2/neu-negative metastatic or locally advanced breast cancer: final efficacy and safety data of the randomised, open-label superiority phase 3 CARIN trial, *Breast Cancer Res Treat*, 2016. 156(1): p. 97-107., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26927446>
551. Lang, I., Brodowicz, T., Ryvo, L., Kahan, Z., Greil, R., Beslija, S., et.al. Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: interim efficacy results of the randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 TURANDOT trial, *Lancet Oncol*, 2013. 14(2): p. 125-33., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23312888>
552. Zielinski, C., Lang, I., Inbar, M., Kahan, Z., Greil, R., Beslija, S., et.al. Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer (TURANDOT): primary endpoint results of a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial, *Lancet Oncol*, 2016. 17(9): p. 1230-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27501767/>
553. Vogelbaum, MA, Brown, PD, Messersmith, H, Brastianos, PK, Burri, S, Cahill, D, et.al. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline., *J Clin Oncol*, 2022. 40 (5)(5): p. 492-516., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34932393/>
554. Méndez Romero, A, Schillemans, W, van Os, R, Koppe, F, Haasbeek, CJ, Hendriksen, EM, et.al. The Dutch-Belgian Registry of Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases: Clinical Outcomes of 515 Patients and 668 Metastases., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021. 109 (5)(5): p. 1377-1386., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33451857/>
555. Stera, S, Miebach, G, Buergy, D, Dreher, C, Lohr, F, Wurster, S, et.al. Liver SBRT with active motion-compensation results in excellent local control for liver oligometastases: An outcome analysis of a pooled multi-platform patient cohort., *Radiother Oncol*, 2021. 158 (): p. 230-236., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33667585/>
556. Scorsetti, M, Comito, T, Clerici, E, Franzese, C, Tozzi, A, Iftode, C, et.al. Phase II trial on SBRT for unresectable liver metastases: long-term outcome and prognostic factors of survival after 5 years of follow-up., *Radiat Oncol*, 2018. 13 (1)(1): p. 234., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30477560/>
557. Wieners, G, Mohnike, K, Peters, N, Bischoff, J, Kleine-Tebbe, A, Seidensticker, R, et.al. Treatment of hepatic metastases of breast cancer with CT-guided interstitial brachytherapy - a phase II-study., *Radiother Oncol*, 2011. 100 (2)(2): p. 314-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21497930/>

558. Onal, C, Guler, OC, Yildirim, BA, Treatment outcomes of breast cancer liver metastasis treated with stereotactic body radiotherapy., *Breast*, 2018. 42 (0): p. 150-156., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30296648/>
559. Scorsetti, M, Franceschini, D, De Rose, F, Comito, T, Franzese, C, Masci, G, et.al. The role of SBRT in oligometastatic patients with liver metastases from breast cancer., *Rep Pract Oncol Radiother*, 2017. 22 (2)(2): p. 163-169., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28490988/>
560. Andratschke, N, Alheid, H, Allgäuer, M, Becker, G, Blanck, O, Boda-Heggemann, J, et.al. The SBRT database initiative of the German Society for Radiation Oncology (DEGRO): patterns of care and outcome analysis of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for liver oligometastases in 474 patients with 623 metastases., *BMC Cancer*, 2018. 18 (1)(1): p. 283., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29534687/>
561. Franceschini, D, Comito, T, Di Gallo, A, Vernier, V, Marzo, MA, Di Cristina, L, et.al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Lung and Liver Oligometastases from Breast Cancer: Toxicity Data of a Prospective Non-Randomized Phase II Trial., *Curr Oncol*, 2022. 29 (10)(10): p. 7858-7867., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36290898/>
562. Viani, GA, Gouveia, AG, Louie, AV, Korzeniowski, M, Pavoni, JF, Hamamura, AC, et.al. Stereotactic body radiotherapy to treat breast cancer oligometastases: A systematic review with meta-analysis., *Radiother Oncol*, 2021. 164 (0): p. 245-250., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34624408/>
563. Milano, MT, Katz, AW, Zhang, H, Huggins, CF, Aujla, KS, Okunieff, P, Oligometastatic breast cancer treated with hypofractionated stereotactic radiotherapy: Some patients survive longer than a decade., *Radiother Oncol*, 2019. 131 (0): p. 45-51., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30773186/>
564. Trovo, M, Furlan, C, Polesel, J, Fiorica, F, Arcangeli, S, Gaj-Levra, N, et.al. Radical radiation therapy for oligometastatic breast cancer: Results of a prospective phase II trial., *Radiother Oncol*, 2018. 126 (1)(1): p. 177-180., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28943046/>
565. Franceschini, D, Franzese, C, Comito, T, Ilieva, MB, Spoto, R, Marzo, AM, et.al. Definitive results of a prospective non-randomized phase 2 study on stereotactic body radiation therapy (sbirt) for medically inoperable lung and liver oligometastases from breast cancer., *Radiother Oncol*, 2024. 195 (0): p. 110240., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38522597/>
566. Clive, A. O., Jones, H. E., Bhatnagar, R., Preston, N. J., Maskell, N., Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis, *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. p. Cd010529., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27155783>
567. Rapp, M, Schipmann, S, Hoffmann, K, Wiewrodt, R, Steiger, HJ, Kamp, M, et.al. Impact of distress screening algorithm for psycho-oncological needs in neurosurgical patients., *Oncotarget*, 2018. 9 (60)(60): p. 31650-31663., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30167085/>
568. Friedrich, M, Nowe, E, Hofmeister, D, Kuhnt, S, Leuteritz, K, Sender, A, et.al. Psychometric properties of the fatigue questionnaire EORTC QLQ-FA12 and proposal of a cut-off value for young adults with cancer., *Health Qual Life Outcomes*, 2018. 16 (1)(1): p. 125., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29903021/>
569. Klingenstein, A, Samel, C, Garip-Kuebler, A, Miller, C, Liegl, RG, Priglinger, SG, et.al. The national comprehensive cancer network distress thermometer as a screening tool for the evaluation of quality of life in uveal melanoma patients., *Acta Ophthalmol*, 2020. 98 (3)(3): p. e381-e387., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31654488/>
570. Tilkorn, M, Mawick, R, Sommerfeld, S, Strittmatter, G, [Quality of life of patients with malignant facial and skin tumors--development of a questionnaire and initial findings of a study]., *Rehabilitation (Stuttg)*, 1990. 29 (2)(2): p. 134-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2367741/>

571. Erim, Y, Beckmann, M, Gerlach, G, Kümmel, S, Oberhoff, C, Senf, W, et.al. [Screening for distress in women with breast cancer diagnosed for the first time: employment of HADS-D and PO-Bado]., Z Psychosom Med Psychother, 2009. 55 (3)(3): p. 248-62., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19886593/>
572. Book, K, Marten-Mittag, B, Henrich, G, Dinkel, A, Scheddel, P, Sehlen, S, et.al. Distress screening in oncology-evaluation of the Questionnaire on Distress in Cancer Patients-short form (QSC-R10) in a German sample., Psychooncology, 2011. 20 (3)(3): p. 287-93., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20669340/>
573. Wüller, J, Küttner, S, Foldenauer, AC, Rolke, R, Pastrana, T, Accuracy of the Distress Thermometer for home care patients with palliative care needs in Germany., Palliat Support Care, 2017. 15 (3)(3): p. 288-294., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27666282/>
574. Hartung, TJ, Friedrich, M, Johansen, C, Wittchen, HU, Faller, H, Koch, U, et.al. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and the 9-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9) as screening instruments for depression in patients with cancer., Cancer, 2017. 123 (21)(21): p. 4236-4243., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28654189/>
575. Renovanz, M, Soebianto, S, Tsakmaklis, H, Keric, N, Nadji-Ohl, M, Beutel, M, et.al. Evaluation of the psychological burden during the early disease trajectory in patients with intracranial tumors by the ultra-brief Patient Health Questionnaire for Depression and Anxiety (PHQ-4)., Support Care Cancer, 2019. 27 (12)(12): p. 4469-4477., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30904948/>
576. Rumpold, G, Augustin, M, Zschocke, I, Strittmatter, G, Söllner, W, [The validity of the Hornheide questionnaire for psychosocial support in skin tumor patients: a survey in an Austrian and German outpatient population with melanoma]., Psychother Psychosom Med Psychol, 2001. 51 (1)(1): p. 25-33., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11227322/>
577. Singer, S, Kuhnt, S, Götze, H, Hauss, J, Hinz, A, Liebmann, A, et.al. Hospital anxiety and depression scale cutoff scores for cancer patients in acute care., Br J Cancer, 2009. 100 (6)(6): p. 908-12., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19240713/>
578. Esser, P, Hartung, TJ, Friedrich, M, Johansen, C, Wittchen, HU, Faller, H, et.al. The Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) and the anxiety module of the Hospital and Depression Scale (HADS-A) as screening tools for generalized anxiety disorder among cancer patients., Psychooncology, 2018. 27 (6)(6): p. 1509-1516., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29473255/>
579. Herschbach, P, Book, K, Brandl, T, Keller, M, Marten-Mittag, B, The Basic Documentation for Psycho-Oncology (PO-Bado): an expert rating scale for the psychosocial experience of cancer patients., Onkologie, 2008. 31 (11)(11): p. 591-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19145091/>
580. Herschbach P, Das subjektive Befinden von Krebskranken einheitlich beschreiben - Vorstellung der Psycho-Onkologischen Basisdokumentation (PO-Bado)Deutsches Ärzteblatt, 2004. 101: p. 799 - 802.
581. Strittmatter G, Entwicklung und klinischer Einsatz von Screening- Instrumenten zur Identifikation betreuungsbedürftiger Tumorpatienten., Lebensqualitätsforschung aus medizinpsychologischer und -soziologischer Perspektive., 2000. p. 59 - 75.
582. Strittmatter G, Indikation zur Intervention in der Psychoonkologie, in Psychosoziale Belastungen und Ermittlung der Betreuungsbedürftigkeit stationärer Hauttumorpatienten. Internationale Hochschulschriften, 1997. 228: p. 428.
583. Faller, H, Schuler, M, Richard, M, Heckl, U, Weis, J, Küffner, R, 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)(6): p. 782-93., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23319686/>

584. Sanjida, S, McPhail, SM, Shaw, J, Couper, J, Kissane, D, Price, MA, et.al. Are psychological interventions effective on anxiety in cancer patients? A systematic review and meta-analyses., *Psychooncology*, 2018. 27 (9)(9): p. 2063-2076., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29885258/>
585. Al-Sulaiman, RJ, Bener, A, Doodson, L, Bujassoum Al Bader, S, Ghuloum, S, Lemaux, A, et.al. Exploring the effectiveness of crisis counseling and psychoeducation in relation to improving mental well-being, quality of life and treatment compliance of breast cancer patients in Qatar., *Int J Womens Health*, 2018. 10 (0): p. 285-298., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29922098/>
586. Hsieh, CC, Hsiao, FH, The effects of supportive care interventions on depressive symptoms among patients with lung cancer: A metaanalysis of randomized controlled studies., *Palliat Support Care*, 2017. 15 (6)(6): p. 710-723., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28508739/>
587. Kalter, J, Verdonck-de Leeuw, IM, Sweegers, MG, Aaronson, NK, Jacobsen, PB, Newton, RU, et.al. Effects and moderators of psychosocial interventions on quality of life, and emotional and social function in patients with cancer: An individual patient data meta-analysis of 22 RCTs., *Psychooncology*, 2018. 27 (4)(4): p. 1150-1161., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29361206/>
588. Freeman, LW, White, R, Ratcliff, CG, Sutton, S, Stewart, M, Palmer, JL, et.al. A randomized trial comparing live and telemedicine deliveries of an imagery-based behavioral intervention for breast cancer survivors: reducing symptoms and barriers to care., *Psychooncology*, 2015. 24 (8)(8): p. 910-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25146413/>
589. Aminnasab, A, Mohammadi, S, Zareinezhad, M, Chatrouz, T, Mirghafari, SB, Rahmani, S, Effectiveness of Solution-Focused Brief Therapy (SFBT) on Depression and Perceived Stress in Patients with Breast Cancer., *Tanaffos*, 2018. 17 (4)(4): p. 272-279., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31143218/>
590. Arving, C, Assmus, J, Thormodsen, I, Berntsen, S, Nordin, K, Early rehabilitation of cancer patients- An individual randomized stepped-care stress-management intervention., *Psychooncology*, 2019. 28 (2)(2): p. 301-308., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30408282/>
591. Aubin, S, Rosberger, Z, Hafez, N, Noory, MR, Perez, S, Lehmann, S, et.al. Cancer!? I Don't Have Time for That: Impact of a Psychosocial Intervention for Young Adults with Cancer., *J Adolesc Young Adult Oncol*, 2019. 8 (2)(2): p. 172-189., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30484730/>
592. Bao, H, Chen, Y, Li, M, Pan, L, Zheng, X, Intensive patient's care program reduces anxiety and depression as well as improves overall survival in , *Transl Cancer Res*, 2019. 8 (1)(1): p. 212-227., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35116750/>
593. Conley, CC, Andersen, BL, Lemons to lemonade: Effects of a biobehavioral intervention for cancer patients on later life changes., *Health Psychol*, 2019. 38 (3)(3): p. 206-216., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30762400/>
594. Dowlatabadi, MM, Ahmadi, SM, Sorbi, MH, Beiki, O, Razavi, TK, Bidaki, R, The effectiveness of group positive psychotherapy on depression and happiness in breast cancer patients: A randomized controlled trial., *Electron Physician*, 2016. 8 (3)(3): p. 2175-80., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27123227/>
595. Esplen, MJ, Wong, J, Warner, E, Toner, B, Restoring Body Image After Cancer (ReBIC): Results of a Randomized Controlled Trial., *J Clin Oncol*, 2018. 36 (8)(8): p. 749-756., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29356610/>
596. Fernández-Rodríguez, C, González-Fernández, S, Coto-Lesmes, R, Pedrosa, I, Behavioral Activation and Acceptance and Commitment Therapy in the Treatment of Anxiety and Depression in Cancer Survivors: A Randomized Clinical Trial., *Behav Modif*, 2021. 45 (5)(5): p. 822-859., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32316765/>

597. Ho, RT, Fong, TC, Lo, PH, Ho, SM, Lee, PW, Leung, PP, et.al. Randomized controlled trial of supportive-expressive group therapy and body-mind-spirit intervention for Chinese non-metastatic breast cancer patients., *Support Care Cancer*, 2016. 24 (12)(12): p. 4929-4937., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27470259/>
598. Mohabbat-Bahar, S, Maleki-Rizi, F, Akbari, ME, Moradi-Joo, M, Effectiveness of group training based on acceptance and commitment therapy on anxiety and depression of women with breast cancer., *Iran J Cancer Prev*, 2015. 8 (2)(2): p. 71-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25960844/>
599. Naccarato, AM, Reis, LO, Ferreira, U, Denardi, F, Psychotherapy and phosphodiesterase-5 inhibitor in early rehabilitation after radical prostatectomy: a prospective randomised controlled trial., *Andrologia*, 2016. 48 (10)(10): p. 1183-1187., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27062069/>
600. Peng, W, Zhang, H, Li, Z, Responses of lung cancer survivors undergoing gamma knife surgery to supportive group psychotherapy., *Medicine (Baltimore)*, 2019. 98 (9)(9): p. e14693., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30817604/>
601. Ren, W, Qiu, H, Yang, Y, Zhu, X, Zhu, C, Mao, G, et.al. Randomized controlled trial of cognitive behavioural therapy for depressive and anxiety symptoms in Chinese women with breast cancer., *Psychiatry Res*, 2019. 271 (0): p. 52-59., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30469089/>
602. Stagl, JM, Bouchard, LC, Lechner, SC, Blomberg, BB, Gudenkauf, LM, Jutagir, DR, et.al. Long-term psychological benefits of cognitive-behavioral stress management for women with breast cancer: 11-year follow-up of a randomized controlled trial., *Cancer*, 2015. 121 (11)(11): p. 1873-81., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25809235/>
603. Tomei, C, Lebel, S, Maheu, C, Lefebvre, M, Harris, C, Examining the preliminary efficacy of an intervention for fear of cancer recurrence in female cancer survivors: a randomized controlled clinical trial pilot study., *Support Care Cancer*, 2018. 26 (8)(8): p. 2751-2762., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29500582/>
604. van der Spek, N, Vos, J, van Uden-Kraan, CF, Breitbart, W, Cuijpers, P, Holtmaat, K, et.al. Efficacy of meaning-centered group psychotherapy for cancer survivors: a randomized controlled trial., *Psychol Med*, 2017. 47 (11)(11): p. 1990-2001., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28374663/>
605. Bauereiß, N, Obermaier, S, Özunal, SE, Baumeister, H, Effects of existential interventions on spiritual, psychological, and physical well-being in adult patients with cancer: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials., *Psychooncology*, 2018. 27 (11)(11): p. 2531-2545., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29958339/>
606. Ye, M, Du, K, Zhou, J, Zhou, Q, Shou, M, Hu, B, et.al. A meta-analysis of the efficacy of cognitive behavior therapy on quality of life and psychological health of breast cancer survivors and patients., *Psychooncology*, 2018. 27 (7)(7): p. 1695-1703., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29500842/>
607. Cobeanu, O, David, D, Alleviation of Side Effects and Distress in Breast Cancer Patients by Cognitive-Behavioral Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis., *J Clin Psychol Med Settings*, 2018. 25 (4)(4): p. 335-355., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29480435/>
608. Coutiño-Escamilla, L, Piña-Pozas, M, Tobías Garcés, A, Gamboa-Loira, B, López-Carrillo, L, Non-pharmacological therapies for depressive symptoms in breast cancer patients: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials., *Breast*, 2019. 44 (0): p. 135-143., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30776733/>
609. Hall, DL, Luberto, CM, Philpotts, LL, Song, R, Park, ER, Yeh, GY, Mind-body interventions for fear of cancer recurrence: A systematic review and meta-analysis., *Psychooncology*, 2018. 27 (11)(11): p. 2546-2558., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29744965/>

610. Zhang, M, Huang, L, Feng, Z, Shao, L, Chen, L, Effects of cognitive behavioral therapy on quality of life and stress for breast cancer survivors: a meta-analysis., *Minerva Med*, 2017. 108 (1)(1): p. 84-93., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27635602/>
611. Jassim, GA, Whitford, DL, Hickey, A, Carter, B, Psychological interventions for women with non-metastatic breast cancer., *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. (5)(5): p. CD008729., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26017383/>
612. Cheung, EO, Cohn, MA, Dunn, LB, Melisko, ME, Morgan, S, Penedo, FJ, et.al. A randomized pilot trial of a positive affect skill intervention (lessons in linking affect and coping) for women with metastatic breast cancer., *Psychooncology*, 2017. 26 (12)(12): p. 2101-2108., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27862646/>
613. Desautels, C, Savard, J, Ivers, H, Savard, MH, Caplette-Gingras, A, Treatment of depressive symptoms in patients with breast cancer: A randomized controlled trial comparing cognitive therapy and bright light therapy., *Health Psychol*, 2018. 37 (1)(1): p. 1-13., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29172605/>
614. Garcia, ACM, Simão-Miranda, TP, Carvalho, AMP, Elias, PCL, Pereira, MDG, Carvalho, EC, The effect of therapeutic listening on anxiety and fear among surgical patients: randomized controlled trial., *Rev Lat Am Enfermagem*, 2018. 26 (): p. e3027., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30110103/>
615. Hazard Vallerand, A, Hasenau, SM, Robinson-Lane, SG, Templin, TN, Improving Functional Status in African Americans With Cancer Pain: A Randomized Clinical Trial., *Oncol Nurs Forum*, 2018. 45 (2)(2): p. 260-272., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29466352/>
616. Kim, YH, Choi, KS, Han, K, Kim, HW, A psychological intervention programme for patients with breast cancer under chemotherapy and at a high risk of depression: A randomised clinical trial., *J Clin Nurs*, 2018. 27 (3-4)(3-4): p. 572-581., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28557043/>
617. Olesen, ML, Duun-Henriksen, AK, Hansson, H, Ottesen, B, Andersen, KK, Zoffmann, V, A person-centered intervention targeting the psychosocial needs of gynecological cancer survivors: a randomized clinical trial., *J Cancer Surviv*, 2016. 10 (5)(5): p. 832-41., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26902366/>
618. Peoples, AR, Garland, SN, Pigeon, WR, Perlis, ML, Wolf, JR, Heffner, KL, et.al. Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia Reduces Depression in Cancer Survivors., *J Clin Sleep Med*, 2019. 15 (1)(1): p. 129-137., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30621831/>
619. Qiu, H, Ren, W, Yang, Y, Zhu, X, Mao, G, Mao, S, et.al. Effects of cognitive behavioral therapy for depression on improving insomnia and quality of life in Chinese women with breast cancer: results of a randomized, controlled, multicenter trial., *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018. 14 (): p. 2665-2673., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30349264/>
620. Richardson, AE, Tennant, G, Morton, RP, Broadbent, E, A Self-Regulatory Intervention for Patients with Head and Neck Cancer: Pilot Randomized Trial., *Ann Behav Med*, 2017. 51 (5)(5): p. 629-641., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28244003/>
621. Scarpa, M, Pinto, E, Saraceni, E, Cavallin, F, Parotto, M, Alfieri, R, et.al. Randomized clinical trial of psychological support and sleep adjuvant measures for postoperative sleep disturbance in patients undergoing oesophagectomy., *Br J Surg*, 2017. 104 (10)(10): p. 1307-1314., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28707741/>
622. Singer, S, Danker, H, Roick, J, Einenkel, J, Briest, S, Spieker, H, et.al. Effects of stepped psychooncological care on referral to psychosocial services and emotional well-being in cancer patients: A cluster-randomized phase III trial., *Psychooncology*, 2017. 26 (10)(10): p. 1675-1683., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28665542/>

623. Balck, Friedrich, Zscheschang, Anja, Zimmermann, Anja, Ordemann, Rainer, A randomized controlled trial of problem-solving training (PST) for hematopoietic stem cell transplant (HSCT) patients: Effects on anxiety, depression, distress, coping and pain Routledge, Journal of Psychosocial Oncology, 2019. 37(5): p. 541 - 556., <https://doi.org/10.1080/07347332.2019.1624673>
624. Schneider, Gudrun, Kropff, Birgit, Unrath, Michael, Floeth, Sandra, Semjonow, Axel, Doering, Stephan, Results of a psychooncological group intervention in male cancer patients aged 60 years or older/Ergebnisse einer psychoonkologischen Gruppenintervention bei männlichen Krebspatienten ab 60 Jahren--eine randomisierte kontrollierte Studie, 2016///. 62: p. 336+., <https://link.gale.com/apps/doc/A571836404/AONE?u=anon~f3f6b20c&sid=google-Scholar&xid=7fffd946>
625. Mani A, Khabir L, Mosalaei A, The Effectiveness of Group Acceptance and Commitment Psychotherapy on Psychological Well-being of Breast Cancer Patients in Shiraz, Iran., 2019. 10: p. 231 - 238.
626. Moschetti, I, Cinquini, M, Lambertini, M, Levaggi, A, Liberati, A, Follow-up strategies for women treated for early breast cancer., Cochrane Database Syst Rev, 2016. 2016 (5)(5): p. CD001768., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27230946/>
627. Riebe, E., Gunther, K., Schulz, K., Kohler, G., Schimming, A., Schwesinger, G., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17610177>
628. Wojcinski, S., Farrokh, A., Hille, U., Hirschauer, E., Schmidt, W., Hillemanns, P., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21208726>
629. Armer, J., Fu, M. R., Wainstock, J. M., Zagar, E., Jacobs, L. K., Lymphedema following breast cancer treatment, including sentinel lymph node biopsy, Lymphology, 2004. 37(2): p. 73-91., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15328760>
630. Bani, H. A., Fasching, P. A., Lux, M. M., Rauh, C., Willner, M., Eder, I., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17331692>
631. Francis, W. P., Abghari, P., Du, W., Rymal, C., Suna, M., Kosir, M. A., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17071198>
632. Golshan, M., Martin, W. J., Dowlatshahi, K., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12678476>
633. Hamner, J. B., Fleming, M. D., Lymphedema therapy reduces the volume of edema and pain in patients with breast cancer, Ann Surg Oncol, 2007. 14(6): p. 1904-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17342565>
634. Harris, S. R., Hugi, M. R., Olivetto, I. A., Levine, M., Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 11. Lymphedema, Cmaj, 2001. 164(2): p. 191-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11332311>
635. Hayes, S., Cornish, B., Newman, B., Comparison of methods to diagnose lymphoedema among breast cancer survivors: 6-month follow-up, Breast Cancer Res Treat, 2005. 89(3): p. 221-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15754119>

636. Moseley, A. L., Carati, C. J., Piller, N. B., A systematic review of common conservative therapies for arm lymphoedema secondary to breast cancer treatment, *Ann Oncol*, 2007. 18(4): p. 639-46., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17018707>
637. Sanjuan, A., Vidal-Sicart, S., Zanon, G., Pahisa, J., Velasco, M., Fernandez, P. L., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15791433>
638. Torrença, H., Fabry, H., van der Sijp, J. R., van Diest, P. J., Pijpers, R., Meijer, S., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15384064>
639. National Comprehensive Cancer Network, NCCN Practice Guidelines for Cancer-Related Fatigue., NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 2.2024, 2024.
640. Ribeiro, IL, Moreira, RFC, Ferrari, AV, Albuquerque-Sendín, F, Camargo, PR, Salvini, TF, Effectiveness of early rehabilitation on range of motion, muscle strength and arm function after breast cancer surgery: a systematic review of randomized controlled trials., *Clin Rehabil*, 2019. 33 (12)(12): p. 1876-1886., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31480855/>
641. Redemski, T, Hamilton, DG, Schuler, S, Liang, R, Michaleff, ZA, Rehabilitation for Women Undergoing Breast Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of Early, Unrestricted Exercise Programs on Upper Limb Function., *Clin Breast Cancer*, 2022. 22 (7)(7): p. 650-665., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35902321/>
642. Forbes, J. F., Sestak, I., Howell, A., Bonanni, B., Bundred, N., Levy, C., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26686313>
643. Lambertini, M, Moore, HCF, Leonard, RCF, Loibl, S, Munster, P, Bruzzone, M, et.al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data., *J Clin Oncol*, 2018. 36 (19)(19): p. 1981-1990., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29718793/>
644. Li, ZY, Dong, YL, Cao, XZ, Ren, SS, Zhang, Z, Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian protection during breast cancer chemotherapy: a systematic review and meta-analysis., *Menopause*, 2022. 29 (9)(9): p. 1093-1100., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35917530/>
645. Lambertini, M., Boni, L., Michelotti, A., Gamucci, T., Scotto, T., Gori, S., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26720025>
646. Lambertini, M, Boni, L, Michelotti, A, Magnolfi, E, Cogoni, AA, Mosconi, AM, et.al. Long-Term Outcomes With Pharmacological Ovarian Suppression During Chemotherapy in Premenopausal Early Breast Cancer Patients., *J Natl Cancer Inst*, 2022. 114 (3)(3): p. 400-408., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34850043/>
647. Lambertini, M, Blondeaux, E, Bruzzone, M, Perachino, M, Anderson, RA, de Azambuja, E, et.al. Pregnancy After Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis., *J Clin Oncol*, 2021. 39 (29)(29): p. 3293-3305., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34197218/>

648. D'Ambrosio, V, Vena, F, Di Mascio, D, Faralli, I, Musacchio, L, Boccherini, C, et.al. Obstetrical outcomes in women with history of breast cancer: a systematic review and meta-analysis., *Breast Cancer Res Treat*, 2019. 178 (3)(3): p. 485-492., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31451975/>
649. Lambertini, M, Kroman, N, Ameye, L, Cordoba, O, Pinto, A, Benedetti, G, et.al. Long-term Safety of Pregnancy Following Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status., *J Natl Cancer Inst*, 2018. 110 (4)(4): p. 426-429., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29087485/>
650. Rodgers, RJ, Reid, GD, Koch, J, Deans, R, Ledger, WL, Friedlander, M, et.al. The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with early breast cancer: a systematic review., *Hum Reprod*, 2017. 32 (5)(5): p. 1033-1045., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28333356/>
651. Ortmann, O, Schüler-Toprak, S, Kast, K, The risk of endocrine interventions in carriers of a genetic predisposition for breast and gynecologic cancers: recommendations of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer., *J Cancer Res Clin Oncol*, 2024. 150 (9)(9): p. 417., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39259360/>
652. Luke, B., Brown, M. B., Missmer, S. A., Spector, L. G., Leach, R. E., Williams, M., et.al. Assisted reproductive technology use and outcomes among women with a history of cancer, *Hum Reprod*, 2016. 31(1): p. 183-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26577302>
653. Loibl, S., Han, S. N., von Minckwitz, G., Bontenbal, M., Ring, A., Giermek, J., et.al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study, *Lancet Oncol*, 2012. 13(9): p. 887-96., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22902483>
654. Loibl, S., Schmidt, A., Gentilini, O., Kaufman, B., Kuhl, C., Denkert, C., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26247818>
655. NTP Monograph: Developmental Effects and Pregnancy Outcomes Associated With Cancer Chemotherapy Use During Pregnancy, *NTP Monogr*, 2013. p. i-214., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24736875>
656. Metcalfe, A, Cairncross, ZF, McMorris, CA, Friedenreich, CM, Nelson, G, Bhatti, P, et.al. Cancer chemotherapy in pregnancy and adverse pediatric outcomes: a population-based cohort study., *J Natl Cancer Inst*, 2024. (.), <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39475425/>
657. Xia, LY, Hu, QL, Zhou, Q, Use of trastuzumab in treating breast cancer during pregnancy: a systematic review and meta-analysis., *BMC Womens Health*, 2021. 21 (1)(1): p. 169., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33882925/>
658. Andrikopoulou, A, Apostolidou, K, Chatzinikolaou, S, Bletsas, G, Zografos, E, Dimopoulos, MA, et.al. Trastuzumab administration during pregnancy: an update., *BMC Cancer*, 2021. 21 (1)(1): p. 463., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33902516/>
659. Schuurman, TN, Witteveen, PO, van der Wall, E, Passier, JLM, Huitema, ADR, Amant, F, et.al. Tamoxifen and pregnancy: an absolute contraindication?, *Breast Cancer Res Treat*, 2019. 175 (1)(1): p. 17-25., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30707336/>
660. Kalsi, T., Babic-Illman, G., Ross, P. J., Maisey, N. R., Hughes, S., Fields, P., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25871332>
661. Hall, D. E., Arya, S., Schmid, K. K., Carlson, M. A., Lavedan, P., Bailey, T. L., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27902826>

662. Le Saux, O., Ripamonti, B., Bruyas, A., Bonin, O., Freyer, G., Bonnefoy, M., et.al. Optimal management of breast cancer in the elderly patient: current perspectives, Clin Interv Aging, 2015. 10: p. 157-74., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25609933>
663. Decoster, L., Van Puyvelde, K., Mohile, S., Wedding, U., Basso, U., Colloca, G., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24936581>
664. Dale, W, Klepin, HD, Williams, GR, Alibhai, SMH, Bergerot, C, Brintzenhofesoc, K, et.al. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Systemic Cancer Therapy: ASCO Guideline Update., J Clin Oncol, 2023. 41 (26)(26): p. 4293-4312., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37459573/>
665. Dotan, E, Walter, LC, Browner, IS, Clifton, K, Cohen, HJ, Extermann, M, et.al. NCCN Guidelines® Insights: Older Adult Oncology, Version 1.2021., J Natl Compr Canc Netw, 2021. 19 (9)(9): p. 1006-1019., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34551388/>
666. Onkologie, Leitlinienprogramm, S3-Leitlinie Umfassendes Geriatrisches Assessment (Comprehensive Geriatric Assessment CGA) bei hospitalisierten Patientinnen und PatientenAWMF, 2024. Registernummer 084 - 003:
667. Disalvo, D, Moth, E, Soo, WK, Garcia, MV, Blinman, P, Steer, C, et.al. The effect of comprehensive geriatric assessment on care received, treatment completion, toxicity, cancer-related and geriatric assessment outcomes, and quality of life for older adults receiving systemic anti-cancer treatment: A systematic review., J Geriatr Oncol, 2023. 14 (8)(8): p. 101585., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37573197/>
668. Hamaker, ME, Vos, AG, Smorenburg, CH, de Rooij, SE, van Munster, BC, The value of geriatric assessments in predicting treatment tolerance and all-cause mortality in older patients with cancer., Oncologist, 2012. 17 (11)(11): p. 1439-49., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22941970/>
669. Chuang, MH, Chen, JY, Tsai, WW, Lee, CW, Lee, MC, Tseng, WH, et.al. Impact of comprehensive geriatric assessment on the risk of adverse events in the older patients receiving anti-cancer therapy: a systematic review and meta-analysis., Age Ageing, 2022. 51 (7)(7):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35776674/>
670. Morgan, Jenna, Wyld, Lynda, Collins Karen, A., Reed Malcolm, W., Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus), Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014., <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004272.pub3/abstract>
671. Biganzoli, L., Wildiers, H., Oakman, C., Marotti, L., Loibl, S., Kunkler, I., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22469125>
672. Christiansen, P., Bjerre, K., Ejlersen, B., Jensen, M. B., Rasmussen, B. B., Laenkholm, A. V., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21881042>
673. Lange, M., Heutte, N., Rigal, O., Noal, S., Kurtz, J. E., Levy, C., et.al. Decline in Cognitive Function in Older Adults With Early-Stage Breast Cancer After Adjuvant Treatment, Oncologist, 2016., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27473044>
674. Ono, M., Ogilvie, J. M., Wilson, J. S., Green, H. J., Chambers, S. K., Ownsworth, T., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25806355>
675. Jones, S., Holmes, F. A., O'Shaughnessy, J., Blum, J. L., Vukelja, S. J., McIntyre, K. J., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19204201>
676. Perrone, F., Nuzzo, F., Di Rella, F., Gravina, A., Iodice, G., Labonia, V., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25488686>
677. Biganzoli, L., Aapro, M., Loibl, S., Wildiers, H., Brain, E., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26827689>
678. Muss, H. B., Berry, D. A., Cirincione, C. T., Theodoulou, M., Mauer, A. M., Kornblith, A. B., et.al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer, *N Engl J Med*, 2009. 360(20): p. 2055-65., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19439741>
679. Freyer, G., Campone, M., Peron, J., Facchini, T., Terret, C., Berdah, J. F., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21565521>
680. Loibl, S., von Minckwitz, G., Harbeck, N., Janni, W., Elling, D., Kaufmann, M., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18796139>
681. Swain, S. M., Whaley, F. S., Ewer, M. S., Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials, *Cancer*, 2003. 97(11): p. 2869-79., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12767102>
682. Freedman, R. A., Seisler, D. K., Foster, J. C., Sloan, J. A., Lafky, J. M., Kimmick, G. G., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27866278>
683. Pinder, M. C., Duan, Z., Goodwin, J. S., Hortobagyi, G. N., Giordano, S. H., Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer, *J Clin Oncol*, 2007. 25(25): p. 3808-15., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664460>
684. Fledderus, AC, Gout, HA, Ogilvie, AC, van Loenen, DKG, Breast malignancy in female-to-male transsexuals: systematic review, case report, and recommendations for screening., *Breast*, 2020. 53 (): p. 92-100., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32679529/>
685. Stone, JP, Hartley, RL, Temple-Oberle, C, Breast cancer in transgender patients: A systematic review. Part 2: Female to Male., *Eur J Surg Oncol*, 2018. 44 (10)(10): p. 1463-1468., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30037639/>
686. Joint, R, Chen, ZE, Cameron, S, Breast and reproductive cancers in the transgender population: a systematic review., *BJOG*, 2018. 125 (12)(12): p. 1505-1512., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29706033/>

687. Grigor, EJM, Stein, MJ, Arnaout, A, Ghaedi, B, Cormier, N, Ramsay, T, et.al. The effect of immediate breast reconstruction on adjuvant therapy delay, locoregional recurrence, and disease-free survival., *Breast J*, 2021. 27 (12)(12): p. 857-862., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34651372/>
688. Ho, D, Chan, E, Izwan, S, Ng, J, Teng, R, Swindon, D, et.al. Uptake of breast reconstruction following mastectomy: a Gold Coast experience., *ANZ J Surg*, 2022. 92 (11)(11): p. 3011-3016., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35426189/>
689. Nickel, KB, Myckatyn, TM, Lee, CN, Fraser, VJ, Olsen, MA, Individualized Risk Prediction Tool for Serious Wound Complications After Mastectomy With and Without Immediate Reconstruction., *Ann Surg Oncol*, 2022. 29 (12)(12): p. 7751-7764., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35831524/>
690. Shen, Z, Sun, J, Yu, Y, Chiu, C, Zhang, Z, Zhang, Y, et.al. Oncological safety and complication risks of mastectomy with or without breast reconstruction: A Bayesian analysis., *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2021. 74 (2)(2): p. 290-299., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33093010/>
691. Afshar-Bakshloo, M, Albers, S, Richter, C, Berninger, O, Blohmer, JU, Roehle, R, et.al. How breast cancer therapies impact body image - real-world data from a prospective cohort study collecting patient-reported outcomes., *BMC Cancer*, 2023. 23 (1)(1): p. 705., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37507687/>
692. Taqi, K, Pao, JS, Chen, L, Ma, C, Zhang, M, McKevitt, E, et.al. Immediate breast reconstruction in locally advanced breast cancer: is it safe?, *Breast Cancer Res Treat*, 2021. 190 (2)(2): p. 175-182., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34467443/>
693. Simon, P, Barrou, J, Cohen, M, Rua, S, Lambaudie, E, Houvenaeghel, G, Types of Mastectomies and Immediate Reconstructions for Ipsilateral Breast Local Recurrences., *Front Oncol*, 2020. 10 (): p. 567298., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33363007/>
694. Delenne, S, Philip, CA, Guimont, I, Bienstman, J, Mojallal, AA, Cortet, M, Mastectomies for breast cancer: Comparison between peri-operative morbidity after simple mastectomy or after immediate breast reconstruction in a unicentric serie of 210 patients., *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2024. 53 (1)(1): p. 102695., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37995939/>
695. Browne, JP, Jeevan, R, Gulliver-Clarke, C, Pereira, J, Caddy, CM, van der Meulen, JHP, The association between complications and quality of life after mastectomy and breast reconstruction for breast cancer., *Cancer*, 2017. 123 (18)(18): p. 3460-3467., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28513834/>
696. Eriksen, C, Frisell, J, Wickman, M, Lidbrink, E, Krawiec, K, Sandelin, K, Immediate reconstruction with implants in women with invasive breast cancer does not affect oncological safety in a matched cohort study., *Breast Cancer Res Treat*, 2011. 127 (2)(2): p. 439-46., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21409394/>
697. Ryu, JM, Paik, HJ, Park, S, Yi, HW, Nam, SJ, Kim, SW, et.al. Oncologic Outcomes after Immediate Breast Reconstruction Following Total Mastectomy in Patients with Breast Cancer: A Matched Case-Control Study., *J Breast Cancer*, 2017. 20 (1)(1): p. 74-81., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28382097/>
698. O'Connell, RL, Rattay, T, Dave, RV, Trickey, A, Skillman, J, Barnes, NLP, et.al. The impact of immediate breast reconstruction on the time to delivery of adjuvant therapy: the iBRA-2 study., *Br J Cancer*, 2019. 120 (9)(9): p. 883-895., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30923359/>
699. Broyles, JM, Balk, EM, Adam, GP, Cao, W, Bhuma, MR, Mehta, S, et.al. Implant-based versus Autologous Reconstruction after Mastectomy for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis., *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2022. 10 (3)(3): p. e4180., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35291333/>

700. Miseré, RM, van Kuijk, SM, Claassens, EL, Heuts, EM, Piatkowski, AA, van der Hulst, RR, Breast-related and body-related quality of life following autologous breast reconstruction is superior to implant-based breast reconstruction - A long-term follow-up study., *Breast*, 2021. 59 (0): p. 176-182., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34271290/>
701. Persichetti, P, Barone, M, Salzillo, R, Cogliandro, A, Brunetti, B, Ciarrocchi, S, et.al. Impact on Patient's Appearance Perception of Autologous and Implant Based Breast Reconstruction Following Mastectomy Using BREAST-Q., *Aesthetic Plast Surg*, 2022. 46 (3)(3): p. 1153-1163., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35229192/>
702. Sadok, N, Krabbe-Timmerman, IS, Buisman, NH, van Aalst, VC, de Bock, GH, Werker, PMN, Short-Term Quality of Life after Autologous Compared with Alloplastic Breast Reconstruction: A Prospective Study., *Plast Reconstr Surg*, 2023. 152 (4S)(4S): p. 55S-68S., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37036311/>
703. von Glinski, M, Holler, N, Kümmel, S, Reinisch, M, Wallner, C, Wagner, JM, et.al. Autologous vs. implant-based breast reconstruction after skin- and nipple-sparing mastectomy-A deeper insight considering surgical and patient-reported outcomes., *Front Surg*, 2022. 9 (0): p. 903734., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36132203/>
704. Cai, L, Momeni, A, The Impact of Reconstructive Modality and Postoperative Complications on Decision Regret and Patient-Reported Outcomes following Breast Reconstruction., *Aesthetic Plast Surg*, 2022. 46 (2)(2): p. 655-660., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34845512/>
705. Gao, P, Bai, P, Kong, X, Fang, Y, Gao, J, Wang, J, Patient-Reported Outcomes and Complications Following Breast Reconstruction: A Comparison Between Biological Matrix-Assisted Direct-to-Implant and Latissimus Dorsi Flap., *Front Oncol*, 2022. 12 (0): p. 766076., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35155227/>
706. Nelson, JA, Shamsunder, MG, Myers, PL, Polanco, TO, Coriddi, MR, McCarthy, CM, et.al. Matched Preliminary Analysis of Patient-Reported Outcomes following Autologous and Implant-Based Breast Reconstruction., *Ann Surg Oncol*, 2022. 29 (8)(8): p. 5266-5275., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35366702/>
707. Eltahir, Y, Werners, LLCH, Dreise, MM, Zeijlmans van Emmichoven, IA, Werker, PMN, de Bock, GH, Which breast is the best? Successful autologous or alloplastic breast reconstruction: patient-reported quality-of-life outcomes., *Plast Reconstr Surg*, 2015. 135 (1)(1): p. 43-50., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25539295/>
708. Kouwenberg, CAE, de Ligt, KM, Kranenburg, LW, Rakhorst, H, de Leeuw, D, Siesling, S, et.al. Long-Term Health-Related Quality of Life after Four Common Surgical Treatment Options for Breast Cancer and the Effect of Complications: A Retrospective Patient-Reported Survey among 1871 Patients., *Plast Reconstr Surg*, 2020. 146 (1)(1): p. 1-13., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32590633/>
709. McCarthy, CM, Mehrara, BJ, Long, T, Garcia, P, Kropf, N, Klassen, AF, et.al. Chest and upper body morbidity following immediate postmastectomy breast reconstruction., *Ann Surg Oncol*, 2014. 21 (1)(1): p. 107-12., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24201740/>
710. Brito, Íris M., Fernandes, Andreia, Andresen, Carolina, Barbosa, Rui, Ribeiro, Matilde, Valença-Filipe, Rita, Patient satisfaction with breast reconstruction: how much do timing and surgical technique matter?, 2020. 43(6): p. 809 - 818., <https://doi.org/10.1007/s00238-020-01663-7>
711. Tallroth, L, Velandar, P, Klasson, S, A short-term comparison of expander prosthesis and DIEP flap in breast reconstructions: A prospective randomized study., *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2021. 74 (6)(6): p. 1193-1202., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33436336/>

712. van der Wielen, A, Negenborn, V, Burchell, GL, Rimmelzwaal, S, Lapid, O, Driessen, C, Less is more? One-stage versus two-stage implant-based breast reconstruction: A systematic review and meta-analysis of comparative studies., *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2023. 86 (0): p. 109-127., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37716248/>
713. Aliotta, RE, Duraes, EFR, Scomacao, I, Morisada, M, Orra, S, Moreira, A, et.al. A controlled cost and outcomes analysis of acellular dermal matrix and implant-based reconstruction., *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2021. 74 (6)(6): p. 1229-1238., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33526361/>
714. Azouz, V, Lopez, S, Wagner, DS, Surgeon-Controlled Comparison of Direct-to-Implant and 2-Stage Tissue Expander-Implant Immediate Breast Reconstruction Outcomes., *Ann Plast Surg*, 2018. 80 (3)(3): p. 212-216., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28984661/>
715. Bennett, KG, Qi, J, Kim, HM, Hamill, JB, Pusic, AL, Wilkins, EG, Comparison of 2-Year Complication Rates Among Common Techniques for Postmastectomy Breast Reconstruction., *JAMA Surg*, 2018. 153 (10)(10): p. 901-908., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29926077/>
716. Caputo, GG, Vigato, E, Rampino Cordaro, E, Parodi, PC, Governa, M, Comparative study of patient outcomes between direct to implant and two-stage implant-based breast reconstruction after mastectomy., *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2021. 74 (10)(10): p. 2573-2579., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33947651/>
717. Casella, D, Di Taranto, G, Onesti, MG, Greco, M, Ribuffo, D, A retrospective comparative analysis of risk factors and outcomes in direct-to-implant and two-stages prepectoral breast reconstruction: BMI and radiotherapy as new selection criteria of patients., *Eur J Surg Oncol*, 2019. 45 (8)(8): p. 1357-1363., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30827802/>
718. Damen, TH, Wei, W, Mureau, MA, Tjong-Joe-Wai, R, Hofer, SO, Essink-Bot, ML, et.al. Medium-term cost analysis of breast reconstructions in a single Dutch centre: a comparison of implants, implants preceded by tissue expansion, LD transpositions and DIEP flaps., *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2011. 64 (8)(8): p. 1043-53., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21317054/>
719. Davila, AA, Mioton, LM, Chow, G, Wang, E, Merkow, RP, Bilimoria, KY, et.al. Immediate two-stage tissue expander breast reconstruction compared with one-stage permanent implant breast reconstruction: a multi-institutional comparison of short-term complications., *J Plast Surg Hand Surg*, 2013. 47 (5)(5): p. 344-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23547540/>
720. Dikmans, RE, Negenborn, VL, Bouman, MB, Winters, HA, Twisk, JW, Ruhé, PQ, et.al. Two-stage implant-based breast reconstruction compared with immediate one-stage implant-based breast reconstruction augmented with an acellular dermal matrix: an open-label, phase 4, multicentre, randomised, controlled trial., *Lancet Oncol*, 2017. 18 (2)(2): p. 251-258., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28012977/>
721. Dimovska, EOF, Chen, C, Chou, HH, Lin, YL, Cheng, MH, Outcomes and quality of life in immediate one-stage versus two-stage breast reconstructions without an acellular dermal matrix: 17- years of experience., *J Surg Oncol*, 2021. 124 (4)(4): p. 510-520., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34133023/>
722. Gao, P, Bai, P, Ren, Y, Kong, X, Wang, Z, Fang, Y, et.al. Biological Matrix-Assisted One-Stage Implant-Based Breast Reconstruction Versus Two-Stage Implant-Based Breast Reconstruction: Patient-Reported Outcomes and Complications., *Aesthetic Plast Surg*, 2021. 45 (6)(6): p. 2581-2590., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34350500/>
723. Hangge, PT, Jogerst, K, Mohsen, A, Kosiorek, H, Cronin, PA, Stucky, CH, et.al. Making an informed choice: Which breast reconstruction type has the lowest complication rate?, *Am J Surg*, 2019. 218 (6)(6): p. 1040-1045., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31606126/>

724. Hillberg, NS, Ferdinandus, PI, Dikmans, REG, Winkens, B, Hommes, J, van der Hulst, RRWJ, Is single-stage implant-based breast reconstruction (SSBR) with an acellular matrix safe?: Strattice™ or Meso Biomatrix® in SSBR., *Eur J Plast Surg*, 2018. 41 (4)(4): p. 429-438., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30100676/>
725. Hwang, YJ, Lee, HC, Park, SH, Yoon, ES, A Comparative Study of Breast Sensibility and Patient Satisfaction After Breast Reconstruction: Autologous, 2-Stage Implant-Based, and Prepectoral Direct-to-Implant Reconstruction., *Ann Plast Surg*, 2022. 88 (3)(3): p. 262-270., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35130204/>
726. Innocenti, A, Melita, D, Affortunati, M, Susini, T, Innocenti, M, Immediate-implant-based-breast-reconstruction with two-stage expander-implant reconstruction versus one-stage-reconstruction with acellular dermal matrix: analysis of patients' satisfaction., *Acta Biomed*, 2021. 92 (3)(3): p. e2021228., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34212931/>
727. Meshulam-Derazon, S, Shay, T, Lewis, S, Adler, N, Immediate Breast Reconstruction: Comparative Outcome Study of One-Stage Direct-to-Implant and Two-Stage/Tissue Expander Techniques., *Isr Med Assoc J*, 2018. 20 (6)(6): p. 340-344., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29911752/>
728. Negenborn, VL, Young-Afat, DA, Dikmans, REG, Smit, JM, Winters, HAH, Don Griot, JPW, et.al. Quality of life and patient satisfaction after one-stage implant-based breast reconstruction with an acellular dermal matrix versus two-stage breast reconstruction (BRIOS): primary outcome of a randomised, controlled trial., *Lancet Oncol*, 2018. 19 (9)(9): p. 1205-1214., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30104147/>
729. Negenborn, VL, Smit, JM, Dikmans, REG, Winters, HAH, Twisk, JWR, Ruhé, PQ, et.al. Short-term cost-effectiveness of one-stage implant-based breast reconstruction with an acellular dermal matrix versus two-stage expander-implant reconstruction from a multicentre randomized clinical trial., *Br J Surg*, 2019. 106 (5)(5): p. 586-595., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30835827/>
730. Riggio, E, Alfieri, S, Toffoli, E, Borreani, C, A descriptive comparison of satisfaction and well-being between expander-based and direct-to-implant breast reconstruction after Nipple-Sparing Mastectomy., *Aesthetic Plast Surg*, 2023. 47 (1)(1): p. 30-39., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36018329/>
731. Roostaeian, J, Sanchez, I, Vardanian, A, Herrera, F, Galanis, C, Da Lio, A, et.al. Comparison of immediate implant placement versus the staged tissue expander technique in breast reconstruction., *Plast Reconstr Surg*, 2012. 129 (6)(6): p. 909e-918e., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22634689/>
732. Sgarzani, R, Pasquali, S, Buggi, F, Tognali, D, Marongiu, F, Mingozi, M, et.al. Sub-muscular Reconstruction after NAC Sparing Mastectomy: Direct to Implant Breast Reconstruction with Human ADM Versus Tissue Expander., *Aesthetic Plast Surg*, 2021. 45 (2)(2): p. 413-420., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33078212/>
733. Susarla, SM, Ganske, I, Helliwell, L, Morris, D, Eriksson, E, Chun, YS, Comparison of clinical outcomes and patient satisfaction in immediate single-stage versus two-stage implant-based breast reconstruction., *Plast Reconstr Surg*, 2015. 135 (1)(1): p. 1e-8e., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25539329/>
734. Theunissen, CIJM, Brohet, RM, Hu, Y, van Uchelen, JH, Mensen, JHC, van Rijssen, AL, Risk of breast implant removal after one- versus two-stage breast reconstructive surgery., *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2022. 75 (5)(5): p. 1610-1616., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34975002/>
735. Innocenti, Alessandro, Melita, Dario, Two-stage expander/implant breast reconstruction versus prepectoral breast reconstruction with acellular dermal matrix: a cost analysis, 2022. 45(4): p. 601 - 615., <https://doi.org/10.1007/s00238-021-01829-x>

736. Han, HH, Kim, HB, Kim, EK, Eom, JS, Direct-to-Implant as a Frontline Option for Immediate Breast Reconstruction: A Comparative Study With 2-Stage Reconstruction., *Ann Plast Surg*, 2018. 81 (3)(3): p. 274-279., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29916885/>
737. Du, F, Liu, R, Zhang, H, Xiao, Y, Long, X, Post-mastectomy adjuvant radiotherapy for direct-to-implant and two-stage implant-based breast reconstruction: A meta-analysis., *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2022. 75 (9)(9): p. 3030-3040., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35961927/>
738. Allué Cabañuz, M, Arribas Del Amo, MD, Navarro Barlés, A, Guemes Sanchez, AT, Influence of radiotherapy on immediate breast reconstruction after skin-sparing mastectomy. Before or after: Does it matter?, *Cir Esp (Engl Ed)*, 2019. 97 (3)(3): p. 156-161., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30545644/>
739. Apte, A, Walsh, M, Balaji, P, Khor, B, Chandrasekharan, S, Chakravorty, A, Single stage immediate breast reconstruction with acellular dermal matrix and implant: Defining the risks and outcomes of post-mastectomy radiotherapy., *Surgeon*, 2020. 18 (4)(4): p. 202-207., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31636037/>
740. Cordeiro, PG, Albornoz, CR, McCormick, B, Hudis, CA, Hu, Q, Heerdt, A, et.al. What Is the Optimum Timing of Postmastectomy Radiotherapy in Two-Stage Prosthetic Reconstruction: Radiation to the Tissue Expander or Permanent Implant?, *Plast Reconstr Surg*, 2015. 135 (6)(6): p. 1509-1517., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25742523/>
741. Hamann, M, Brunnbauer, M, Scheithauer, H, Hamann, U, Braun, M, Pölcher, M, Quality of life in breast cancer patients and surgical results of immediate tissue expander/implant-based breast reconstruction after mastectomy., *Arch Gynecol Obstet*, 2019. 300 (2)(2): p. 409-420., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31144025/>
742. Hille-Betz, U, Kniebusch, N, Wojcinski, S, Henseler, H, Heyl, V, Ohlinger, R, et.al. Breast reconstruction and revision surgery for implant-associated breast deformities using porcine acellular dermal matrix: a multicenter study of 156 cases., *Ann Surg Oncol*, 2015. 22 (4)(4): p. 1146-52., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25300607/>
743. Korwar, V, Skillman, J, Matey, P, Skin reducing mastectomy and immediate reconstruction: the effect of radiotherapy on complications and patient reported outcomes., *Eur J Surg Oncol*, 2014. 40 (4)(4): p. 442-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24512987/>
744. Loreti, A, Siri, G, De Carli, M, Fanelli, B, Arelli, F, Spallone, D, et.al. Immediate Breast Reconstruction after mastectomy with polyurethane implants versus textured implants: A retrospective study with focus on capsular contracture., *Breast*, 2020. 54 (0): p. 127-132., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010626/>
745. Masià, J, The largest multicentre data collection on prepectoral breast reconstruction: The iBAG study., *J Surg Oncol*, 2020. 122 (5)(5): p. 848-860., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32786089/>
746. Naoum, GE, Salama, L, Niemierko, A, Vieira, BL, Belkacemi, Y, Colwell, AS, et.al. Single Stage Direct-to-Implant Breast Reconstruction Has Lower Complication Rates Than Tissue Expander and Implant and Comparable Rates to Autologous Reconstruction in Patients Receiving Postmastectomy Radiation., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020. 106 (3)(3): p. 514-524., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31756414/>
747. Riggio, E, Toffoli, E, Tartaglione, C, Marano, G, Biganzoli, E, Local safety of immediate reconstruction during primary treatment of breast cancer. Direct-to-implant versus expander-based surgery., *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2019. 72 (2)(2): p. 232-242., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30497914/>

748. Salzberg, CA, Ashikari, AY, Berry, C, Hunsicker, LM, Acellular Dermal Matrix-Assisted Direct-to-Implant Breast Reconstruction and Capsular Contracture: A 13-Year Experience., *Plast Reconstr Surg*, 2016. 138 (2)(2): p. 329-337., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27064232/>
749. Seth, AK, Silver, HR, Hirsch, EM, Kim, JY, Fine, NA, Comparison of Delayed and Immediate Tissue Expander Breast Reconstruction in the Setting of Postmastectomy Radiation Therapy., *Ann Plast Surg*, 2015. 75 (5)(5): p. 503-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25180955/>
750. Sinnott, CJ, Persing, SM, Pronovost, M, Hodyl, C, McConnell, D, Ott Young, A, Impact of Postmastectomy Radiation Therapy in Prepectoral Versus Subpectoral Implant-Based Breast Reconstruction., *Ann Surg Oncol*, 2018. 25 (10)(10): p. 2899-2908., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29978367/>
751. Spear, SL, Seruya, M, Rao, SS, Rottman, S, Stolle, E, Cohen, M, et.al. Two-stage prosthetic breast reconstruction using AlloDerm including outcomes of different timings of radiotherapy., *Plast Reconstr Surg*, 2012. 130 (1)(1): p. 1-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22743866/>
752. Tejera Hernández, AA, Vega Benítez, VM, Rocca Cardenas, JC, Ortega Pérez, N, Rodríguez Ibarria, N, Gutiérrez Giner, MI, et.al. Inverse radiotherapy planning in reconstructive surgery for breast cancer., *Int J Surg*, 2019. 63 (): p. 77-82., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30708063/>
753. Coudé Adam, H, Frisell, A, Liu, Y, Sackey, H, Oikonomou, I, Docherty Skogh, AC, et.al. Effect of radiotherapy on expanders and permanent implants in immediate breast reconstruction: long-term surgical and patient-reported outcomes in a large multicentre cohort., *Br J Surg*, 2021. 108 (12)(12): p. 1474-1482., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34694356/>
754. Bernini, M, Meattini, I, Saieva, C, Becherini, C, Salvestrini, V, Visani, L, et.al. Pre-pectoral breast reconstruction: early and long-term safety evaluation of 146 unselected cases of the early pre-pectoral era of a single-institution, including cases with previous breast irradiation and post-mastectomy radiation therapy., *Breast Cancer*, 2022. 29 (2)(2): p. 302-313., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34775540/>
755. Cagli, B, Morelli Coppola, M, Augelli, F, Segreto, F, Tenna, S, Cogliandro, A, et.al. Postmastectomy Radiation Therapy in the Setting of Two-Stage Retropectoral Implant-Based Breast Reconstruction: Should It be Delivered Before or After Implant Exchange? A Retrospective Analysis on 183 Patients., *Aesthetic Plast Surg*, 2022. 46 (6)(6): p. 2643-2654., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35854008/>
756. de Boniface, J, Coudé Adam, H, Frisell, A, Oikonomou, I, Ansarei, D, Ljung Konstantinidou, A, et.al. Long-term outcomes of implant-based immediate breast reconstruction with and without radiotherapy: a population-based study., *Br J Surg*, 2022. 109 (11)(11): p. 1107-1115., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35949111/>
757. Conte, B, Shermoen, C, Lubarsky, M, Fiser, CK, Liu, SN, Kesmodel, SB, et.al. Post-Mastectomy Implant Complications in the Hispanic Breast Cancer Patient Population., *Anticancer Res*, 2023. 43 (11)(11): p. 4953-4959., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37909997/>
758. Jeon, HB, Lee, M, Roh, TS, Jeong, J, Ahn, SG, Bae, SJ, et.al. Complications Including Capsular Contracture in Direct-to-Implant Breast Reconstruction With Textured Anatomical Versus Smooth Round Implants: A Single Center Retrospective Analysis., *J Breast Cancer*, 2023. 26 (1)(1): p. 25-34., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36852965/>
759. Kooijman, MML, Hage, JJ, Scholten, AN, Vrancken Peeters, MTFD, Woerdeman, LAE, Short-Term Surgical Complications of Skin-Sparing Mastectomy and Direct-to-Implant Immediate Breast Reconstruction in Women Concurrently Treated with Adjuvant Radiotherapy for Breast Cancer., *Arch Plast Surg*, 2022. 49 (3)(3): p. 332-338., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35832162/>

760. Lee, KT, Kim, J, Jeon, BJ, Pyon, JK, Bang, SI, Mun, GH, Longitudinal analysis of long-term outcomes of abdominal flap-based microsurgical reconstruction and two-stage prosthetic reconstruction., *Sci Rep*, 2023. 13 (1)(1): p. 4062., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36906629/>
761. Martins, LL, Barbosa, RF, Guerreiro, FC, Andresen, C, Pereira, MJ, Pinho, CJ, et.al. A Two-Year Retrospective Analysis of the Clinical Outcomes of Immediate Submuscular Breast Reconstructions With Native® Acellular Dermal Matrix., *Cureus*, 2023. 15 (7)(7): p. e41343., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37546031/>
762. Naoum, GE, Ioakeim, MI, Shui, AM, Salama, L, Colwell, A, Ho, AY, et.al. Radiation Modality (Proton/Photon), Timing, and Complication Rates in Patients With Breast Cancer Receiving 2-Stages Expander/Implant Reconstruction., *Pract Radiat Oncol*, 2022. 12 (6)(6): p. 475-486., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35989216/>
763. Nelson, JA, Cordeiro, PG, Polanco, T, Shamsunder, MG, Patel, A, Allen, RJ, et.al. Association of Radiation Timing with Long-Term Satisfaction and Health-Related Quality of Life in Prosthetic Breast Reconstruction., *Plast Reconstr Surg*, 2022. 150 (1)(1): p. 32e-41e., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35499580/>
764. Ostapenko, E, Nixdorf, L, Devyatko, Y, Exner, R, Wimmer, K, Fitzal, F, The Impact of Adjuvant Radiotherapy on Immediate Prepectoral Implant-Based Breast Reconstruction., *Aesthetic Plast Surg*, 2024. 48 (13)(13): p. 2432-2438., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37737875/>
765. Polotto, S, Pedrazzi, G, Bergamini, M, D'Abbiero, N, Cattelan, L, ADM-Assisted Direct-to-Implant Prepectoral Breast Reconstruction in Postmastectomy Radiation Therapy Setting: Long-Term Results., *Clin Breast Cancer*, 2023. 23 (7)(7): p. 704-711., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37479666/>
766. Safran, T, Al-Badarin, F, Al-Halabi, B, Viezel-Mathieu, A, Dionisopoulos, T, Aesthetic Limitations in Direct-to-Implant Prepectoral Breast Reconstruction., *Plast Reconstr Surg*, 2022. 150 (1)(1): p. 22e-31e., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35499675/>
767. Saksornchai, K, Ganoksil, P, Rongkavilit, S, Suwajo, P, Impact of radiation on immediate breast reconstruction: a retrospective single institution cohort study., *Gland Surg*, 2023. 12 (8)(8): p. 1050-1059., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37701294/>
768. Sewart, E, Turner, NL, Conroy, EJ, Cutress, RI, Skillman, J, Whisker, L, et.al. The Impact of Radiotherapy on Patient-reported Outcomes of Immediate Implant-based Breast Reconstruction With and Without Mesh., *Ann Surg*, 2022. 275 (5)(5): p. 992-1001., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32657919/>
769. Stuart, SR, Munhoz, AM, Chaves, CLG, Montag, E, Cordeiro, TCS, Fuzisaki, TT, et.al. Complications after breast reconstruction with alloplastic material in breast cancer patients submitted or not to post mastectomy radiotherapy., *Rep Pract Oncol Radiother*, 2021. 26 (5)(5): p. 730-739., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34760307/>
770. Sun, L, Zhu, W, Zhang, J, Zhong, B, Li, S, Li, H, et.al. The risk factors and the relationship between radiation dose and complications and prosthetic reconstruction failure in patients with post-mastectomy breast implant reconstruction: a retrospective cohort study., *Gland Surg*, 2022. 11 (11)(11): p. 1817-1831., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36518801/>
771. Yin, Z, Wang, H, Liu, Y, Wang, Y, Chang, EI, Yin, J, Single-Institution Algorithm for Prevention and Management of Complications in Direct-to-Implant Breast Reconstruction., *Plast Reconstr Surg*, 2022. 150 (0): p. 48S-60S., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35943963/>
772. Dave, RV, Vucicevic, A, Barrett, E, Highton, L, Johnson, R, Kirwan, CC, et.al. Risk factors for complications and implant loss after prepectoral implant-based immediate breast reconstruction:

- medium-term outcomes in a prospective cohort., Br J Surg, 2021. 108 (5)(5): p. 534-541., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34043774/>
773. Emanuele Lisa, AV, Salgarello, M, Huscher, A, Corsi, F, Piovani, D, Rubbino, F, et.al. The Effect of Adjuvant Radiotherapy on One- and Two-Stage Prosthetic Breast Reconstruction and on Autologous Reconstruction: A Multicenter Italian Study among 18 Senonetwork Breast Centres., Breast J, 2023. 2023 (): p. 6688466., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37205012/>
774. Pires, G, Marquez, JL, Memmott, S, Sudduth, JD, Moss, W, Eddington, D, et.al. Early Complications after Prepectoral Tissue Expander Placement in Breast Reconstruction with and without Acellular Dermal Matrix., Plast Reconstr Surg, 2024. 153 (6)(6): p. 1221-1229., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37285211/>
775. Lin, AM, Lorenzi, R, Van Der Hulst, JE, Liao, EC, Austen, WG, Webster, A, et.al. A Decade of Nipple-Sparing Mastectomy: Lessons Learned in 3035 Immediate Implant-Based Breast Reconstructions., Plast Reconstr Surg, 2024. 153 (2)(2): p. 277-287., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37141449/>
776. Nava, MB, Pennati, AE, Lozza, L, Spano, A, Zambetti, M, Catanuto, G, Outcome of different timings of radiotherapy in implant-based breast reconstructions., Plast Reconstr Surg, 2011. 128 (2)(2): p. 353-359., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21788827/>
777. Bargon, CA, Young-Afat, DA, Ikinici, M, Braakenburg, A, Rakhorst, HA, Mureau, MAM, et.al. Breast cancer recurrence after immediate and delayed postmastectomy breast reconstruction-A systematic review and meta-analysis., Cancer, 2022. 128 (19)(19): p. 3449-3469., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35894936/>
778. Matar, DY, Wu, M, Haug, V, Orgill, DP, Panayi, AC, Surgical complications in immediate and delayed breast reconstruction: A systematic review and meta-analysis., J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2022. 75 (11)(11): p. 4085-4095., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36202732/>
779. Barnes, LL, Patterson, A, Lem, M, Holland, MC, Lentz, R, Sbitany, H, et.al. Immediate Versus Delayed-Immediate Autologous Breast Reconstruction After Nipple-Sparing Mastectomy., Ann Plast Surg, 2023. 90 (5)(5): p. 432-436., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37146309/>, [34921369/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34921369/), [36928907/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36928907/), [35245253/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35245253/), [34270511/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34270511/), [35135030/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35135030/), [34028673/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34028673/), [36474094/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36474094/), [35796741/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35796741/)
780. Shammas, RL, Cason, RW, Sergesketter, AR, Glenner, AD, Broadwater, G, Hollins, A, et.al. A Comparison of Surgical Complications in Patients Undergoing Delayed versus Staged Tissue-Expander and Free-Flap Breast Reconstruction., Plast Reconstr Surg, 2021. 148 (3)(3): p. 501-509., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34270511/>
781. Shammas, RL, Gordee, A, Lee, HJ, Sergesketter, AR, Scales, CD, Hollenbeck, ST, et.al. Complications, Costs, and Healthcare Resource Utilization After Staged, Delayed, and Immediate Free-Flap Breast Reconstruction: A Longitudinal, Claims-Based Analysis., Ann Surg Oncol, 2023. 30 (4)(4): p. 2534-2549., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36474094/>
782. Pittelkow, E, DeBrock, W, Christopher, L, Mercho, R, Suh, LJ, Fisher, CS, et.al. Advantages of the Delayed-Immediate Microsurgical Breast Reconstruction: Extending the Choice., J Reconstr Microsurg, 2022. 38 (7)(7): p. 579-584., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35135030/>
783. Joosen, MEM, Schop, SJ, Reinhoudt, LL, van Kuijk, SMJ, Beugels, J, de Bruïne, AP, et.al. The difference in local, regional and distant breast cancer recurrence between the immediate and delayed DIEP flap procedure; a retrospective cohort study., Breast Cancer Res Treat, 2021. 188 (2)(2): p. 389-398., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34028673/>
784. Christopher, AN, Morris, MP, Broach, RB, Serletti, JM, A Comparative Analysis of Immediate and Delayed-immediate Breast Reconstruction after Postmastectomy Radiation Therapy., J Reconstr Microsurg, 2022. 38 (6)(6): p. 499-505., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34921369/>

785. Ochoa, O, Garza, R, Pisano, S, Chrysopoulou, M, Ledoux, P, Arishita, G, et.al. Prospective Longitudinal Patient-Reported Satisfaction and Health-Related Quality of Life following DIEP Flap Breast Reconstruction: Effects of Reconstruction Timing., *Plast Reconstr Surg*, 2022. 149 (5)(5): p. 848e-857e., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35245253/>
786. Marquez, JL, Sudduth, JD, Kuo, K, Patel, AA, Eddington, D, Agarwal, JP, et.al. A Comparison of Postoperative Outcomes Between Immediate, Delayed Immediate, and Delayed Autologous Free Flap Breast Reconstruction: Analysis of 2010-2020 NSQIP Data., *J Reconstr Microsurg*, 2023. 39 (8)(8): p. 664-670., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36928907/>
787. Wu Young, MY, Garza, RM, Chang, DW, "Immediate versus delayed autologous breast reconstruction in patients undergoing post-mastectomy radiation therapy: A paradigm shift", *J Surg Oncol*, 2022. 126 (6)(6): p. 949-955., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35796741/>
788. Beugels, J, Bod, L, van Kuijk, SMJ, Qiu, SS, Tuinder, SMH, Heuts, EM, et.al. Complications following immediate compared to delayed deep inferior epigastric artery perforator flap breast reconstructions., *Breast Cancer Res Treat*, 2018. 169 (2)(2): p. 349-357., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29399731/>
789. DeBono, R, Thompson, A, Stevenson, JH, Immediate versus delayed free TRAM breast reconstruction: an analysis of perioperative factors and complications., *Br J Plast Surg*, 2002. 55 (2)(2): p. 111-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11987942/>
790. Chang, EI, Chang, EI, Soto-Miranda, MA, Zhang, H, Nosrati, N, Ghali, S, et.al. Evolution of Bilateral Free Flap Breast Reconstruction over 10 Years: Optimizing Outcomes and Comparison to Unilateral Reconstruction., *Plast Reconstr Surg*, 2015. 135 (6)(6): p. 946e-953e., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26017610/>
791. Dewael, S, Vandevoort, M, Fabré, G, Nanhekhan, L, Immediate versus delayed autologous breast reconstruction: A retrospective matched cohort study of irradiated patients., *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2019. 72 (11)(11): p. 1769-1775., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31235319/>
792. Prantl, L, Moellhoff, N, von Fritschen, U, Giunta, RE, Germann, G, Kehrner, A, et.al. Immediate versus secondary DIEP flap breast reconstruction: a multicenter outcome study., *Arch Gynecol Obstet*, 2020. 302 (6)(6): p. 1451-1459., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32895743/>
793. Manyam, BV, Shah, C, Woody, NM, Reddy, CA, Weller, MA, Juloori, A, et.al. Long-Term Outcomes After Autologous or Tissue Expander/Implant-Based Breast Reconstruction and Postmastectomy Radiation for Breast Cancer., *Pract Radiat Oncol*, 2019. 9 (6)(6): p. e497-e505., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31238166/>
794. Sternberg, EG, Perdakis, G, McLaughlin, SA, Terkonda, SP, Waldorf, JC, Latissimus dorsi flap remains an excellent choice for breast reconstruction., *Ann Plast Surg*, 2006. 56 (1)(1): p. 31-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16374092/>
795. Yoon, AP, Qi, J, Brown, DL, Kim, HM, Hamill, JB, Erdmann-Sager, J, et.al. Outcomes of immediate versus delayed breast reconstruction: Results of a multicenter prospective study., *Breast*, 2018. 37 (): p. 72-79., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29102781/>
796. Maalouf, C, Bou-Merhi, J, Karam, E, Patocskai, E, Danino, AM, The impact of autologous breast reconstruction using DIEP flap on the oncologic efficacy of radiation therapy., *Ann Chir Plast Esthet*, 2017. 62 (6)(6): p. 630-636., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28760638/>
797. Tran, NV, Chang, DW, Gupta, A, Kroll, SS, Robb, GL, Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy., *Plast Reconstr Surg*, 2001. 108 (1)(1): p. 78-82., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11420508/>
798. Hsieh, WC, Tee, R, Huang, YT, Kuo, WL, Huang, JJ, Surgical and patient-reported outcomes in an Asian female population with or without adjuvant radiotherapy after immediate free perforator

- flap breast reconstruction: A retrospective review., JPRAS Open, 2023. 38 (): p. 237-248., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38021323/>
799. Jagsi, R, Momoh, AO, Qi, J, Hamill, JB, Billig, J, Kim, HM, et.al. Impact of Radiotherapy on Complications and Patient-Reported Outcomes After Breast Reconstruction., J Natl Cancer Inst, 2018. 110 (2)(2): p. 157-65., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28954300/>
800. Liew, B, Southall, C, Kanapathy, M, Nikkhah, D, Does post-mastectomy radiation therapy worsen outcomes in immediate autologous breast flap reconstruction? A systematic review and meta-analysis., J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2021. 74 (12)(12): p. 3260-3280., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34565703/>
801. Ly, CL, Khetpal, S, Heller, DR, Higgins, SA, Killelea, B, Alperovich, M, et.al. Comparing complications in irradiated and non-irradiated free-flaps in patients with bilateral immediate breast reconstruction and unilateral post-mastectomy radiotherapy., Microsurgery, 2021. 41 (7)(7): p. 615-621., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33886127/>
802. Emanuele Lisa, AV, Salgarello, M, Huscher, A, Corsi, F, Piovani, D, Rubbino, F, et.al. The Effect of Adjuvant Radiotherapy on One- and Two-Stage Prosthetic Breast Reconstruction and on Autologous Reconstruction: A Multicenter Italian Study among 18 Senonetwork Breast Centres., Breast J, 2023. 2023 (): p. 6688466., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37205012/>
803. Williams, JK, Carlson, GW, Bostwick, J, Bried, JT, Mackay, G, The effects of radiation treatment after TRAM flap breast reconstruction., Plast Reconstr Surg, 1997. 100 (5)(5): p. 1153-60., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9326776/>
804. Tran, NV, Evans, GR, Kroll, SS, Baldwin, BJ, Miller, MJ, Reece, GP, et.al. Postoperative adjuvant irradiation: effects on tranverse rectus abdominis muscle flap breast reconstruction., Plast Reconstr Surg, 2000. 106 (2)(2): p. 313-7; discussion 318-20., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10946929/>
805. Rogers, NE, Allen, RJ, Radiation effects on breast reconstruction with the deep inferior epigastric perforator flap., Plast Reconstr Surg, 2002. 109 (6)(6): p. 1919-24; discussion 1925-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11994594/>
806. Spear, SL, Ducic, I, Low, M, Cuoco, F, The effect of radiation on pedicled TRAM flap breast reconstruction: outcomes and implications., Plast Reconstr Surg, 2005. 115 (1)(1): p. 84-95., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15622237/>
807. Carlson, GW, Page, AL, Peters, K, Ashinoff, R, Schaefer, T, Losken, A, Effects of radiation therapy on pedicled transverse rectus abdominis myocutaneous flap breast reconstruction., Ann Plast Surg, 2008. 60 (5)(5): p. 568-72., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18434833/>
808. Mirzabeigi, MN, Smartt, JM, Nelson, JA, Fosnot, J, Serletti, JM, Wu, LC, An assessment of the risks and benefits of immediate autologous breast reconstruction in patients undergoing postmastectomy radiation therapy., Ann Plast Surg, 2013. 71 (2)(2): p. 149-55., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23542828/>
809. Taghizadeh, R, Moustaki, M, Harris, S, Roblin, P, Farhadi, J, Does post-mastectomy radiotherapy affect the outcome and prevalence of complications in immediate DIEP breast reconstruction? A prospective cohort study., J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2015. 68 (10)(10): p. 1379-85., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26210234/>
810. Cooke, AL, Diaz-Abele, J, Hayakawa, T, Buchel, E, Dalke, K, Lambert, P, Radiation Therapy Versus No Radiation Therapy to the Neo-breast Following Skin-Sparing Mastectomy and Immediate Autologous Free Flap Reconstruction for Breast Cancer: Patient-Reported and Surgical Outcomes at 1 Year-A Mastectomy Reconstruction Outcomes Consortium (MROC) Substudy., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017. 99 (1)(1): p. 165-172., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28816143/>

811. He, S, Yin, J, Robb, GL, Sun, J, Zhang, X, Li, H, et.al. Considering the Optimal Timing of Breast Reconstruction With Abdominal Flaps With Adjuvant Irradiation in 370 Consecutive Pedicled Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous Flap and Free Deep Inferior Epigastric Perforator Flap Performed in a Chinese Oncology Center: Is There a Significant Difference Between Immediate and Delayed?, *Ann Plast Surg*, 2017. 78 (6)(6): p. 633-640., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27798424/>
812. Pont, LP, Marcelli, S, Robustillo, M, Song, D, Grandes, D, Martin, M, et.al. Immediate Breast Reconstruction with Abdominal Free Flap and Adjuvant Radiotherapy: Evaluation of Quality of Life and Outcomes., *Plast Reconstr Surg*, 2017. 140 (4)(4): p. 681-690., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28609351/>
813. Myung, Y, Son, Y, Nam, TH, Kang, E, Kim, EK, Kim, IA, et.al. Objective assessment of flap volume changes and aesthetic results after adjuvant radiation therapy in patients undergoing immediate autologous breast reconstruction., *PLoS One*, 2018. 13 (5)(5): p. e0197615., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29782518/>
814. O'Connell, RL, Di Micco, R, Khabra, K, Kirby, AM, Harris, PA, James, SE, et.al. Comparison of Immediate versus Delayed DIEP Flap Reconstruction in Women Who Require Postmastectomy Radiotherapy., *Plast Reconstr Surg*, 2018. 142 (3)(3): p. 594-605., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29927832/>
815. Committee, The Consensus Conference, Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ., *Cancer*, 1997. 80(9): p. 1798-802., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9351550>
816. Bardia, A, Hu, X, Dent, R, Yonemori, K, Barrios, CH, O'Shaughnessy, JA, et.al. Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer., *N Engl J Med*, 2024. ():, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39282896/>
817. Tarantino, P, Viale, G, Press, MF, Hu, X, Penault-Llorca, F, Bardia, A, et.al. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer., *Ann Oncol*, 2023. 34 (8)(8): p. 645-659., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37269905/>
818. Vila, J., Teshome, M., Tucker, S. L., Woodward, W. A., Chavez-MacGregor, M., Hunt, K. K., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27735826>
819. Giuliano, A. E., Connolly, J. L., Edge, S. B., Mittendorf, E. A., Rugo, H. S., Solin, L. J., et.al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual, *CA Cancer J Clin*, 2017., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28294295>
820. TNM classification of malignant tumours John Wiley & Sons, Inc., 2017. p. p..
821. Brierley, James D. (Editor); , Giuliani Meredith (Editor); , O'Sullivan, Brian (Editor);, Rous, Brian (Editor);, Van Eycken, Elizabeth (Editor), *TNM Classification of Malignant Tumours*, 9th Edition, 2025.