Leitlinienprogramm Onkologie

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

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

Leitlinie (Langversion)

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)

DKG Krebsgesellschaft · Deutsche Krebshilfe Helfen. Forschen. Informieren. · AWMF

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 (DGPFG)
- 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 rezividierte 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 Lebenstilfaktoren und Mammakarzinom der älteren Patientin eine Spezifizierung der Empfehlungen. Darüber hinaus wurden die Informationen und Empfehlungen zum Themen 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

1.10 Zusammensetzung der Leitliniengruppe 12

1.10.1 Koordination 12

1.10.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen 14

1.10.3 Arbeitsgruppen 18

1.10.4 Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht) 23

1.10.5 Patientenbeteiligung 25

1.10.6 Methodische Begleitung 26

1.10.7 Auftragnehmer der Leitliniengruppe 26

1.11 Abkürzungsverzeichnis 27

2 Einführung 33

2.1 Geltungsbereich und Zweck 33

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung 33

2.1.2 Adressaten 34

2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren 34

2.2 Grundlagen der Methodik 34

2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung 34

2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung 36

2.2.3 Statements 37

2.2.4 Expertenkonsens (EK) 38

2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte ... 38

3 Allgemeines ... 40

3.1 Informations- und Gesundheitskompetenz ... 40
3.1.1 Patientenzentrierte Kommunikation ... 40
3.1.2 Information und Aufklärung ... 41
3.1.3 E-Health und digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) ... 44

3.2 Brustkrebsfrüherkennung ... 45
3.2.1 Maßnahmen zur Brustkrebsfrüherkennung ... 48
3.2.2 Mammographiescreening ... 50
3.2.3 Sonographie und Kontrastmittel-MRT ... 56
3.2.4 Mammographische Dichte ... 59

3.3 Familiäres Mammakarzinom ... 62

3.4 Versorgungsstrukturen: Strukturmerkmale einer guten Versorgung ... 79

4 Lokoregional begrenzte Primärerkrankung ... 81

4.1 Diagnostik bei der Abklärung auffälliger Befunde sowie prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik bei gesichertem Mammakarzinom ... 81
4.1.1 Basisdiagnostik ... 81
4.1.2 Bildgebende Verfahren ... 82
4.1.3 Diagnostische Sicherung ... 89
4.1.4 Vorgehen bei pathologischer Sekretion ... 93
4.1.5 Staging ... 94

4.2 Duktales Carcinoma in situ (DCIS) ... 94
4.2.1 Klinische Präsentation, Risiko und Verlauf beim DCIS ... 95
4.2.2 Operative Therapie des DCIS ... 97
4.2.3 Radiotherapie des DCIS ... 99
4.2.4 Antihormonelle Therapie beim DCIS ... 101
4.2.5 Active surveillance (Verzicht auf Behandlung) ... 102
4.2.6 Nachsorge beim DCIS ... 102

4.3 Risikoläsionen ... 102
4.3.1 Atypische duktale Hyperplasie (ADH) in der Stanz- oder Vakuumbiopsie ... 103
4.3.2 Lobuläre Neoplasie (LN) in der Stanz- oder Vakuumbiopsie ... 105
4.3.3 Flache Epithelatypie (FEA) in der Stanz- oder Vakuumbiopsie ... 106
4.3.4 ADH, LN, FEA in der offenen Biopsie ... 107
4.3.5 Papillom in der Stanz- oder Vakuumbiopsie ... 107
4.3.6 Papillom in der offenen Biopsie ... 108

4.4 Operative Therapie des invasiven Karzinoms ... 109
4.4.1 Generelle Empfehlung ... 109
4.4.2 Brusterhaltende Operation ... 110
4.4.3 Mastektomie ... 113
4.4.4 Plastisch rekonstruktive Eingriffe ... 115
4.4.5 Operative Therapie der Axilla ... 116

4.5 Pathologie ... 121
4.5.1 Allgemeines ... 122
4.5.2 Diagnostik Primärtumor ... 125
4.5.3 Diagnostik Metastase ... 126
4.5.4 Details Biomarker-Diagnostik ... 127
4.5.5 Prognose und Prädiktion ... 131
4.5.6 Molekulares Tumorboard ... 142

4.6 Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms ... 143
4.6.1 Fraktionierung ... 144
4.6.2 Teilbrustbestrahlung und IORT ... 149
4.6.3 Postmastektomie-Radiotherapie (PMRT) ... 153
4.6.4 Postmastektomie-Radiotherapie nach primär systemischer Therapie ... 155
4.6.5 Radiotherapie der regionalen Lymphknoten ... 158
4.6.6 Bestrahlung der axillären Lymphknoten ... 161
4.6.7 Dosis und Fraktionierung bei Bestrahlung des regionären Lymphabflusses ... 163
4.6.8 Radiotherapie bei lokal weit fortgeschrittenem Tumor und bei primärer Inoperabilität ... 164
4.6.9 Therapiesequenz von adjuvanter Systemtherapie und Radiotherapie ... 165

4.7 Beeinflussbare Lebensstilfaktoren ... 169

4.8 Systemische Therapie frühes Mammakarzinom ... 176
4.8.1 Allgemeine Empfehlungen und Therapieentscheidungen ... 176
4.8.2 Hormonrezeptor-positives Mammakarzinom (HR+) ... 178
4.8.3 Chemotherapie Triple-negatives Mammakarzinom (TNBC) ... 184
4.8.4 HER2-positives Mammakarzinom (HER2+) ... 189
4.8.5 Knochengerichtete Therapie ... 196

5 Das rezidivierte oder metastasierte Mammakarzinom ... 205

5.1 Das lokale/lokoregionale Rezidiv ... 205
5.1.1 Definition und Prognose ... 205
5.1.2 Diagnostik des lokalen/lokoregionalen Rezidivs ... 206
5.1.3 Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs ... 210

5.2 Systemische Therapie metastasiertes Mammakarzinom ... 217

5.2.1 Systemische Therapie HER2-positives Mammakarzinom ... 218
5.2.2 Systemische Therapie bei prä- und perimenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status ... 221
5.2.3 Erstlinientherapie ... 224
5.2.4 Systemische Therapie bei postmenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status ... 226
5.2.5 Therapie des HR+ HER2- metastasierten Mammakarzinoms mit Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten (ADC) ... 233
5.2.6 HER2-negatives Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bei Vorliegen einer Keimbahn- BRCA1/2-Mutation ... 237
5.2.7 Triple negatives Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ... 239
5.2.8 Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms ... 242

5.3 Spezifische Metastasenlokalisationen ... 245
5.3.1 Grundsätzliches Vorgehen bei Fernmetastasierung ... 245
5.3.2 Spezielle Behandlung von Skelettmetastasen ... 246
5.3.3 Behandlung von Hirnmetastasen ... 249
5.3.4 Behandlung von Lebermetastasen ... 256
5.3.5 Behandlung von Lungenmetastasen ... 257
5.3.6 Haut- und Weichteilmetastasen ... 258

6 Behandlung, Betreuung und Begleitung ... 260

6.1 Psychoonkologie ... 260
6.1.1 Versorgung ... 260
6.1.2 Screening und Diagnostik ... 260
6.1.3 Psychoonkologische Interventionen ... 263

6.2 Supportivtherapie ... 266
6.2.1 Definition ... 266
6.2.2 Bedeutung und Quantifizierung von Nebenwirkungen ... 266
6.2.3 Grundsätze der Supportivtherapie ... 266

6.3 Nachsorge und Langzeitbetreuung ... 267
6.3.1 Ziele ... 267
6.3.2 Untersuchungen zum lokoregionalen/intramammären Rezidiv beziehungsweise kontralateralen Mammakarzinom ... 269
6.3.3 Männer mit Brustkrebs ... 271
6.3.4 Untersuchung auf Metastasen ... 272
6.3.5 Diagnostik und Therapie von Neben- und Folgewirkungen der Primär- und Langzeittherapien ... 273
6.3.6 Häufigkeit der Nachuntersuchungen ... 275

6.4 Rehabilitation ... 278
6.5 Palliativmedizin ... 283
6.6 Komplementäre Medizin ... 289
6.6.1 Alternativmedizinische Diagnostik und Methoden ... 290
6.6.2 Integrative Onkologie: Komplementärmedizin ... 291

7 Spezielle Situationen bei Mammakarzinom ... 294

7.1 Fertilitätserhalt, Schwangerschaft nach Mammakarzinom, Mammakarzinom in Schwangerschaft und Stillzeit ... 294
7.1.1 Fertilitätserhalt ... 294
7.1.2 Schwangerschaft nach Mammakarzinom ... 296
7.1.3 Mammakarzinom während der Schwangerschaft ... 299
7.2 Mammakarzinom der älteren Patientin ... 302
7.2.1 Allgemein ... 302
7.2.2 Geriatrie ... 303
7.2.3 Lokale Therapie ... 306
7.2.4 Adjuvante endokrine Therapie ... 308
7.2.5 Adjuvante Chemotherapie ... 308
7.3 Mammakarzinom des Mannes ... 310
7.4 Transgender und Brustkrebs ... 316
7.5 Brustrekonstruktion ... 318
7.6 Spezielle Tumorentitäten ... 329
7.6.1 Metaplastisches Mammakarzinom ... 329
7.6.2 Phylloidestumor ... 330
7.6.3 Angiosarkom ... 331
7.6.4 Brustimplantat-assoziiertes anaplastisches großzelliges Lymphom (BIA-ALCL) ... 335

8 Qualitätsindikatoren ... 336

9 Forschungsfragen ... 346

10 Anhänge ... 358

10.1 Algorithmen ... 358
10.1.1 Brustkrebs-Früherkennung bei asymptomatischen Frauen ... 358
10.1.2 Abklärung von Symptomen und Befunden ... 359

10.1.3 DCIS 360

10.2 Supplement Pathomorphologische Untersuchung 361
10.2.1 Einleitung 361
10.2.2 Allgemeine Patientendaten, Vorbefunde, anamnestische Angaben 361
10.2.3 Makroskopische Bearbeitung der Gewebeproben 362
10.2.4 Dokumentation der makroskopischen und mikroskopischen Befunde 366
10.2.5 Spezielle Aspekte bei der Bearbeitung und Befundung von Operationspräparaten nach primärer (neoadjuvanter) Chemotherapie 383
10.2.6 TNM- und pTNM-Klassifikation und UICC-Stadieneinteilung 386

10.3 Appendix: Formblattvorschläge zur Pathomorphologischen Untersuchung 393

10.4 Übersicht der Änderungen von Version 4.4 zur Version 5.0 396
10.4.1 Änderungen der Struktur 396
10.4.2 Änderungen von Empfehlungen und Statements Version 4.4 zur Version 5.0 399

11 Tabellenverzeichnis 485

12 Abbildungsverzeichnis 487

13 Literaturverzeichnis 488

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, Langversion 5.1, 2026, AWMF-Registernummer: 032-045OL, https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/; Zugriff am [tt.mm.jjj]

1.6 Bisherige Änderungen

Version 5.1 (Juni 2026)

Korrekturen im Kapitel 1.10.5: Patientenbeteiligung

Korrekturen im Literaturverzeichnis (Löschung einiger Zitate)

Korrekturen im Kapitel 8 Qualitätsindikatoren.

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

- Kurzversion 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/

1.10 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.10.1 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
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 Würburg, Prof. Dr. Nicole Skoetz, Universitätsklinikum Köln	

1.10.2 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 eine dem Inhalt und dem Anwendungsbereich der Leitlinie entsprechenden Multidisziplinarität und Mulitprofessionalität 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 1: 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.)
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie in der DKG und DDG (ADO)	PD Dr. Lukas Kofler

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
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.)
Arbeitsgemeinschaft Zertifizierte Brustzentren	Prof. Dr. Hans-Christian Kolberg Prof. Dr. Michael Untch - (Stellvertr.)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
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 Denkinger Dr. Nina Neuendorff - (Stellvertr.)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. Bernd Gerber Prof. Dr. Nina Ditsch - (Stellvertr.)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Diana Lüftner PD Dr. Anja Welt - (Stellvertr.)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
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 (DGPFG)	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
Gesellschaft für Phytotherapie GPT	Prof. Dr. Jost Langhorst Dr. Petra Klose - (Stellvertr.)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
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.)

1.10.3 Arbeitsgruppen

Tabelle 2: Arbeitsgruppe

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG Informations- und Gesundheitskompetenz (Kapitel 3.1)	**Prof. Dr. Nina Ditsch, Prof. Dr. Anne Herrmann-Johns** Prof. Dr. Ute-Susann Albert, Dr. Ingo Bauerfeind, Renate Haidinger, Gabi Knötgen, Dr. Klaus König, Peter-Klaus Rambow, Prof. Dr. Florian Schütz, Doreen Seidel, Prof. Dr. Anke Steckelberg, Prof. Dr. Joachim Weis
AG - Brustkrebsfrüherkennung (Kapitel 3.2)	**Prof. Dr. Sylvia Heywang-Köbrunner, Prof. Dr. Evelyn Wenkel** Prof. Dr. Eva Fallenberg, Prof. Dr. Markus Hahn, Prof. Dr. Andreas Daniel Hartkopf, Prof. Dr. Alexander Katalinic, Doreen Seidel
AG - Familiäres Mammakarzinom (Kapitel 3.3)	**Prof. Dr. Peter Fasching, Prof. Dr. Kerstin Rhiem** Prof. Dr. Ramona Erber, Andrea Hahne, Prof. Dr. Alexander Katalinic, Prof. Dr. Christian Kubisch, Prof. Dr. Rita Schmutzler, Prof. Dr. Anke

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
	Steckelberg, Prof. Dr. Evelyn Wenkel, Prof. Dr. Isabell Witzel, Dr. Barbara Zimmer
AG - Diagnostik bei der Abklärung auffälliger Befunde und prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik (Kapitel 4.1)	**Prof. Dr. Markus Hahn, Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland** Prof. Dr. Maggie Banys-Paluchowski, Prof. Dr. Meinrad Beer, Prof. Dr. Eva Fallenberg, Prof. Dr. Bernd Gerber, Prof. Dr. Michael Golatta, Prof. Dr. Andreas Daniel Hartkopf, Prof. Dr. Sylvia Heywang-Köbrunner, Dr. Stephanie Sauer, Prof. Dr. Evelyn Wenkel
AG - Risikoläsionen (Kapitel 4.3)	**Prof. Dr. Hans H. Kreipe, Prof. Dr. Hans-Peter Sinn** Prof. Dr. Michael Golatta, Prof. Dr. Annette Lebeau, Prof. Dr. Evelyn Wenkel
AG - Duktales Carcinoma in Situ (DCIS) (Kapitel 4.2)	**Prof. Dr. Wilfried Budach, Prof. Dr. Christoph Mundhenke, Prof. Dr. Christine Solbach** Prof. Dr. Michael Golatta, Renate Haidinger, Prof. Dr. Hans H. Kreipe, Prof. Dr. Annette Lebeau, Prof. Dr. Hans-Peter Sinn, Prof. Dr. Marc Thill, Prof. Dr. Evelyn Wenkel, Dr. Barbara Zimmer
AG - Pathologie (Kapitel 4.5)	**Prof. Dr. Annette Lebeau, Prof. Dr. Hans-Peter Sinn** Prof. Dr. Carsten Denkert, Prof. Dr. Ramona Erber, Prof. Dr. Jens Huober, Prof. Dr. Hans H. Kreipe, Prof. Dr. Thorsten Kühn
AG - Spezielle Tumorentitäten (Kapitel 7.6)	**Prof. Dr. Oleg Gluz, Prof. Dr. Hans-Peter Sinn** Prof. Dr. Wilfried Budach, Prof. Dr. Peter Hohenberger, Prof. Dr. Hans H. Kreipe, Prof. Dr. Annette Lebeau, Prof. Dr. Marc Thill, Prof. Dr. Evelyn Wenkel
AG - Systemische Therapie frühes Mammakarzinom (Kapitel 4.8)	**Prof. Dr. Tanja Fehm** Andrea Hahne, Prof. Dr. Nadia Harbeck, Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Doreen Seidel
AG Modul - HER2 positives frühes Mammakarzinom	**Prof. Dr. Cornelia Leo** Prof. Dr. Diana Lüftner, PD Dr. Elisabeth C. Sturm-Inwald, Prof. Dr. Michael Untch

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG Modul - TNBC frühes Mammakarzinom	**Prof. Dr. Elmar Stickeler** Prof. Dr. Jens Huober, Prof. Dr. Volkmar Müller, PD Dr. Anja Welt
AG Modul - HR+ frühes Mammakarzinom	**Prof. Dr. Oleg Gluz** Prof. Dr. Ulrike Nitz, PD Dr. Gunda Pristauz-Telsnigg, Prof. Dr. Marc Thill
AG Modul - Knochengerichtete Therapie	**Prof. Dr. Peyman Hadji, Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer** Prof. Dr. Ingo J. Diel, Peter Jurmeister, Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Doreen Seidel
AG - Mammakarzinom der älteren Patientin (Kapitel 7.2)	**Prof. Dr. Oleg Gluz, Prof. Dr. Elmar Stickeler** Prof. Dr. Michael Denkinger, Andrea Hahne, Prof. Dr. Cornelia Leo, PD Dr. Gunda Pristauz-Telsnigg, Doreen Seidel, Prof. Dr. Park-Simon Tjoung-Won
AG - Operative Therapie des invasiven Karzinoms (Kapitel 4.4)	**Prof. Dr. Maggie Banys-Paluchowski, Prof. Dr. Vesna Bjelic-Radisic, Prof. Dr. Thorsten Kühn** Dr. Ingo Bauerfeind, Prof. Dr. Ramona Erber, Prof. Dr. Bernd Gerber, Prof. Dr. Markus Hahn, Prof. Dr. Christoph Heitmann, Prof. Dr. Cornelia Leo, Prof. Dr. Michael Lux, Dr. Mario Marx, PD Dr. Gunda Pristauz-Telsnigg, Doreen Seidel, Prof. Dr. Christine Solbach, Prof. Dr. Marc Thill
AG - Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms (Kapitel 4.6)	**Prof. Dr. Wilfried Budach, Prof. Dr. David Krug** Prof. Dr. Volker Budach, Prof. Dr. Stephanie E. Combs, Prof. Dr. Marciana-Nona Duma, Prof. Dr. Jürgen Dunst, Prof. Dr. Michael Friedrich, Prof. Dr. Bernd Gerber, Prof. Dr. Alexander Katalinic, Prof. Dr. Thorsten Kühn, Prof. Dr. Christiane Matuschek, Prof. Dr. Andreas Schneeweiss
AG - Brustrekonstruktion (Kapitel 7.5)	**Prof. Dr. Jörg Heil, Prof. Dr. Ulrich Kneser** Prof. Dr. Christoph Andree, Prof. Dr. Jens Blohmer, Prof. Dr. Volker Budach, Prof. Dr. Andree Faridi, Andrea Hahne, Prof. Dr. Christoph Heitmann, Prof. Dr. Thomas Kremer, Prof. Dr. Cornelia Leo, PD Dr. Gunda Pristauz-Telsnigg, Dr. Henning Schäffler, Doreen Seidel, Dr. Laura Siegwart, Prof. Dr. Christine Solbach, Prof. Dr. Anke Steckelberg, Prof. Dr. Marc Thill, Dr. Uwe von Fritschen

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG - Mammakarzinom des Mannes (Kapitel 7.3)	**Prof. Dr. Vesna Bjelic-Radisic, Prof. Dr. Florian Schütz** Prof. Dr. Meinrad Beer, Renate Haidinger, Prof. Dr. Andreas Daniel Hartkopf, Peter Jurmeister, Prof. Dr. Alexander Katalinic, Prof. Dr. Hans-Peter Sinn, Prof. Dr. Hans Tesch
AG - Transgender und Brustkrebs (Kapitel 7.4)	**Prof. Dr. Bernd Gerber, Prof. Dr. Cornelia Kolberg-Liedtke** Prof. Dr. Ute-Susann Albert, Renate Haidinger, Peter Jurmeister
AG - Fertilitätserhalt, Schwangerschaft nach Mammakarzinom, Mammakarzinom in Schwangerschaft und Stillzeit (Kapitel 7.1)	**Prof. Dr. Cornelia Kolberg-Liedtke, Prof. Dr. Sibylle Loibl** Prof. Dr. Nina Ditsch, Prof. Dr. Eva Fallenberg, Prof. Dr. Tanja Fehm, Andrea Hahne, Gabi Knötgen, Prof. Dr. Joachim Weis
AG - Lokal/lokoregionäres Rezidiv (Kapitel 5.1)	**Prof. Dr. Jens Blohmer, Prof. Dr. Christoph Heitmann** Prof. Dr. Wilfried Budach, Prof. Dr. Eva Fallenberg, Prof. Dr. Michael Golatta, Prof. Dr. Markus Hahn, Dr. Klaus König, Prof. Dr. Michael Lux
AG - Systemische Therapie metastasiertes Mammakarzinom (Kapitel 5.2)	**Prof. Dr. Marcus Schmidt** Prof. Dr. Nadia Harbeck, Prof. Dr. Diana Lüftner, Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Prof. Dr. Hans Tesch, Prof. Dr. Isabell Witzel
AG Modul - HER2 positives metastasiertes Mammakarzinom	**Prof. Dr. Cornelia Leo**
AG Modul - TNBC metastasiertes Mammakarzinom	**PD Dr. Anja Welt**
AG Modul - HR+ metastasiertes Mammakarzinom	**PD Dr. Gunda Pristauz-Telsnigg**
AG - Spezielle Metastasenlokalisation (Kapitel 5.3)	**Prof. Dr. Toralf Reimer, Prof. Dr. Achim Rody** Prof. Dr. Meinrad Beer, Prof. Dr. Volker Budach, Prof. Dr. Wilfried Budach, Prof. Dr. Stephanie E. Combs, Prof. Dr. Marciana-Nona Duma, Prof. Dr. Ulrich Herrlinger, Prof. Dr. Wolfram Trudo Knoefel, PD Dr. Lukas Kofler, Prof. Dr. David Krug, Prof. Dr. Park-Simon Tjoung-Won

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG - Nachsorge und Langzeitbetreuung (Kapitel 6.3)	**Prof. Dr. Christoph Mundhenke, Prof. Dr. Elmar Stickeler** Prof. Dr. Jens Blohmer, Andrea Hahne, Renate Haidinger, Ulla Henscher, Dr. Klaus König, Peter-Klaus Rambow, Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Doreen Seidel, Dr. Toni Vomweg, Dr. Barbara Zimmer
AG - Rehabilitation (Kapitel 6.4)	**Prof. Dr. Andreas Daniel Hartkopf, Prof. Dr. Oliver Rick** Prof. Dr. Bernd Gerber, Andrea Hahne, Ulla Henscher, Dr. Klaus König, Peter-Klaus Rambow, Doreen Seidel, PD Dr. Tanja Trarbach, Dr. Barbara Zimmer
AG - Beeinflussbare Lebensstilfaktoren (Kapitel 4.7)	**Prof. Dr. Matthias Kalder, Prof. Dr. Christoph Thomssen** Prof. Dr. Freerk Baumann, Ulla Henscher, Prof. Dr. Jost Langhorst, Prof. Dr. Anke Steckelberg
AG - Psychoonkologie (6.1)	**Prof. Dr. Christoph Mundhenke, Prof. Dr. Joachim Weis** Prof. Dr. Michael Friedrich, Andrea Hahne, Peter Jurmeister, Doreen Seidel, PD Dr. Friederike Siedentopf
AG - Supportivmedizin (Kapitel 6.2)	**Dr. Franziska Jahn, Prof. Dr. Volkmar Müller** Prof. Dr. Ingo J. Diel, Andrea Hahne, Renate Haidinger, Ulla Henscher, Gabi Knötgen, Prof. Dr. Christoph Mundhenke, Prof. Dr. Toralf Reimer
AG - Komplementäre Medizin (Kapitel 6.6)	**Prof. Dr. Jutta Hübner, Prof. Dr. Matthias Kalder** Prof. Dr. Freerk Baumann, Andrea Hahne, Peter Jurmeister, Prof. Dr. Sherko Kümmel, Prof. Dr. Jost Langhorst, Doreen Seidel, Prof. Dr. Christoph Thomssen
AG - Palliativmedizin (Kapitel 6.5)	**Prof. Dr. Jan Gärtner, Prof. Dr. Florian Schütz** PD Dr. Christopher Böhlke, Andrea Hahne, Renate Haidinger, Peter Jurmeister, Gabi Knötgen, Prof. Dr. Diana Lüftner, Doreen Sallmann, Doreen Seidel
AG - Versorgungsstrukturen und Qualitätsindikatoren (Kapitel 3.4 und 8)	**Dr. Birgit Klages, Dr. Martin Utzig, PD Dr. Simone Wesselmann** Prof. Dr. Ute-Susann Albert, Prof. Dr. Matthias

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
	W. Beckmann, Prof. Dr. Wilfried Budach, Prof. Dr. Tanja Fehm, Prof. Dr. Sylvia Heywang-Köbrunner, Dr. Birgit Holz, Prof. Dr. Alexander Katalinic, Prof. Dr. Hans-Christian Kolberg, Dipl.-Soz.Wiss. Thomas Langer, Prof. Dr. Annette Lebeau, Prof. Dr. Michael Lux, Dr. Monika Nothacker, Peter-Klaus Rambow, PD Dr. Elisabeth C. Sturm-Inwald, Prof. Dr. Achim Wöckel
Arbeitsgruppenleiter sind fett markiert.	

1.10.4 Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)

Experten in beratender Funktion (ohne Stimmrecht) und Autoren, die maßgeblich an der Überarbeitung der Leitlinie mitwirkten:

Name	Stadt
Prof. Dr. Christoph Andree	Düsseldorf
Prof. Dr. Maggie Banys-Paluchowski	Lübeck
Dr. Ingo Bauerfeind	Landshut
Prof. Dr. Matthias Beckmann	Erlangen
Prof. Dr. Vesna Bjelic-Radisic	Wuppertal
Prof. Dr. Volker Budach	Berlin
Prof. Dr. Andree Faridi	Bonn
Prof. Dr. Peter Fasching	Erlangen
Prof. Dr. Michael Friedrich	Krefeld
Prof. Dr. Oleg Gluz	Mönchengladbach
Prof. Dr. Nadia Harbeck	München
Prof. Dr. Christoph Heitmann	München
Prof. Dr. Ulrich Herrlinger	Bonn

Name	Stadt
Prof. Dr. Anne Herrmann-Johns	Regensburg
Prof. Dr. Sylvia Heywang-Köbrunner	München
Prof. Peter Hohenberger	Berlin
Prof. Dr. Jens Huober	Ulm
Prof. Dr. Christian Jackisch	Offenbach
Dr. Franziska Jahn	Halle/Saale
Prof. Dr. Matthias Kalder	Marburg
Prof. Dr. Alexander Katalinic	Lübeck
Prof. Dr. Ulrich Kneser	Ludwigshafen
PD Dr. Lukas Kofler	Biberach
Prof. Dr. Cornelia Kolberg-Liedtke	Bochum
Prof. Dr. Thomas Kremer	Leipzig
Prof. Dr. Sherko Kümmel	Essen
Prof. Dr. Sibylle Loibl	Neu-Isenburg
Dr. Mario Marx	Radebeul
Prof. Dr. Volkmar Müller	Hamburg
Prof. Dr. Christoph Mundhenke	Bayreuth
Prof. Dr. Ulrike NItz	Mönchengladbach
Prof. Dr. Tjong-Won Park-Simon	Hannover
Prof. Dr. Toral Reimer	Rostock
Prof. Dr. Achim Rody	Lübeck

Name	Stadt
Dr. Henning Schäffler	Ulm
Prof. Dr. Marcus Schmidt	Mainz
Prof. Dr. Florian Schütz	Speyer
Prof. Dr. Hans-Peter Sinn	Heidelberg
Prof. Dr. Christine Solbach	Frankfurt
Prof. Dr. Erich Solomayer	Homburg
Prof. Dr. Elmar Stickeler	Aachen
Prof. Dr. Hans Tesch	Frankfurt
Prof. Dr. Christoph Thomssen	Halle (Saale)
Dr. Martin Utzig	Berlin
Dr. Uwe von Fritschen	Berlin
Dr. Simone Wesselmann	Berlin
Prof. Dr. Isabell Witzel	Zürich
Dr. Barbara Zimmer, MPH, MA (Kompetenz-Centrum Onkologie, MDK Nordrhein, keine Autorin auf expliziten Wunsch des MDK)	Düsseldorf

1.10.5 Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde mit direkter Beteiligung von Patientenvertreterinnen und Patientenvertretern mit einem Mandat aktiv und stimmberechtigt erstellt. Die Mitarbeit erfolgte in der Erstellung von Empfehlungen und Hintergrundtexten sowie der Aktualisierung der Patientinnenleitlinie und der AWMF Initiative und ihrer Fachgesellschaften "Gemeinsam Klug entscheiden"zu den Themen "Gesunde Lebensweise bei Brustkrebs" und zur "Ausbreitungsdiagnostik bei Brustkrebs" einschließlich deren finalen Abnahme.

Die Aktualisierung erfolgte unter intensiver Zusammenarbeit mit Patientenvertreterinnen und -vertretern, Breast-Care Nurses (BCN), Ärzten/Ärztinnen und erfahrenen Methodikern. Durch die Patientenbeteiligung und multiprofessionelle Besetzung der AG zur Ausarbeitung laienverständlicher Formate ist gewährleistet, dass

Patienteninteressen und Präferenzen adäquat abgebildet sind und als laienverständlich Grundlage partizipative Entscheidungsfindungen unterstützen. Die Methodik wird in einem seperaten Leitlinienreport "Patientinnenleitlinie" dargelegt.

Mitglieder und Redaktionsteam der AG Laienverständliche Formate:

Leitung: Dr. Fülöp Scheibler, Dr. Kerstin Elfrink
Klinische Expertin: Prof. Dr. Ute-Susann Albert
Selbsthilfe-Organisationen und Patientinnen- und Patienten-Vereinigungen: Antje Cramer, Antoinette Hoffmann, Stefanie Hörfurter, Dr. Birgit Holz (Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V. Bundesverband), Peter-Klaus Rambow (Netzwerk Männer mit Brustkrebs e. V.), Andrea Hahne (BRCA-Netzwerk e.V.), Cornelia Stüwe
Gesundheitsfachkräfte und Dachorganisation: Kerstin Paradies (KOK Deutsche Krebsgesellschaft), Romy Liebers (Breast Care Nurse), Astrid Englert (Breast Care Nurse)

1.10.6 Methodische Begleitung

Die methodische Begleitung erfolgt durch:

- das Institute of Clinical Epidemiology and Biometry (ICE-B) Julius Maximilian University of Würzburg (Univ.-Prof. Dr. Peter Heuschmann, Dr. Steffi Jírů-Hillmann, MPH, Marlene Steinwachs, Dr. Armita Shahesmaeilinejad)
- das Institut für öffentliches Gesundheitswesen (Univ.-Prof. Dr. Nicole Skoetz, Ina Monsef, Ana-Mihaela Zorger)
- das Leitlinienprogramm Onkologie (Dr. med. Markus Follmann, MPH, Dipl.-Soz. Wiss. Thomas Langer, Dipl-Biologe Gregor Wenzel; Dr. rer. medic Anja Jacobs; Office des Leitlinienprogramms Onkologie c/o Deutsche Krebsgesellschaft)
- die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Prof. Dr. Ina Kopp, Dr. med. Monika Nothacker MPH, AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement)

1.10.7 Auftragnehmer der Leitliniengruppe

Externe Auftragnehmer wirken im Rahmen der Aktualisierung der Leitlinie an den folgenden Aspekten mit:

- Aktualisierung der Qualitätsindikatoren (Dr. Martin Utzig, Dr. Birgit Klages, Bereich Zertifizierung der Deutschen Krebsgesellschaft, Berlin)
- Aktualisierung der Patientinnenleitlinie (Dr. Fülup Scheibler, Dr. Kerstin Elfrink, SHARE TO CARE GmbH; Takepart Media & Science GmbH, Köln)

1.11 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 3: 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 Epithelatypie
FISH	Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung
FN	febrile Neutropenie
FNA	Feinnadelaspiration
FNB	Feinnadelbiopsie
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GnRHa	Gonadotropin-releasing hormone agonist
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 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	Supression 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

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, Hämatoonkologen, 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). Vorgesehen sind kurzfristigere Aktualisierungen bei dringendem Änderungsbedarf. Kommentare und Hinweise zur Aktualisierung der Leitlinie sind ausdrücklich erwünscht und können an die folgende Adresse gesendet werden: mammakarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de

2.2 Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport 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.

2.2.1 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 Evidenztabellen 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 Evidenztabellen 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 Evidenztabellen als Evidenzrundlage 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 4: Übersicht der verwendeten Evidenzgraduierungsysteme (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.

2.2.2 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 5: Schema der Empfehlungsgraduierung

Bezeichnung	Erläuterung
A	Starke Empfehlung für oder gegen ein 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 6: 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

2.2.3 Statements

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

2.2.4 Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als Expertenkonsens ausgewiesen. Für 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".

2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (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 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.

3 Allgemeines

3.1 Informations- und Gesundheitskompetenz

Gesundheitskompetenz bezeichnet die Fähigkeit, sich über Fragen zur Gesundheit zu informieren und gesundheitsförderliche Entscheidungen treffen zu können.

Dem Modell zur Gesundheitskompetenz nach Sörensen [1] folgend, stellen die folgenden Kompetenzen die Grundlage für ein erfolgreiches Patienten-Arzt-Verhältnis dar:

Zugang: Gesundheitsinformationen suchen, finden, erhalten

Verstehen: erhaltene Gesundheitsinformationen begreifen

Bewerten: Gesundheitsinformationen interpretieren, auswählen, beurteilen, überprüfen

Anwenden: Gesundheitsinformation für eine Entscheidung nutzen, die die Gesundheit unterstützt und verbessert.

3.1.1 Patientenzentrierte Kommunikation

Für die moderne patientenzentrierte Onkologie ist die begleitende Beratung, deren Basis die Kommunikation zwischen Ärztin/Arzt und Patientin/Patient darstellt, ein Qualitätsmerkmal neben der spezifischen Diagnostik, Therapie und Nachsorge (Leitlinienprogramm Onkologie: Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen. Langversion 2.0, 2023; https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie).

3.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

3.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Damit ist die patientenzentrierte Kommunikation durch einen bestimmten Regeln folgenden Gesprächsablauf und einem auf die Bedürfnisse von Patientinnen und Patienten ausgerichteten Informationsaustausch gekennzeichnet und mündet in einer von beiden Gesprächspartnern vorangetriebenen und getragenen Entscheidung hinsichtlich der Durchführung von medizinischen Maßnahmen („shared decision making“) [2], [3], [4].

3.1.2 Information und Aufklärung

Der Aufklärung von Patientinnen und Patienten zu Diagnose, Prognose und Behandlung kommt eine immer wichtigere Rolle zu. Voraussetzung ist, dass die Aufklärung umfassend, wahrheitsgemäß, vollständig hinsichtlich Art der Maßnahme, Zweck, Nutzen, Risiken, weiterem Vorgehen und insbesondere verständlich erfolgt.

Ärztinnen und Ärzte, die vor einem Eingriff aufklären, müssen wissen, worüber sie ihre Patientin/Patienten aufzuklären haben und wie das Aufklärungsgespräch ablaufen soll. Ihnen sollte vertraut sein, wer wann mit wem das Aufklärungsgespräch führen muss.
Im Patientenrechtegesetz heißt es zum Umfang der Aufklärung in § 630e Abs. 1 Bürgerliches Gesetzbuch (BGB): „Der Behandelnde ist verpflichtet, den Patienten über sämtliche für die Einwilligung wesentlichen Umstände aufzuklären. Dazu gehören insbesondere Art, Umfang, Durchführung, zu erwartende Folgen und Risiken der Maßnahme sowie ihre Notwendigkeit, Dringlichkeit, Eignung und Erfolgsaussichten im Hinblick auf die Diagnose oder die Therapie“.

Die Bedeutung einer gelungenen Aufklärung für den Krankheitsverlauf und die Erreichung des Therapiezieles ist durch zahlreiche Studien belegt [5], [6], [7]. Eine ergebnisoffene Patientenaufklärung in Kombination mit einer gemeinsamen (partizipativen) Entscheidungsfindung ermöglicht in vielen Fällen zielorientiertes ärztliches Handeln. Zu den Einflussfaktoren der gemeinsamen Entscheidungsfindung, den Präferenzen von Brustkrebspatientinnen bei der chirurgischen Entscheidungskontrolle und der gemeinsamen Entscheidungsfindung liegt eine umfangeiche Meta-Analyse von Zheg H et al vor [8]. Grundlage der Analyse waren 14 Studien zum „shared decision making“ zur operativen Therapie bei Brustkrebspatientinnen. Die gepoolte Gesamthäufigkeit der bevorzugten gemeinsamen Entscheidungsfindung: 48,1% (95%CI 33,5%, 62,6%). Die tatsächliche gemeinsame Entscheidungsfindung lag bei 38,1% (95%CI 33,9%, 42,2%), die gepoolte Häufigkeit der Übereinstimmung zwischen dem bevorzugten und dem tatsächlichen Entscheidungsstil betrug 61,7 % (95 %CI 54,6 %, 68,8 %).

Zwei ethische Prinzipien wirken bei diesen Interaktionen: die Selbstbestimmung (Autonomie) und die ärztliche Fürsorge [2]. Eine Patientenentscheidung ist immer freiwillig und bindet ärztliches Handeln. Damit Patientinnen und Patienten eine informierte Entscheidung im Sinne einer wirksamen Einwilligung („informed consent“) treffen können, sind bestehende Informationsdefizite aktiv und wiederholt zu erfragen und auszugleichen. Dem persönlichen Gespräch kommt als Grundlage für eine vertrauensvolle und respektvolle Verständigung eine entscheidende Bedeutung zu.

Die individuelle somatische, psychische und soziale Situation sowie Komorbiditäten sind zu erfragen und zu berücksichtigen. Ängste, Sorgen, Belastbarkeit, Informationsbedarf, Behandlungserwartungen und -präferenzen sind vor allem bei Diagnosestellung, Beginn und im Verlauf der Therapie, nach Ende der Therapie, bei Rezidiv sowie

im Fall der fortschreitenden Erkrankung gezielt zu erfassen [9], [10], [11], [12], [13]. Hierzu zählt auch, über „normale und unauffällige“ Untersuchungsergebnisse und den Behandlungsverlauf umfassend zu informieren (Rückversicherung) und prognostische Informationen zu geben (Lebensplanung) [14], [15].

Angesichts der komplexen klinisch diagnostischen und therapeutischen Situationen bei Brustkrebs durch molekulare Diagnostik und komplexe Systemtherapien (personalisierte Onkologie) besteht häufig ein hohes Informationsbedürfnis bei zeitgleich begrenztem Verständnis der Patientinnen und Patienten. Die Darstellung immer komplexerer Zusammenhänge nicht nur in vereinfachter deutscher Sprache, sondern auch vor dem Hintergrund immer weiter zunehmender Sprachvariation macht patientenzentrierte Kommunikation, u.a. durch Nutzung und Integration von E-Health immer wichtiger.

Detaillierte Ausführungen zur patientenzentrierter Kommunikation sind dem Kapitel 11 der S3-Querschnittleitlinie Psychoonkologie zu entnehmen.

3.3	**Konsensbasierte Empfehlung**	**neu 2025**
EK	**Aus** S3-Querschnittleitlinie 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	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Brustkrebs ist in der Regel kein Notfall. Zu jedem Zeitpunkt besteht ausreichend Zeit für patientenzentrierte Entscheidungsprozesse. Patientinnen und Patienten können eine Maßnahme oder Behandlung ablehnen oder eine bereits erteilte Einwilligung in die Teilnahme an einem Heilversuch oder einer klinischen Studie zurücknehmen.

Jede Behandlung erfordert die Mitwirkung der Patientinnen und Patienten. Aspekte, die im Bereich der Eigenverantwortung liegen, sind anzusprechen. Evidenzbasierte Gesundheitsinformationen haben zum Ziel, informierte Entscheidungen zu ermöglichen bzw. zu verbessern (Leitlinie Gesundheitsinformation http://www.leitlinie-gesundheitsinformation.de Zugriff 27.12.2023). Empirisch bewährte Hilfsmittel, wie z.B. Fragelisten, Informationsbroschüren, Faktenboxen oder Entscheidungshilfen, können zur Verbesserung der patientenzentrierten Kommunikation eingesetzt werden [16], [17], [18], [19].

Die Patientenrechte umfassen das Recht auf Einsichtnahme in die klinische Dokumentation und Anspruch auf Kopien von Untersuchungsunterlagen, z. B. Arztbriefen. Grundsätzlich haben Patientinnen und Patienten das Recht, Arzt/Ärztin und Krankenhaus frei zu wählen und zu wechseln sowie eine zweite Meinung einzuholen (Patientenrechtegesetz https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/patientenrechte/patientenrechte).

Behandlungsformen, die im Rahmen einer Teilnahme an einer klinischen Studie infrage kommen, sind zu erklären. Im Gespräch sind Auswirkungen insbesondere unter Langzeittherapien auf die Lebensführung der Patientinnen und Patienten und ihre Lebensqualität zu erörtern.

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

3.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **B**	Informations- und Aufklärungsbedürfnisse bei Langzeitüberlebenden sollten exploriert werden und entsprechende Unterstützungsangebote sowie gesundheitsfördernden Maßnahmen bei Folgestörungen wie neurokognitive Einschränkungen, Fatigue, Angst, Depression, Polyneuropathie, Übergewicht, etc. vermittelt werden.	
Evidenzlevel **3**	[20], [21]	
	Starker Konsens	

3.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Frauen und Männer mit Brustkrebs sind in ihrem Recht auf Selbstbestimmung zu bestärken und durch praktische Hilfestellungen zu unterstützen. Es liegt im Ermessen der Betroffenen, ob Selbsthilfevertreter in medizinische Beratungen und Aufklärungsgespräche einbezogen werden. Über Kontaktmöglichkeiten zu Selbsthilfeanbietern sollte informiert werden. Informationsmaterialien sollten von den Leistungsanbietern vorgehalten werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Patentinnen und Patienten benötigen während und nach der Behandlung wiederholt Informationen über Maßnahmen zur Linderung tumortherapieassoziierter Nebenwirkungen und/oder Folgestörungen, u. a. Fatigue, Vermeidung eines Lymphödems, und Kenntnisse über die Notwendigkeit der onkologischen Nachsorge, über Rehabilitation, soziale, finanzielle und psychoonkologische Unterstützungsangebote. Diese Informationsbedarfe sind wiederholt zu erfragen und ggf. weiterführende fachliche Beratungen zu empfehlen und in die Wege zu leiten.

3.1.3 E-Health und digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA)

3.6	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
ST	Der Einsatz von E-Health kann zur verbesserten Versorgung von Patientinnen und Patienten beitragen.	
Evidenzlevel **3**	[22], [23]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Unter E-Health werden Anwendungen zusammengefasst, die zur Unterstützung der Behandlung und Betreuung von Patientinnen und Patienten die Möglichkeiten nutzen, die moderne, digitale Informations- und Kommunikationstechnologien (IKT) bieten.

E-Health kann die einrichtungs- und sektorenübergreifende Kommunikation und Verfügbarkeit medizinischer Daten unterstützen, welche für eine effiziente, qualitativ hochwertige gesundheitliche Versorgung essenziell sind (https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/e/e-health).

Im Rahmen von E-Health angebotene digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) eröffnen vielfältige Möglichkeiten, um bei der Erkennung und Behandlung von Krankheiten

sowie auf dem Weg zu einer selbstbestimmten gesundheitsförderlichen Lebensführung zu unterstützen. DiGA sind damit „digitale Helfer“ in der Hand der Patientinnen und Patienten (BfArM - Wissenswertes zu DiGA). Eine DiGA ist ein CE-gekennzeichnetes Medizinprodukt. Die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) auf evidenzbasierte positive Versorgungseffekte geprüften Apps und browserbasierten Anwendungen können zu zahlreichen, darunter auch brustkrebsspezifischen Anwendungsgebieten, eingesetzt werden (DiGA-Leitfaden (Stand: 28.12.2023, Version 3.5, https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Medizinprodukte/diga_leitfaden.html).

Aktuelle Anwendungen finden sich insbesondere zur Verbesserung der Lebensqualität während und nach einer Brustkrebstherapie [22], [23], [24]. Die vorliegenden systematischen Reviews lassen aufgrund der Heterogenität der zugrundeliegenden Studien eine Effektivitätsbeurteilung nur eingeschränkt zu. Es besteht weiterer Forschungsbedarf [25].

3.2 Brustkrebsfrüherkennung

3.7	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Der wichtigste populationsbezogene Risikofaktor für eine Brustkrebsentstehung ist bei Frauen und Männern das fortgeschrittene Alter.	
	Starker Konsens	

3.8	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Das Mammakarzinom des Mannes ist eine seltene Erkrankung. Asymptomatischen Männern sollen keine speziellen bildgebenden Brustkrebs-Früherkennungsmaßnahmen empfohlen werden. Die Diagnostik erfolgt bei klinischer Symptomatik mit Mammographie und Ultraschall. Die Abklärungsdiagnostik soll entsprechend den Empfehlungen für Frauen erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Brustkrebserkrankung tritt bei beiden Geschlechtern auf. Das Erkrankungs- und Sterberisiko ist jedoch deutlich unterschiedlich. Männer haben über alle Altersgruppen berechnet in Deutschland ein Lebenszeitrisiko von 0,1%, absolut 1 von 790, Frauen ein Lebenszeitrisiko von 12,8% absolut 1 von 8 [26]. Für Männer werden keine speziellen Früherkennungsmaßnahmen empfohlen. Ausführungen zum Brustkrebs bei Männern sind dem Kapitel 7.3 zu entnehmen.

3.9	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Früherkennung von Brustkrebs bei Frauen (Sekundärprävention) ist neben der weiteren Verbesserung der Therapie die aussichtsreichste Möglichkeit, Diagnose und Behandlung von Brustkrebserkrankungen zu optimieren, infolge die Brustkrebssterblichkeit zu senken und die Lebensqualität von Frauen zu verbessern. Ziel ist es, die Anzahl der in höheren Stadien (ab UICC-Stadium II) entdeckten Karzinome zu verringern und damit die Brustkrebssterblichkeit effektiv zu senken. Hiermit verbunden ist eine erhöhte Entdeckung von Karzinomen, die auf die Brustdrüse beschränkt sind (Stadium UICC 0 – I) [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35].

Die mit der sekundären Prävention mögliche Verbesserung der Heilungschancen ist im frühen Tumorstadium durch weniger radikale und damit weniger belastende Therapieansätze bei früheren Stadien zu erzielen [36], [37], [38], [39].

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

Als falsch positiv werden im Screening Befunde bezeichnet, aufgrund derer eine Frau nochmals wegen eines schlussendlich gutartigen Befundes zu zusätzlichen Untersuchungen eingeladen wird. Die zusätzlichen Untersuchungen bestehen in der Regel aus bildgebenden Verfahren oder histologischen Abklärungen (meist Stanz- oder Vakuumbiopsien). Wiedereinbestellungen für ergänzende Bildgebung bei schlussendlich gutartigem Befund betreffen im deutschen Mammographie-Screeningprogramm stabil seit vielen Jahren ca. 2,4% der gescreenten Frauen pro Folge-Runde. Histologische Klärungen (i. d. R. bildgebungsgesteuerte minimalinvasive Biopsien) mit gutartigem Ergebnis kommen bei bis zu 0,6% der gescreenten Frauen vor [40]. Kumuliert über 20 Jahre Screening entspricht dies einer durchschnittlichen einmaligen Einbestellung wegen gutartigem Ergebnis von ca. 24% der Teilnehmerinnen in 20 Jahren und durchschnittlich einer Einbestellung für eine Biopsie wegen schlussendlich gutartigem Befund bei ca. 6% der Teilnehmerinnen. Falsch positive Befunde sind als belastende Komponenten zu werten und möglichst gering zu halten.

Jede effektive Früherkennung führt auch zu sog. Überdiagnosen. Es handelt sich hierbei um tatsächliche Brustkrebserkrankungen, deren Diagnosen um Monate bis viele Jahre vorgezogen werden. Wenn bei einer Frau (wegen langsamen Wachstums oder aufgrund vorzeitigen Versterbens wegen anderer Todesursachen) der Brustkrebs ohne Screening nicht entdeckt und der Brustkrebs auch nicht tödlich gewesen wäre, spricht man von sogenannten Überdiagnosen. Diese Mehrentdeckung führt auch zu zusätzlichen Behandlungen, sogenannten Übertherapien, die der Frau retrospektiv gesehen nicht genutzt haben.

Eine exakte Berechnung von Überdiagnosen ist prinzipiell nicht möglich. Abschätzungen zum Ausmaß von Überdiagnosen können gravierende Fehler aufweisen, wenn length time bias sowie andere störende Einflüsse nicht ausreichend berücksichtigt wurden. So ergaben mehrere Publikationen zu hohe Überdiagnoseraten, weil eine unzureichende Nachbeobachtungszeit vorlag. In diesem Fall werden vorgezogene Diagnosen mit dem Potential der Lebensrettung fälschlich als Überdiagnosen klassifiziert [41].

Die Rate an Überdiagnosen im Mammographie-Screening nach 25 Jahren Follow-up wird von der WHO mit 6,5% (1%–10%) der Brustkrebsdiagnosen angegeben. Das bedeutet, dass unter 1000 regelmäßig über 20 Jahre gescreenten Frauen 71 statt 67 Frauen die zwar korrekte Diagnose eines Brustkrebses bzw. DCIS erhalten. 4 dieser Frauen haben aber keinen Benefit von der Diagnose, da sie ohne Screening den Brustkrebs nicht zu Lebzeiten entdeckt hätten und auch nicht daran verstorben wären. Die United States Preventive Services Task Force (USPSTF) gibt ca. 14 Überdiagnosen bei 1000 Frauen an, die im Alter zwischen 45 und 75 regelmäßig gescreent werden. Dies entspricht ca. 15-20% aller Karzinomfälle [35]. Die WHO geht von 6,5% Überdiagnosen aus bei Berücksichtigung von Leadtime und Langzeit-Trends in der Bevölkerung [42]. Intervallkarzinome sind definiert als Karzinome, die binnen 24 Monaten nach einer unauffälligen Screeninguntersuchung auftreten. Nur ein kleiner Anteil hiervon entspricht einem falsch negativen Befund in der vorangegangenen Screeningmammographie (Befundungsfehler). Die Zahl an Intervallkarzinomen hängt von verschiedenen Faktoren ab, u.a. der Länge des Screening-Intervalls oder der Sensitivität des Screeningtests [43].

Um Mortalitätsreduktion und Vorteile einer frühen Entdeckung und Therapie zu ermöglichen und die Belastung der gesunden Frauen zu minimieren, sind höchstmögliche Qualitätssicherung, genaues Monitoring, umfassende Evaluierbarkeit sicherzustellen [44], [32], [45].

Frauen mit einer positiven Familien- oder Eigen-Anamnese für ein Mamma- oder ein Ovarialkarzinom können sich bezüglich ihres Mammakarzinom-Risikos beraten lassen.

Ergibt die Beratung eine Hochrisiko-Konstellation soll diesen Frauen eine genauere Einschätzung ihres Risikos und bei Bestätigung eines Hochrisikos eine intensivierte Früherkennung beim Deutschen Konsortium familiärer Brust- und Eierstockkrebs angeboten werden (siehe Kapitel 3.3).

Frauen mit moderater Risikoerhöhung (Lebensrisiko > 15% und < 30%), die ein im Vergleich zur Normalbevölkerung höheres Brustkrebsrisiko haben, die aber die Kriterien für Hochrisiko des Konsortiums nicht erfüllen, sollen als Früherkennungsmaßnahme ebenfalls die Mammographie im Screening erhalten [46], [47].

Entsprechend geltender Gesetzgebung [46], [47] haben asymptomatische Frauen im anspruchsberechtigten Alter Anspruch

- auf Leistungen zur Früherkennung von Brustkrebs nur, wenn sie innerhalb des Früherkennungsprogramms nach diesem Abschnitt (B III) erbracht werden.
- Dieser Anspruch besteht zudem nur ab 12 Monaten nach einer (kurativen) Mammographie oder ab 22 Monaten nach einer vorangegangenen Screening-mammographie

Frauen, die sich aufgrund einer Brustkrebserkrankung in ärztlicher Behandlung oder Nachbehandlung befinden oder bei denen aufgrund von vorliegenden typischen Symptomen ein begründeter Verdacht auf eine Brustkrebserkrankung besteht, haben Anspruch auf die notwendige ärztliche Betreuung und Behandlung innerhalb der kurativen Versorgung.

Der qualitätsgesicherten Früherkennung soll nach ergänzender qualitätsgesicherter präoperativer Diagnostik die qualitätsgesicherte Behandlung an zertifizierten Brustzentren folgen, da der Nutzen nur bei Sicherung der gesamten diagnostischen und therapeutischen Kette gesichert ist.

3.10	**Konsensbasierte Empfehlung**	**geprüft 2025**
EK	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.	
	Starker Konsens	

3.2.1 Maßnahmen zur Brustkrebsfrüherkennung

3.11	**Konsensbasierte Empfehlung**	**geprüft 2025**
EK	Im Rahmen der gesetzlichen Krebsfrüherkennung soll den Frauen ein Anamnese- und Aufklärungsgespräch über mögliche Risikofaktoren angeboten werden.	
	Starker Konsens	

3.12		Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
ST		Die Brustselbstuntersuchung ist, selbst bei regelmäßiger Anwendung und Training, nicht in der Lage, als alleinige Methode die Brustkrebssterblichkeit zu senken.	
Evidenz-level **2**		[48], [49]	
		Starker Konsens	

3.13	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

3.14	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

3.2.2 Mammographiescreening

3.15	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
ST	Die Mammographie ist die einzige Früherkennungs-Methode mit gesicherter Reduktion der Brustkrebsmortalität.	
Evidenzlevel 1	[49], [50], [29], [51], [52], [32], [42], [53], [35]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Für das Mammographie-Screening ist für die Gruppe von eingeladenen im Vergleich zu nicht eingeladenen Frauen die Mortalitätsreduktion in Bezug auf das Mammakarzinom als gesichert anzusehen. Die Bewertungen der ca. 40 Jahre alten randomisierter Studien weisen hierfür eine Mortalitätssenkung von 20% für alle Altersgruppen aus [33], [43], [30], [54].

Von 1000 heute „brust"-gesunden 50-jährigen Frauen erkranken 90 bis 100 Frauen im Alter zwischen 50 und 75 an Brustkrebs. Davon würden ohne Screeningmammographie ca. 24 an Brustkrebs versterben. Entsprechend der vom IQWIG für den Gemeinsamen Bundesausschuss verfassten Entscheidungshilfe zum Mammographiescreening wird den Frauen mitgeteilt, dass in Deutschland durch regelmäßige Teilnahme am Mammographie-Screening von 1000 heute „brust"-gesunden Frauen zwischen 50 und 75 Jahren 3 bis 8 (der ansonsten 24 Todesfälle) vermieden werden können [55]. Diese Schätzung der verhinderten Brustkrebstodesfälle muss als konservativ und untere Grenze des erwarteten Bereichs angesehen werden [56], [57]. Die hierfür □zugrundeliegenden Studien sind 40 Jahre alt und können so die rasanten Entwicklungen in der Mammographie nicht berücksichtigen. Aktuelle Beobachtungsstudien und Simulationen lassen einen Mortalitätsreduktion in der Größenordnung von 40% realistischer erscheinen, was etwa einer Vermeidung von etwa 10 Brustkrebstodesfällen pro 1000 Frauen entsprechen würde.

Die Empfehlungen vieler internationaler interdisziplinärer Gremien berücksichtigen inzwischen neben RCTs auch gut kontrollierte Beobachtungsstudien moderner Screeningprogramme sowie zum Teil auch Modellierungen neben den erheblichen Fortschritten von Diagnostik (mammographische Technik, Qualitätssicherung der Screeningkette) und Therapie [58], [35], [59], [32], [30].

Entsprechend internationaler Einschätzung müssen die Risiken von Früherkennungsuntersuchungen durch falsch positive Befunde und Überdiagnosen mit den erwarteten Vorteilen der früheren Entdeckung in einem vertretbaren Verhältnis stehen. Dieses ist im Rahmen von qualitätsgesicherten Screeningprogrammen gerechtfertigt [30], [32].

Für die Altersgruppe zwischen 50-69 liegen für das deutsche MSP bereits erste umfassende Daten auf Populationsebene vor, die seine Effektivität bezüglich einer populations-bezogenen Senkung hoher Stadien um 37,7% belegen. Populationsbezogen konnte zudem bereits bei der nur ca. 50%igen Teilnahmerate eine

Mortalitätsreduktion belegt werden. Diese begann um 5 Jahre versetzt zum Screening-Start, also 2010 und erreichte bis 2018 bereits 25,8 % bei Frauen im Alter von 50-59 und betrug ca. 21,2% bei Frauen zwischen 60 und 69 Jahren [60], [61].

Der zeitliche Zusammenhang und die Tatsache, dass sich die Mortalitätsreduktion auf die eingeladenen Altersgruppen beschränkt, kann als starker Hinweis für einen Screeningeffekt gelten. Das Ausmaß dieses Effekts überzeugt, zumal die Teilnahmerate in Deutschland durchschnittlich nur bei ca. 50% liegt.

3.16	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	Frauen im anspruchsberechtigten Alter, aktuell im Alter von 50 bis einschließlich 75 soll die Teilnahme am Nationalen Mammographie Screening Programm (MSP) angeboten werden.	
Evidenzlevel **1**	[52], [32], [62], [63], [58]	
	Konsens	

3.17	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Im Rahmen der gynäkologischen Früherkennungsuntersuchung ist die Frau über den nachgewiesenen Vorteil bezüglich des brustkrebsspezifischen Überlebens durch Teilnahme am Mammographie Screening Programm (MSP) zu informieren. Dies soll dokumentiert werden.	
	Konsens	

Hintergrund

Für die seit 01.07.2024 neu hinzugekommene Altersgruppe der 70 bis einschließlich. 75-jährigen liegen umfassende Evidenzanalysen durch das IQWIG und das BfS vor [62], [63]. Die positive Bewertung der Screeningempfehlung für diese Altersgruppe wird auch durch eine neuartige Modellierung zu inkrementellen Änderungen von Tumor-abhängigen und-unabhängigen Einflüssen auf Brustkrebsmortalität und konkurrierende Todesursachen an umfassenden Alterskohorten gestützt [64].

Bei 70 bis 75-jährigen liegt der erwartete Nutzen durch eine Mortalitätssenkung über dem evtl. Risiko der Strahlenexposition. Tendenziell wird bei geringerer Brustdichte mit weniger falsch positiven und falsch negativen Befunden gerechnet.

Aufgrund zunehmender konkurrierender Todesursachen jenseits des 70. Lebensjahres nimmt das Risiko für Überdiagnosen zu. Dieses wird relativiert durch die mit zunehmendem Alter steigende Brustkrebsinzidenz und eine mittlere Lebenserwartung einer 70-Jährigen Frau von inzwischen über 14 Jahren. Das geschätzte Risiko für Überdiagnosen wird international für vertretbar gehalten [62], [65], [35], [32], [30].

Bei Frauen mit potentiell lebensverkürzenden Begleiterkrankungen sind Empfehlungen zu Früherkennungs-untersuchungen zu hinterfragen.

3.18	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
ST	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.	
Evidenzlevel **1**	[49], [51], [66], [63], [67]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die aktuellen Evidenzbewertungen [63], [67] der alten Studien, die die jüngere Altersgruppe einschloss, ergaben anhand der alten RCTs für die jüngere Altersgruppe der 40-49-jährigen Frauen eine signifikante Mortalitätsreduktion von 18%. Unter Einschluss ausschließlich der Studien mit geringem Verzerrungsrisiko ergab sich sogar eine Mortalitätsreduktion von 25%. Das Nutzen Risiko-Verhältnis ist aber aufgrund der deutlich geringeren Karzinominzidenz (bei Frauen ohne bekannte Risikofaktoren) bei den zu erwartenden höheren Raten an falsch positiven und falsch negativen Befunden (bei dichterem Drüsengewebe) sowie der höheren Strahlensensibilität im jüngeren Alter, weniger günstig als in den höheren Altersgruppen. Dennoch werden aufgrund des jüngeren Alters mehr Lebensjahre gewonnen. Unter Abwägung der o.a. Einflüsse wurde durch BfS und IQWIG lediglich eine Empfehlung für die Erweiterung des MSP auf Frauen im Alter von 45-49 ausgesprochen. Die Umsetzung durch den G-BA steht noch aus.

Während die US-Preventive Task Force [58], [35] -auch unter Berücksichtigung der höheren Karzinominzidenz bei schwarzen Frauen- ein Screening bereits ab dem 40. Lebensjahr empfiehlt, entspricht die aktuelle Empfehlung der deutschen Evidenzberichte, der der ECIBC und der meisten national organisierten Screeningprogramme [32], [68].

3.19	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	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.	
	Konsens	

Hintergrund

Mit jüngerem Alter nimmt das mit der Strahlung verbundene Risiko zu und liegt im Alter von 40 Jahren ungefähr doppelt so hoch wie im Alter von 50 Jahren. Bei Frauen mit Normalrisiko liegt die Inzidenz des Mammakarzinoms nur bei 35-50% der Inzidenz bei 50-jährigen Frauen.

Insgesamt liegt auch für Frauen ab 40 der Nutzen über dem Strahlungsrisiko. Allerdings treten im jüngeren Alter mehr falsch negative und falsch positive Befunde auf. Damit wird das Verhältnis des Nutzens zu den verschiedenen möglichen Risiken ungünstiger als bei Frauen ab 45 oder 50.

Unter Abwägung von Vor- und Nachteilen wird daher bei Normalrisiko kein systematisches Screening vor dem 45. Lebensjahr empfohlen [67], [69].

Ist allerdings mit einer höheren Inzidenz (aufgrund Familienanamnese oder anderer relevanter Risikofaktoren zu rechnen), ist von einem der 50-jährigen Frau vergleichbaren Risiko auszugehen. Daher sollte bei relevant positiver Familienanamnese (Erkrankung eines Familien-Mitglieds 1. Grades oder 2 Familienmitglieder 2. Grades) ab dem 40. Lebensjahr der Frau eine Mammographie angeboten werden (ZITAT: Empfehlungen der Strahlenschutzkommission: Indikationsliste). Bei Verdacht auf Hochrisiko sollte der Frau eine genetische Beratung angeboten werden.

Indikationsbezogene Früherkennung außerhalb des Screening-Programms

Definition: Moderates Risiko entspricht einem Lebenszeitrisiko von 17-29% [70]. Die Risikoabschätzung beruht auf dem BOADICEA-Modell, welches neben einer monogenen Mutation, anamnestische Faktoren, die Brustdichte und ggf. den PRS-Score berücksichtigt, wobei jeder zusätzliche Faktor die Genauigkeit der Abschätzung erhöhen kann [71].

Bei unklarer Abgrenzung zwischen moderatem und hohem Risiko können sich Frauen, z.B. in einem FBREK zertifiziertem Brustzentrum, genetisch beraten lassen. Die Kriterien, ab wann eine genetische Beratung zu empfehlen ist, finden sich in Kapitel 3.3.

Des Weiteren kann ein moderat erhöhtes Risiko vorliegen bei Z.n. Mammakarzinom bzw. DCIS und bei Z.n. histologisch gesicherter sog. B3-Läsion, v.a. atypsich duktale Hyperplasie oder Papillom mit Atypien (vgl. Kapitel 4.3).

Bei asymptomatischen Frauen mit moderat erhöhtem Risiko oder bei Zustand nach Mammakarzinom soll Früherkennung ab dem 40. Lebensjahr bzw. ab dem Diagnosedatum bis zum Erreichen des Screening-Alters empfohlen werden. Diese Untersuchungen können dann im kurativen Bereich durchgeführt werden.

Im Screeningalter können in Abhängigkeit vom Risiko und der mammographischen Beurteilbarkeit des Drüsengewebes auch ergänzende Methoden (Sonographie, MRT) oder kürzere Intervalle sinnvoll sein.

Frauen mit V.a. Hochrisiko soll die Vorstellung in einem Zentrum für familiären Brustkrebs /FBREK) empfohlen werden. Daraus leitet sich die weitere Empfehlung zur Früherkennung risikobezogen ab.

Allein das Vorliegen erhöhter Dichte (ACR4 bzw. D) begründet nicht die Einordnung als moderates Risiko, siehe dazu Unterkapitel „Dichte“

Bei asymptomatischen Frauen ist unabhängig vom individuellen Risiko die Anwendung nuklearmediznischer oder anderer Verfahren mit Röntgenstrahlung zur Früherkennung statt Screeningmammographie (z.B. Brust-CT; PET oder Szintigraphie der Brust) entsprechend Strahlengesetzgebung nicht zulässig [47].

Tomosynthese der Brust

Die digitale Brust-Tomosynthese (DBT)) mit synthetischem 2D-Bild ist eine technologische Weiterentwicklung der digitalen Mammographie.

3.20	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
ST	Die digitale Tomosynthese (3D-Mammographie oder digitale Brust-Tomosynthese) mit synthetischem 2D-Bild ist bezüglich Sensitivität und Spezifität der digitalen Mammographie (DM) überlegen.	
Evidenzlevel **2**	[72], [73], [32], [74], [75], [76]	
	Starker Konsens	

3.21	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	• 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.	
Evidenzlevel **2**	[32], [77], [78], [79], [80]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Tomosynthese ist ein mammographisches Schichtbildverfahren, welches die Darstellung der Brust in den üblichen Ebenen mit >=1 mm-Schichtdicke erlaubt. Durch die hierdurch mögliche Reduktion von Überlagerungen kann die mammographische Sensitivität erhöht werden. Das ergänzend aus dem (unter verschiedenen Angulierungen gewonnenen) Datensatz errechnete synthetische Bild („s2D"-Bild) erlaubt einen ergänzenden Überblick und verbessert die Vergleichbarkeit mit 2D oder 3D-Voraufnahmen. Es wird ohne zusätzliche Strahlenexposition errechnet und ist essentieller Bestandteil der modernen DBT-Bildgebung und verbessert den Vergleich mit Voraufnahmen.

Der Dosisbedarf einer Tomosynthese-Ebene liegt je nach Hersteller beim mittleren Dosisbedarf der entsprechende Ebene der digitalen Mammographie (Mittel über verschiedene Hersteller) oder leicht höher [81], [82]. Diese Strahlendosis entspricht den Strahlenschutz-Vorgaben für Mammographie.

Zum Einsatz der DBT in der Früherkennung liegen prospektiv kontrollierte und auch randomisierte Studien an über ca. 2 Mio. Frauen, seit 2022 auch mit moderner DBT-technologie sowie Meta-Analysen zu diesen Studien vor [72], [74], [75], [32], [73], [76], [83].

Diese sehr umfangreichen Daten belegen eine Zunahme der Detektionsrate im Vergleich zur DM um 2-2,5/1000 (ca. plus 30- 35%) bei gleicher oder geringerer Recallrate (0 bis -20%) und höherem PPV. Die Zunahme der Detektion betrifft nur invasive Karzinome bei unveränderter DCIS-Detektion.

Studien zur Tomosynthese, die in organisierten Screeningprogrammen mit 2-jährlichem Intervall durchgeführt waren, zeigten eine deutliche Zunahme der Detektionsrate bei gleicher oder sogar geringfügig abnehmender Recall-Rate im Vergleich zur digitalen Vollfeld-Mammographie (DM) [32], [73].

Die deutliche Zunahme der Detektion durch Tomosynthese wurde auch bei der im MSP durchgeführten bislang größten randomisiert kontrollierten Studie, der TOSYMA-Studie, beobachtet. Dort wurde bei gleichbleibender Recall-Rate die Detektionsrate

invasiver Karzinome durch DBT im Mittel (über alle Brustdichten) mit + 2,3/1000 berichtet. Die Mehrdetektion in der höchsten Dichtegruppe (Dichtetyp D) lag sogar bei + 5,8/1000 [75], [77].

Die international verfügbaren Daten bezüglich der Auswirkungen von DBT auf Intervallkarzinomraten und auf Folgerundenkarzinome sind noch begrenzt. Bislang wurden im Mittel keine bis geringe Auswirkungen auf Intervallkarzinomraten gefunden. Erste Ergebnisse zu Folgerundenkarzinomen zeigen günstige Auswirkungen. Weitere Daten vor allem aus randomisiert kontrollierten Studien bleiben für eine sichere Einschätzung erforderlich [84], [32].

Bis nach ausreichender Prüfung eine strahlenrechtliche Genehmigung vorliegt kann die Tomosynthese noch nicht im organisierten Screeningprogramm in Deutschland eingesetzt werden.

Eine Empfehlung für Screening mit Tomosynthese, vor allem auch im dichten Gewebe liegt von der ECIBC [32] vor. Bislang gibt aber es noch kein bevölkerungs-bezogenes Screening-programm nach EU-Leitlinien, welches Tomosynthese systematisch einsetzt. Im US-amerikanischen grauen Screening hingegen wird Tomosynthese inzwischen systematisch eingesetzt. Auch die amerikanische USPSTF-Leitlinie [58] impliziert Screening mit Tomosynthese. Neueste US-amerikanische Modellierungen belegen einen positiven Effekt der Tomosynthese auf den Outcome von Screening-Untersuchungen [35], [59].

Daten zu einer evtl. Brustkrebs-spezifischen Mortalitätsreduktion (durch den substitutiven Einsatz der Tomosynthese) fehlen noch, ebenso wie Abschätzungen zu evtl. Überdiagnosen.

3.2.3 Sonographie und Kontrastmittel-MRT

3.22	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Als alleinige Methode zur Brustkrebsfrüherkennung soll der systematische Einsatz von Sonographie nicht empfohlen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zum alleinigen Einsatz von Sonographie anstatt Mammographie zur Brustkrebsfrüherkennung liegt keine ausreichende Evidenz zum populationsbezogenen Outcome bezüglich Mortalitätsreduktion vor. Die Sonographie wird von führenden interdisziplinären internationalen Gremien nicht für ein systematisches Screening empfohlen [32], [58].

Für den zur Mammographie ergänzenden Ultraschall liegt ein großer RCT mit je >36.000 Frauen in Studien- und Kontrollgruppe aus Japan vor [85], [86]. Untersucht wurde der ergänzende Einsatz von Sonographie versus alleinige Mammographie bei japanischen Frauen, die jährliche Screeninguntersuchungen zwischen 40-49 Jahren erhalten.

In der Studiengruppe wurden deutlich mehr Karzinome (n=184) als in der Kontrollgruppe (n=117) gefunden. Im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 35 Intervallkarzinomen traten bei der Studiengruppe nur 18 Intervallkarzinome auf, was bei jährlichem Screening einer Reduktion um 48,6% entspricht.75,7% der Teilnehmerinnen waren prämenopausal. Die Brustdichte wurde nicht angegeben, wobei die Brustdichte bei Japanerinnen generell hoch ist [86].

Unsicher bleibt, ob diese Daten auf die westliche Bevölkerung (mit durchschnittlich größerem Brustvolumen) und auf 2-jährliche Screeningintervalle übertragbar sind.

Zudem sind mehrere Meta-Analysen zu prospektiven und retrospektiven Studien verfügbar [87], [88], [89], [90], [91], [92]. Alle Studien belegen, dass im dichten Drüsengewebe durch komplementär eingesetzte Sonographie 2-4 zusätzliche Karzinome bei 1000 ergänzenden Ultraschall-Untersuchungen gefunden werden können. Daten zum Outcome bezüglich der Brustkrebs-spezifischen Mortalitäts-reduktion und Überdiagnosen durch den ergänzenden Einsatz von Sonographie liegen weiterhin nicht vor. Die Metaanalysen belegen aber eine deutliche Erhöhung der Biopsierate auf das 3-4-fache im Vergleich zum Mammographie-Screening. Der berichtete PPV liegt vor allem bei niedrigem Risiko deutlich unter 10%; bei intermediärem Risiko verbessert sich der PPV von Biopsieempfehlungen auf ca. 15% [87], [93]. Auch kurzfristige Kontrollempfehlungen steigen bei Einsatz von supplementärem Ultraschall deutlich an, werden aber nur selten berichtet. Bezogen auf 10 Screeningrunden kann eine Erhöhung der Biopsierate auf 3-4% pro Runde dazu führen, dass nach 20 Jahren 2-jährlichem Screening 30-40% der Bevölkerung mindestens eine Biopsie erfahren haben.

Technologische Erweiterungen durch den Einsatz der automatisierten 3D-Sonographie (ABUS/AVUS) im Vergleich zur ärztlichen 2D-Sonographie (HH-US) konnten bislang keine relevanten Vorteile bezüglich Sensitivität und Spezifität belegen [94].

Eine aktuelle Multicenterstudie an > 6000 Frauen über mehrere Runden, wo Sonographie ergänzend zu Tomosynthese eingesetzt wurde, belegt für die Sonographie eine leichte Mehrdetektion von 1,1 Karzinomen bei 1000 Frauen bei allerdings einer Steigerung der Biopsierate von 2,8% (in den USA) auf 6,5%. Daten zum Outcome (Intervallkarzinome, Stadienverteilung) fehlen noch [95].

Unter Berücksichtigung der Belastungen durch erhöhte Raten an Biopsien und Kontrolluntersuchungen bei noch fehlendem Nachweis eines Effekts auf die Brustkrebs-spezifische Mortalitätsreduktion oder auch Überdiagnoseraten geben internationale interdisziplinäre Gremien, deren Entscheidungen auf Basis der Evidenz getroffen werden, bislang keine Empfehlung für den ergänzenden Einsatz von Sonographie im dichten Drüsengewebe bei asymptomatischen Frauen mit niedrigem Risiko [30], [32], [58].

3.23	**Konsensbasierte Empfehlung**	**neu 2025**
EK	Eine Kontrastmittel-MRT soll zur Früherkennung bei asymptomatischen Frauen außerhalb des Hochrisikokollektivs nicht erfolgen.	
	Konsens	

Hintergrund

Die vorliegende Evidenz berücksichtigt die Ergebnisse des bisher einzigen RCT, der Mammographie mit Kontrastmittel-MRT im Vergleich zur alleinigen Mammographie untersucht hat [96]. In der Erst-Runde wurde eine sehr hohe Anzahl von Karzinomen zusätzlich entdeckt (pro 1000 Frauen mit sehr dichtem Drüsengewebe (plus 16,5/1000). In der Folgerunde nimmt die Mehrdetektion erwartungsgemäß ab (plus 5,8/1000). Auch Raten an Biopsie- (2,7%) und Kontrollempfehlungen (2,3%) waren geringer als in der Prävalenzrunde. Sie liegen dennoch deutlich über den Raten des nationalen Screeningprogramms. Beeindruckend war ein deutlicher Rückgang der Intervallkarzinom-Rate um 50% bezogen auf eingeladene Frauen und um 80% bezogen auf teilnehmende Frauen [97]. Die Ergebnisse des o.g. bislang einzigen RCT werden bezüglich Sensitivität und Spezifität auch durch eine Multicenter-Studie aus den USA [98] unterstützt, wo Tomosynthese und MRT intraindividuell verglichen wurden. Insgesamt liegen für MRT der dichten Brust bei niedrigem oder intermediärem Risiko keine Daten zur Brustkrebs-spezifischen Mortalitätsreduktion oder zu erwartender Überdiagnosen vor.

Basierend auf den verfügbaren Daten haben zwei radiologische Gremien sowie das US-amerikanische NCCN in einem Expertenkonsensus ein ergänzendes Screening bei dichter Brust mit MRT empfohlen [99], [100], [101]. In den USA wird MRT im Rahmen des grauen Screenings eingesetzt und von NCCN auch empfohlen. Die dort im grauen Screening erhobenen Daten zu Screening mit versus ohne MRT bestätigen die höhere Detektionsrate insbesondere auch kleiner Karzinome mit MRT, lassen allerdings bislang keinen Effekt bezüglich Reduktion hoher Stadien oder einer Reduktion von Intervallkarzinomen erkennen [102] International wird MRT bislang nicht im Rahmen von populationsbezogenen Screening-Programmen eingesetzt. Neben Fragen der Untersuchungskapazität und Ressourcen im Gesundheitswesen bestehen offene Fragen zur Verfügbarkeit von Abklärungsmöglichkeiten von nur MRT-sichtbaren Befunden und bezüglich einer regelmäßigen Kontrastmittel-Applikation bei einem relevanten Teil der asymptomatischen Bevölkerung ohne erhöhtes Risiko.

Bis zum Vorliegen ausreichender Evidenz wird der systematische Einsatz von MRT bei Frauen mit niedrigem Risiko auch bei Eingrenzung auf sehr hohe Dichte auf Basis der verfügbaren Evidenz [32], [35], [59] in Europa kritisch gesehen.

Bei intermediärem Risiko und erschwerter Beurteilbarkeit erscheinen bis zum Vorliegen weiterer Daten Einzelfallentscheidungen sinnvoll.

Einsatz von Künstlicher Intelligenz (KI)

3.24	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Retrospektive Studien haben bereits vielversprechende Ergebnisse für den Einsatz von KI bei der Befundung von Mammogrammen gezeigt. [103], [104], [105], [106], [107].

Die Zwischenauswertung eines ersten prospektiven RCT (MASAI) mit 80.000 Frauen, die Hälfte mit üblicher Doppelbefundung, die andere mit menschlicher und KI Doppel- bzw. Drittbefundung, zeigt eine vergleichbare (sogar bessere) Sensitivität bei vergleichbarer Spezifität und Recall-Rate [108]. Die Studie wurde in einer schwedischen Screeningregion durchgeführt, wo eine nicht geblindete Doppelbefundung eingesetzt wird. In der Studie wird aktuell untersucht, ob sich die Intervallkarzinomraten unterscheiden; die Ergebnisse stehen noch aus. Die grundlegenden Ergebnisse werden bestätigt durch 2 weitere prospektiv kontrollierte Studien, bei denen KI ergänzend zu 2 Befundern eingesetzt wurde [109], [110]. Beide Studien bestätigen, dass bei ergänzendem Einsatz die Sensitivität im Vergleich zur rein menschlichen Befundung erhöht werden kann, bei gleicher oder verbesserter Spezifität.

Wenngleich es sich um erste Ergebnisse beim prospektiven Einsatz von KI handelt und das Vorgehen der verschiedene Studienansätze sich z.T. grundlegend unterscheidet, erscheinen bereits diese Ergebnisse ausreichend belastbar, um einen substitutive Einsatz von KI im Mammographie-Screening (z.B. der Ersatz der Doppelbefundung durch KI) zeitnah im deutschen System zu erproben und zu evaluieren. Prinzipiell sind verschiedene Szenarien für den Einsatz von KI im Mammographie-Screening denkbar [111], die sich in Sensitivität, Spezifität und einzusparender Arbeitszeit unterscheiden. Welcher Ansatz für das deutsche Screening am geeignetsten ist, ist zu diskutieren.

Um optimale Ergebnisse mit KI im Screening erzielen zu können, sind die Anwendung und der Einsatz der KI im Zusammenspiel mit dem Befundungsteam exakt zu definieren und im gegebenen Setting vor Umsetzung zu testen.

3.2.4 Mammographische Dichte

3.25	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
ST	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.	
Evidenzlevel **2**	[112], [113], [114]	
	Starker Konsens	

3.26	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
ST	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.	
Evidenzlevel **3**	[48], [51], [52], [115], [116], [117], [118], [32], [58], [35]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zunehmende mammographische Dichte ist ein unabhängiger moderater Risikofaktor für das Auftreten von Mammakarzinomen.

In früheren Publikationen wurde das Brustkrebsrisiko von hoher Dichte mit einem Faktor von 4 oder höher benannt. Diese Assoziation ist irreführend, da der Bezugspunkt (Risiko =1) das Brustkrebsrisiko der 40-jährigen Frau mit fettreichem Drüsengewebe ist, einem in der Bevölkerung seltenen Ereignis. Bei diesem Bezugspunkt wird bereits der Normalpopulation (die zu >85% eine Brustdichte von B oder C hat) eine Risiko-„erhöhung“ um den Faktor 2,2 bis 3,2 zugeordnet [119].

Bezieht man das Risiko der dichten Brust auf die Normalbevölkerung, so ergibt sich für sehr hohe Dichte (ACR4 oder D) eine Risikoerhöhung um den Faktor 1,3 bis 1,5 [120].

Allein das Vorliegen erhöhter Dichte (ACR4 bzw. D) begründet nicht die Einordnung als moderates Risiko, da im Vergleich zur Normalbevölkerung (85% aller Frauen haben eine Drüsengewebsdichte 2-3 oder B-C) , ein relevanter Anteil von Frauen mit im oberen Bereich der Dichte C ebenso wie bei Dichte D ein Lebenszeitrisiko < 15% haben [121], [119], [122].

Hohe mammographische Dichte korreliert aber auch mit einer Abnahme von Sensitivität und Spezifität, da dichtes Drüsengewebe Karzinome ohne relevante Architekturstörung und ohne Mikrokalkbildung verdecken kann (sog. Masking-Faktor). Hieraus resultiert, vor allem bei sehr hoher Dichte, eine relevante Risikoerhöhung für das Auftreten von Intervallkarzinomen [123], [123].

Bei neueren Arbeiten [124], [114], [125] fällt im Vergleich zu früheren Arbeiten eine Verringerung dieses Sensitivitätsverlustes durch Masking und eine zunehmende Eingrenzung auf den höchsten Dichtebereich (oberste Dichtebereiche ca. obere 5% bis ca. 15% der Dichtebereiche in der Screening- Population) auf. Diese Entwicklung lässt sich in qualitätsgesicherten Screening-Programmen parallel zur Etablierung der volldigitalen Mammographie beobachten.

Da auch im höchsten Dichtebereich ein relevanter Teil an invasiven Karzinomen und rasch wachsenden DCIS nur durch Mammographie gefunden wird, ist auch im sehr dichten Drüsengewebe zwar eine Verringerung, aber keine Aufhebung des mortalitätssenkenden Effekts der Mammographie zu erwarten. Daher soll auch im sehr dichten Drüsengewebe nicht auf die Mammographie verzichtet werden. Da Mortalitätsreduktion nur für Mammographie im Rahmen qualitätsgesicherter Programme nachgewiesen ist, soll die Screeningmammographie auch Frauen mit dichtem Drüsengewebe empfohlen werden [58], [32], [46].

Ob eine Dichtestratifizierung und ergänzende Bildgebung für Früherkennung bei Frauen mit Normalrisiko möglich oder sinnvoll sind, ist derzeit Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. Bislang wurde eine Stratifizierung in keinem zentralisierten Screening-programm umgesetzt.
Eine visuelle Dichteklassifikation erweist sich für eine Stratifizierung der Screeningmethode wegen der sehr hohen Interobserver-Varianz von durchschnittlich 30% und einer Intraobserver-Varianz bei 20% als ungeeignet [87]. Sie bietet den untersuchten Frauen keine Objektivität und kein verlässliches Ergebnis und Befundern keine Rechtssicherheit.

Von automatisierter Dichtemessungen, die die Dichte aus dem digitalen Mammogram ermitteln können, werden bessere Ergebnisse erwartet [126], [127].

Die Vergleichbarkeit von verschiedenen Dichtemessprogrammen sowie die Vergleichbarkeit von Dichtemessungen an unterschiedlichen Mammographiegeräten, ist noch Gegenstand der Forschung.

Methoden, deren Einsatz im dichten Drüsengewebe diskutiert wird, sind Tomosynthese (substitutiv) oder (ergänzend) Sonographie, bzw. MRT (siehe oben).

Dass der Einsatz zusätzlicher Bildgebung (Sonographie, KM-MRT, Tomosynthese) bei hoher Parenchym-Dichte zur Entdeckung zusätzlicher (meist invasiver) Karzinome führt, ist inzwischen erwiesen. Bei Ultraschall und MRT ist er aber verbunden mit einer im Vergleich zum Mammographie-Screening höheren falsch positiv-Rate, vor allem aber einer wesentlich höheren Rate an Kontrolluntersuchungs- und Biopsie-Empfehlungen (Faktor 2 bis mehr als 5). Bezüglich der o.g. supplementär oder substitutiv eingesetzter Methoden fehlen weiterhin Langzeitdaten zum Effekt auf Überleben und Überdiagnose [35], [102], [32], wenngleich insgesamt eine leicht verbesserte Datenlage Sonographie und MRT durch die genannten RCTs vorliegt [85], [86], [96], [97].

Damit besteht weltweit weiterhin eine noch unzureichende Evidenz bezüglich der Eignung evtl. supplementär einsetzbarer Methoden.
Wegen der im Vergleich zur Mammographie deutlich höheren Raten an Biopsie-Empfehlungen und psychisch belastenden kurzfristigen Kontrollen geben international führende interdisziplinäre Gremien keine Empfehlung für einen systematischen supplementären Einsatz von Sonographie oder MRT im organisierten oder grauen Screening (durch Sonographie oder MRT) [32], [58]. Der substitutive Einsatz von Tomosynthese (statt Mammographie) wird bei gleicher bis geringerer Abklärungsrate als die Screening-Mammographie diskutiert, wenngleich Daten zum Effekt der Mehrentdeckung durch Tomosynthese auf die Zahl und Stadienverteilung von Intervall- und Folgerundenkarzinomen noch abzuwarten sind.

3.3 Familiäres Mammakarzinom

(ICD-10-GM-2025 Z 80.-Bösartige Neubildung in der Familienanamnese, Z85.-Bösartige Neubildung in der Eigenanamnese)

Rund 30% aller Frauen mit einem Mammakarzinom in Deutschland weisen eine familiäre Belastung für Brustkrebs auf und erfüllen die Einschlusskriterien für eine genetische Untersuchung, die vom Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (DK) etabliert und validiert wurden (siehe Empfehlung 3.1) [128], [129]. Diese basieren auf einer Mutationsnachweisrate von mindestens 10% [70].

3.27	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	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.	
Evidenzlevel **2**	2: für Nachweiswahrscheinlichkeit einer wahrscheinlich pathogenen / pathogenen konstitutionellen Variante (PV) [130], [129]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei rund 25 % dieser Frauen kann eine pathogene / wahrscheinlich pathogene konstitutionelle Variante (Keimbahnvariante) (PV) in einem der bekannten prädisponierenden Hochrisikogene *BRCA1* oder *BRCA2* nachgewiesen werden [129]. Außerdem sollen Personen, bei denen in der Familie bereits eine PV identifiziert wurde, das Angebot erhalten, sich auf die spezifische PV testen zu lassen.

Frauen mit einer PV im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen erkranken rund 20 Jahre früher als Frauen ohne familiäres Risiko und haben ein lebenslanges Risiko von durchschnittlich

70 % an einem Mammakarzinom und < 20% *(BRCA2)* bis 45% *(BRCA1)* an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Die Erkrankungsraten an einem kontralateralen Mammakarzinom sind abhängig vom Alter bei Ersterkrankung. Sie betragen durchschnittlich 25% *(BRCA2)* bis 40 % *(BRCA1)* in 20 Jahren nach der Erstdiagnose eines Mammakarzinoms [131], [132].

3.28	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Untersuchungen von Frauen jünger als 70 Jahre bei Erstdiagnose eines triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC) ohne weitere familiäre Belastung zeigten eine Prävalenzrate von 10 % für PV in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* [133], [134]. Eine mindestens 10 %-ige Prävalenz konnte auch in anderen Untersuchungen für Frauen mit der Diagnose eines Ovarialkarzinoms vor dem 80. Geburtstag und für Männer mit Mammakarzinom beobachtet werden [134], [135].

Diese Kriterien sind nicht von den Indikationskriterien der „Qualitätsvereinbarung Molekulargenetik“ der vertragsärztlichen Versorgung erfasst. Aufgrund einer fehlenden Signifikanz für die Absicherungen einer mindestens 10 %-igen Nachweisrate, bedingt durch die niedrige Anzahl von analysierten Personen in den zugrundeliegenden Untersuchungen, ist eine weitere systematische Validierung dieser Erkrankungskonstellationen an größeren Kollektiven notwendig.

Es konnten mittlerweile auch weitere Risikogene für das Mammakarzinom identifiziert werden, z.B. *ATM*, *BARD1, CHEK2, PALB2, RAD51C* und *RAD51D.* Während PV in *ATM, BARD1, CHEK2, RAD51C* und *RAD51D* mit einem moderaten Brustkrebsrisiko von ca. 20 bis 30 % assoziiert sind [136], scheint der Nachweis einer PV im *PALB2* Gen mit einem ähnlich hohen Risiko für das Mammakarzinom wie PV im *BRCA2* Gen einherzugehen [137].

Neben dem Mammakarzinomrisiko ist für PV in *RAD51C* und *RAD51D* zusätzlich ein etwa 10 %-iges lebenslanges Ovarialkarzinomrisiko beschrieben [138]. Für *PALB2* ist ein lebenslanges Ovarialkarzinomrisiko von ca. 5% (95% KI 2 bis 10%) beschrieben [139], [140]. Am Beispiel des Risikogens *PALB2* kann der Einfluss der familiären Belastung auf das individuelle Erkrankungsrisiko gezeigt werden: so liegt das lebenslange

Risiko für eine PV-Trägerin, deren Mutter und Schwester an einem Ovarialkarzinom mit 50 Jahren erkrankt sind, bei rund 16% (95% KI 8 bis 28%) [90].

3.29	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **2**	[141], [142], [143], [144], [16]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Der Wunsch von ratsuchenden Personen nach ausführlichen Informationen und einer gemeinsamen Entscheidung über Präventions- und Behandlungsoptionen ist mehrfach einschlägig belegt [142]. Diese Feststellungen gelten, zumindest in Deutschland, weitgehend unabhängig von Bildungsschicht, Alter oder Gesundheitszustand [145], [146]. Solche sogenannten evidenzbasierten Gesundheitsinformationen sind Voraussetzung für Partizipation und informierte Entscheidungen. Es konnte auch gezeigt werden, dass evidenzbasierte Gesundheitsinformationen die Entscheidungen verbessern können [147], [143], [144]. Betreuende Ärztinnen und Ärzte sollten dazu angemessene Materialien für Ratsuchende nutzen (z.B. https://www.krebsinformationsdienst.de/service/iblatt/erblicher-brustkrebs-eierstockkrebs-leichte-sprache.pdf) und Angebote zur speziellen Wissensvermittlung in Anspruch nehmen [148].

In einer randomisierten kontrollierten Studie wurden Entscheidungshilfen für PV Trägerinnen in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* im Hinblick auf ihren Nutzen im individuellen Entscheidungsprozess untersucht (https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/informationen/aktuelles/detailansicht/online-entscheidungshilfe-fuer-frauen-mit-erblicher-brca-mutation/). Frauen, die die Entscheidungshilfe genutzt haben, zeigten weniger Entscheidungskonflikte, höheres Wissen, eine größere Akzeptanz und bessere Vorbereitung auf die Entscheidung [16]. In einer weiteren randomisierten kontrollierten Studie (EDCP) wurden diese Entscheidungshilfen zusammen mit einem Entscheidungscoaching gegenüber der regulären Betreuung von Trägerinnen von PV im Entscheidungsprozess bzgl. präventiver Optionen getestet. Frauen, die das Entscheidungscoaching erhalten hatten, spielten eine aktivere Rolle im

Entscheidungsprozess, waren zufriedener mit dem Entscheidungsprozess, hatten weniger Entscheidungskonflikt, mehr Wissen über Genbefund und Risiken und fällten schneller eine präventive Entscheidung [149].

Im Rahmen des Beratungsgespräches sollte mit den Ratsuchenden die Indikation zur psychoonkologischen Unterstützung geprüft werden [150].

3.30	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Der Kontakt zur Krebsselbsthilfe sollte gesunden sowie erkrankten Frauen und Männern mit erhöhten Risiken angeboten werden, um ihrem Wunsch nach weiteren Informationen nachzukommen und sie in ihrem Recht auf Selbstbestimmung zu bestärken.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Im Kontext von Genuntersuchungen und darauf aufbauenden Präventionsoptionen sowie im Nebenwirkungsmanagement nach risikoreduzierenden Maßnahmen bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs, zeigt sich besonderer Unterstützungsbedarf der disponierten Familien im Entscheidungsfindungsprozess. Das gelebte Erfahrungswissen der Krebs-Selbsthilfe (z.B. www.brca-netzwerk.de) ergänzt daher Gesundheitsinformationen und die ärztliche Beratung.

3.31	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Einteilung von Sequenzvarianten für monogene Erkrankungen erfolgt anhand eines 5-stufigen Klassifizierungssystems (s. Tabelle: Tabelle 7).

Tabelle 7: 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 ≥ PP > 0.90**
3	unklar (Variante unklarer Signifikanz, VUS)	0.10 ≤ PP ≤ 0.90
2	wahrscheinlich benigne	0.001 ≤ PP < 0.10
1	benigne	PP < 0.001

In den ACMG/AMP-Richtlinien (ACMG, American College for Medical Genetics and Genomics; AMP, Association for Molecular Pathology) zur Variantenklassifizierung werden die Schwellenwerte für die Variantenklassifizierung durch probabilistische Grenzen definiert, die im Konsens festgelegt wurden [151], [152], [153], [154].

Durch das Angebot von Genpanelanalysen, mit denen alle bekannten Risikogene untersucht werden können, werden neben den PV-Trägerinnen in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* ca. 6 % Trägerinnen von PV in anderen Risikogenen identifiziert [155]. Durch die Hinzunahme neuer und weniger gut charakterisierter Risikogene als BRCA1 und BRCA2 in Genpanelanalysen steigt die Rate von Varianten unklarer Signifikanz (VUS) auf rund 20 % . Bei VUS handelt es sich um Sequenzvarianten, deren klinische Relevanz zum Bewertungszeitpunkt nicht klar ist und die im Rahmen eines Fünf-Klassen-Systems zur Interpretation von genetischen Varianten [151], [152], [153], [154] als Klasse 3 Varianten bezeichnet werden.

3.32	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	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 • Konkurrierende Risiken, Prognose und Therapierbarkeit im Falle eines Krankheitseintrittes unter Berücksichtigung des spezifischen Erscheinungsbildes des genetisch definierten Tumorsubtyps • Ggf. Risiken für assoziierte Tumoren	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Beratung vor der genetischen Untersuchung und nach Erhalt des Ergebnisses der genetischen Untersuchung sollte nicht-direktiv, umfassend und verständlich sein. Sie sollte die Informationen (Empfehlung 3.32) enthalten, die für präferenzsensitive Entscheidung der Beratenen notwendig sind [129], [155], [156], [131], [136].

3.33	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
ST	*BRCA1-assoziierte* Mammakarzinome weisen häufig einen charakteristischen histopathologischen und immunhistochemischen Phänotyp auf: • invasives Karzinom mit medullären Eigenschaften • G3-Morphologie • Östrogenrezeptor-, Progesteronrezeptor- und HER2-Negativität (triple-negativ)	
Evidenzlevel **2**	2: für histo-pathologische Charakteristika [157], [158]	
	Starker Konsens	

3.34	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Vorliegen dieser Charakteristika sollte vom Pathologen auf die Möglichkeit eines erblichen Hintergrunds hingewiesen werden.	
	Konsens	

Hintergrund

Mammakarzinome, die auf der Basis einer genetischen Disposition entstehen, können ein distinktes Treibergenprofil aufweisen, welches sich in phänotypischen Besonderheiten manifestieren kann. Dies konnte für *BRCA1*-assoziierte Mammakarzinome nachgewiesen werden. Während *BRCA2*-assoziierte Mammakarzinome wie sporadische Karzinome imponieren, weisen *BRCA1*-assoziierte Karzinome gehäuft einen besonderen Phänotyp auf, der Eigenschaften eines medullären Karzinoms zeigt, ohne jedoch das Vollbild des klassischen medullären Typs des Mammakarzinoms auszubilden [71], [159]. Zu diesen besonderen Eigenschaften gehören makroskopisch relativ glatte äußere Begrenzung mit eher verdrängendem als infiltrativem Wachstum und ein markiger, weniger derber Aspekt. Charakteristisch sind außerdem eine G3-Morphologie mit hochgradiger Kernpleomorphie, hoher mitotischer Aktivität und fehlender Tubulusbildung bei oftmals synzytialem Wachstum sowie eine fehlende Expression von Steroidhormonrezeptoren und HER2 (triple-negativ). Der Ki67-Proliferationsindex liegt in der Regel über 30% und die Tumorzellen zeigen oftmals eine Expression basaler Zytokeratine (CK5/6, CK14). Das Tumorstroma weist vermehrt eine ausgeprägte lymphoplasmazelluläre Infiltration auf und im benachbarten tumorfreien Brustgewebe fällt häufiger eine sogenannte lymphozytäre Lobulitis auf, die aber ein schwächeres Hinweiskriterium darstellt. Das Vorhandensein dieser Merkmale sollte Anlass sein, eine genetische Disposition in Betracht zu ziehen und eine familienanamnestische Befragung anzuregen.

Für weitere Risikogene liegen ebenfalls Daten zu Assoziationen zum vorherrschenden Tumorphänotyp vor. So sind Erkrankungen bei Nachweis von PV in den Genen *BARD1, PALB2, RAD51C* und *RAD51D* häufiger mit dem Tumorphänotyp des triple-negativen

Mammakarzinoms verbunden als Erkrankungen bei Frauen ohne ebensolche PV-Nachweise [160]. Erkrankungen mit PV-Nachweis in den Genen *ATM* und *CHEK2* sind häufiger mit Hormonrezeptor (HR)-positiven Mammakarzinomen assoziiert. Trägerinnen einer PV im TP53 erkranken in mehr als 40% der Fälle an einem HER2/neu-positiven Mammakarzinom.

3.35	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei Patientinnen mit einer konstitutionellen wahrscheinlich pathogenen / pathogenen Variante (PV) im *BRCA1*- oder *BRCA2-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 Jahren erfolgen. Eine zusätzliche, alle zwei Jahre erfolgende Mammographie ab dem 40. Lebensjahr sollte ebenso im Rahmen einer wissengenerierenden Versorgung und entsprechender Ergebnisevaluation erfolgen.	
Evidenzlevel **2**	[161], [162], [163], [164], [165], [70], [156]	
	Konsens	

Hintergrund

Frauen mit einem genetischen Risiko für das Mammakarzinom erkranken im Durchschnitt früher als Frauen aus der Allgemeinbevölkerung. Daher sind die üblichen Früherkennungsmaßnahmen nicht ausreichend. Das deutsche Mammographie-Screening-Programm (MSP) nach § 25 Abs. 2 und 3 SGB V zur Früherkennung von Brustkrebs in der allgemeinen weiblichen Bevölkerung richtet sich an asymptomatische Frauen im Alter von 50 Jahren bis 75 Jahre (und ab 45 Jahren unter Begutachtung). Besonderheiten von Frauen aus familiären/hereditären Hochrisikokollektiven (u. a. höhere Lebenszeitrisiken für das Mammakarzinom mit zumeist jüngerem Alter bei Ersterkrankung) sind nicht gesondert im MSP berücksichtigt. International werden unterschiedliche Empfehlungen zu Maßnahmen der intensivierten Früherkennung (iFE) gegeben (u. a. die Altersgrenzen, die Einschlusskriterien und/oder den Umfang der Maßnahmen betreffend), wobei die Mamma-MRT einbezogen wird (z. B. [70], [164], [166]). Der Stellenwert der iFE hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ist jedoch nicht abschließend geklärt.

Auswertungen zur diagnostischen Güte der Verfahren als iFE-Maßnahme (z.B. zur Mammographie bzw. MRT, u. a. bezogen auf Alter und/oder Mutationsstatus) sind publiziert [163].

In den systematischen Recherchen nach klinischen Studien zum Stellenwert der iFE-Maßnahmen bezogen auf Outcomeparameter (Mortalitäts-, Inzidenzraten,

Tumorstadien, Lebensqualität), die im Rahmen der S3-Leitlinienaktualisierung durchgeführt wurden, konnten eine prospektive und zwei retrospektive Kohortenstudie/n (LoE 2a-3c) mit eingeschränkter Aussagekraft ihrer Ergebnisse zu Hochrisikokollektiven bzw. Trägerinnen von PV in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* identifiziert werden [167], [168], [169]. Sie erlauben Eindrücke z. B. zu Detektions- bzw. Inzidenzraten. Zur Bewertung des Nutzens der intensivierten Früherkennungsmaßnahmen in Hochrisikokollektiven bzw. bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen liegen keine direkten Belege einer Mortalitätsreduktion durch intensivierte Früherkennung vor. Durch iFE können Mammakarzinome jedoch in frühen Stadien entdeckt werden [169], [156]. Die intensivierte Überwachung ist allerdings auch mit einem Anstieg der Abklärungen aufgrund falsch positiver Befunde verbunden.

Hinzu kommt, dass bisher nur ein Teil des familiär bedingten Risikos aufgeklärt ist. Basierend auf neuen und kostengünstigen Hochdurchsatzverfahren zur Genanalyse wurden in jüngerer Zeit neue Risikogene identifiziert, mit weiteren ist zu rechnen. Für diese neuen Gene ist das klinische Erscheinungsbild, z.B. die altersabhängigen Erkrankungsrisiken und das eventuelle Auftreten spezieller genetisch definierter histologischer Tumortypen mit möglichen Auswirkungen auf den natürlichen Krankheitsverlauf und die Effektivität der bildgebenden Verfahren, noch weitestgehend unbekannt. Vor diesem Hintergrund sind besondere Anforderungen an die Sicherung von Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität zu stellen.

Daher wurden strukturierte Maßnahmen der intensivierten Früherkennung (iFE) (unter Einschluss der MRT) im Rahmen von Verträgen nach § 140a SGB V an den bundesweiten Zentren des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs implementiert. Diese adressieren Frauen mit nachgewiesener wahrscheinlich pathogener /pathogener konstitutioneller Varianten (Klasse 4 und 5) in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* und weiteren Brustkrebsrisikogenen *(ATM, BARD1, BRIP1, CDH1, CHEK2, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53)* sowie Frauen zwischen 30 und 50 Jahren aus nicht-informativ getesteten Familien mit einem Mammakarzinomrisiko von > 5% in 10 Jahren. Essentieller Bestandteil dieser Versorgung ist die Erfassung der Ergebnisqualität des iFE auf der Basis einer begleitenden, pseudonymisierten Dokumentation (HerediCaRe Register). Eine mortalitätsbezogene Auswertung ist nur durch eine Anbindung an die Krebsregister möglich und unbedingt anzustreben.

Zur Sicherstellung von Struktur- und Prozessqualität in der Mammadiagnostik sind umfangreiche Maßnahmen etabliert, so z. B. im Rahmen des Mammographie-Screening-Programms oder der diagnostischen Mammauntersuchungen. Empfehlungen und Qualifizierungsmaßnahmen von Fachgesellschaften unterstützen den Prozess zur Stärkung der Qualität in der Anwendung der Mammadiagnostik. Eine engere Vernetzung und Kooperation bereits etablierter Versorgungsstrukturen mit extern auditierten Brust- und Screeningzentren, sollte vorangetrieben und konsolidiert werden.

3.36	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	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 medikamentöse Therapie des *BRCA*-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 *BRCA1* und *BRCA2* mit PARP-Inhibitoren (s. Kapitel medikamentöse Therapie).	
Evidenzlevel **2**	[170], [171], [172], [173], [174], [175], [176], [177], [178], [179]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Entwickelt eine Frau mit einer PV in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* ein Mammakarzinom, so richtet sich die Behandlung derzeit weitestgehend nach den Empfehlungen für das sporadische Mammakarzinom. Dies gilt auch für Mammakarzinome, die mit Mutationen in anderen Brustkrebsrisikogenen assoziiert sind.

Mehrere präklinische und retrospektive Studien deuten jedoch auf eine verminderte Sensitivität *BRCA*-inkompetenter Zellen auf Spindelgifte wie Vinca-Alkaloide und Taxane [180], [181] und eine erhöhte Sensitivität auf DNA-interkalierende Substanzen wie Platinderivate hin [172]. Eine retrospektiv durchgeführte Mutationsanalyse von Studienpatientinnen des TNBC-Arms der Geparsixto Studie hat jedoch keinen Benefit für die *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen durch den Zusatz von Platin ergeben [182]. Ein systematischer Review und eine Meta-Analyse von sieben Studien mit insgesamt 808 TNBC-Patientinnen, von denen 159 PV in den *BRCA1/BRCA2*-Genen getragen haben, hat den Effekt einer neoadjuvanten Platin-basierten Chemotherapie untersucht [183]. Von den TNBC-Patientinnen mit PV in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* erreichten 93 (93/159; 58,4%) eine pCR, während 410 Wildtyp-Patienten (410/808; 50,7%) eine pCR (OR 1,459 CI 95% [0,953-2,34] p = 0,082) erreichten. Diese Metaanalyse weist für die Zugabe von Platin zu Chemotherapien in der neoadjuvanten Phase zwar Unterschiede, aber keine statistische Signifikanz bezüglich der Verbesserung der pCR-Rate bei Patientinnen mit PV in den *BRCA*-Genen im Vergleich zu Wildtyp-TNBC-Patienten nach.

Der direkte Vergleich zwischen Platin und Taxan wurde in der TNT-Studie in der metastasierten Situation geprüft. In dieser Studie wurde bei Patientinnen mit PV in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* eine objektive Ansprechrate (ORR objective response rate) von 68% auf Carboplatin verglichen mit 33% auf Docetaxel gezeigt (p=0,01) [184].

Für die Behandlung von Mammakarzinomen bei Trägerinnen von PV in den *BRCA1-/BRCA2*-Genen liegen Ergebnisse zum Einsatz von PARP-Inhibitoren vor:

In der randomisierten, doppelblinden OlympiA-Studie wurde der orale Poly(adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase-Inhibitor Olaparib als adjuvante Therapie für Patientinnen (n=1836) mit PV in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* und frühem, Her2-negativem Brustkrebs und hohem Risiko ein Jahr lang mit einem entsprechenden Placebo verglichen [176]. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,5 Jahren zeigte sich für das Gesamtüberleben (OS) eine signifikante Verbesserung in der Olaparib-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe [Hazard Ratio 0,68; 98,5% Konfidenzintervall (CI) 0,47-0,97; P = 0,009] ohne neue Sicherheitssignale.

In der Phase-III-Studie OlympiAD verlängerte Olaparib signifikant das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu einer Chemotherapie nach ärztlicher Wahl (TPC) bei Patientinnen mit PV in den *BRCA*-Genen und Her2-negativem metastasiertem Brustkrebs (mBC). In der Gesamtpopulation (302 Patienten) betrug das mediane OS 19,3 Monate für Olaparib und 17,1 Monate für TPC (Hazard Ratio 0,89, 95% Konfidenzintervall 0,67-1,18). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 18,9 bzw. 15,5 Monate. Die Dreijahresüberlebensrate betrug 27,9 % für Olaparib gegenüber 21,2 % für TPC. Es wurden keine neuen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Olaparib beobachtet [177].

In der Phase-III-Studie Embraca wurden Patientinnen n=431) mit PV in den *BRCA1/2*-Genen und fortgeschrittenem, HER2-negativem Mammakarzinom 2:1 randomisiert zu Talazoparib 1mg/d oder einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes. In der medianen Nachbeobachtungszeit von 44,9 bzw. 36,8 betrug die HR für die Überlebenszeit unter Talazoparib im Vergleich zur Chemotherapie betrug 0,848 (95% CI 0,670-1,073; P = 0,17); Median (95% CI) 19,3 Monate (16,6-22,5 Monate) versus 19,5 Monate (17,4-22,4 Monate). Insgesamt verbesserte Talazoparib die Überlebenszeit im Vergleich zur Chemotherapie nicht signifikant, wobei nachfolgende Behandlungen die Ergebnisse beeinflusst haben könnten [178].

Es gibt erste Daten zum Ansprechen von PARPi beim HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom aus der Phase II IIT TBCRC 048. Die Daten an einer kleinen Anzahl von Patientinnen zeigen, dass die PARP-Inhibition eine wirksame Behandlung für Patientinnen mit PV im *PALB2* Gen oder wahrscheinlich pathogenen / pathogenen Varianten in *BRCA1/BRCA2* im Tumorgewebe sein kann [185].

3.37	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	**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 PV in den Genen *BRCA1*- oder *BRCA2* 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.	
Evidenzlevel **2**	[186], [187], [188], [189], [190], [191], [192], [193], [194], [179], [70], [195]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Als risikoreduzierende Operationsverfahren bei gesunden Mutationsträgerinnen stehen die beidseitige risikoreduzierende Mastektomie (BRRM) und die beidseitige risikoreduzierende Salpingo-Oophorektomie (BRRSO) zur Verfügung. Die BRRM senkt das Risiko für eine Brustkrebserkrankung um über 95%. Ein Effekt der BRRM auf die Reduktion der brustkrebsspezifischen Mortalität ist nicht abschließend gesichert. Ob die BRRM einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, ist bisher nicht ausreichend belegt [186], [187], [188], [191], [192], [193], [194], [179].

Eine erste prospektive multizentrische Kohortenstudie untersuchte die Brustkrebs-spezifische Mortalität und Gesamtmortalität [195]. Während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 10,3 Jahren unterzogen sich 722 von 1712 *BRCA1*- (42 %) und 406 von 1145 *BRCA2*-PV Trägerinnen (35 %) einer BRRM. Bei den *BRCA1*-PV Trägerinnen wurden 52 Todesfälle (20 durch BC) in der Überwachungsgruppe und 10 Todesfälle (einer durch Mammakarzinom) nach BRRM beobachtet. Die Hazard Ratios betrugen 0,40 (95% CI 0,20-0,90) für die Gesamtsterblichkeit und 0,06 (95% CI 0,01-0,46) für die Brustkrebs-spezifische Sterblichkeit. Die Brustkrebs-spezifische Überlebensrate im Alter von 65 Jahren betrug 93 % für die Früherkennung und 99,7 % für die BRRM. Bei *BRCA2-PV* Trägerinnen wurden 29 Todesfälle (7 durch Brustkrebs) in der Überwachungsgruppe und 4 Todesfälle (kein Brustkrebs) nach BRRM. Die Hazard Ratio für die Gesamtmortalität betrug 0,45 (95% CI 0,15-1,36). Die Brustkrebs-spezifische Überlebensrate im Alter von 65 Jahren betrug 98 % bei der Früherkennung und 100 % bei der BRRM. Für *BRCA1-PV* Trägerinnen war die BRRM mit einer geringen

Brustkrebsspezifischen Mortalität verbunden als die Früherkennung, was für *BRCA2* PV Trägerinnen nicht zutraf.

Die Rate der metachronen ipsilateralen Zweitkarzinome (neu entstandenes Karzinom selbe Seite) scheint bei bereits erkrankten Patientinnen mit nachgewiesener *BRCA1/2-PV* nach derzeitigem Wissensstand nicht wesentlich erhöht zu sein, sodass eine brusterhaltende Therapie mit nachfolgender Radiatio adäquat ist [196], [197].

Vor jeder risikoreduzierenden Operation ist eine umfassende Aufklärung mit individueller Risikokalkulation erforderlich, die das betroffene Gen, die familiären Krebserkrankungen, nicht-genetische Risikofaktoren und falls zutreffend das Alter bei Ersterkrankung, die Prognose nach Ersterkrankung sowie weitere konkurrierende Risiken berücksichtigt [198], [199]. Die Präferenz der Patientinnen und Patienten ist bei Planung des operativen Vorgehens zu berücksichtigen.

Die genannten Faktoren können für eine individuelle Risikobewertung mittels Risikoalgorithmen (z.B. CanRisk) eingesetzt werden und modifizieren die individuelle Erkrankungswahrscheinlichkeit sowohl für Trägerinnen von PV in Risikogenen als auch für nicht-informativ getestete Ratsuchende. Solche Programme ermöglichen außerdem eine detaillierte Risikobewertung mit geschätzten 5-Jahres-, 10-Jahres- und Lebenszeitrisiken, was Basis für eine Beratung und gemeinsame Entscheidungsfindung hinsichtlich präventiver Maßnahmen darstellen kann.

Zur Identifizierung risikomodifizierender genetischer Faktoren i.S.e. Polygenen Risiko Scores wurden genomweite Assoziationsstudien (engl: genome-wide association studies, GWAS) durchgeführt. Bei diesen Studien wurden zahlreiche und in der Allgemeinbevölkerung häufige genetische Varianten (meist sog. single nucleotide variants, SNVs) identifiziert, die das Mamma- bzw. das Ovarialkarzinomrisiko jeweils geringfügig modifizieren und daher als „Niedrigrisikovarianten“ bezeichnet werden. Das Zusammenspiel aller Niedrigrisikovarianten für die personalisierte Risikoberechnung wird derzeit geprüft, indem der multiplikative Effekt aller Niedrigrisikovarianten zu einem individuellen ‚Polygenen Risiko Score‘ (PRS) zusammengefasst wird. Für das Mammakarzinom wurden PRSs entwickelt, die z.B. 77, 88 , 313 oder 3.820 Niedrigrisikovarianten umfassen [200], [201]. Es wird davon ausgegangen, dass etwa 18% des familiären Mammakarzinomrisikos ‚polygen‘ sind und durch das Zusammenspiel von Niedrigrisikovarianten erklärt werden können [202]. Der Einsatz von PRSs soll im Rahmen strukturierter Prozesse vor Einsatz in der klinischen Routine validiert werden.

Bei der präoperativen Beratung sollten auch die Möglichkeiten zur Sofortrekonstruktion umfassend diskutiert werden.

Eine mögliche Risikoreduktion durch die risiko-reduzierend Gabe von Tamoxifen ist nicht eindeutig nachgewiesen. Während in einer Studie eine signifikante Reduktion des kontralateralen Zweitkarzinoms um 70% beschrieben wurde [203], ergab eine weitere Studie in der multivariaten Analyse keine Signifikanz [204].

3.38	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	**Risikoreduzierende Operation bei gesunden Trägerinnen wahrscheinlich pathogener / pathogener konstitutioneller Varianten in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* (Klasse 4/5): prophylaktische bilaterale Adnexektomie.** Frauen mit einer PV in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* haben ein lebenszeitlich erhöhtes Risiko für ein Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom und/oder ein primäres Peritonealkarzinom. Bei gesunden Frauen mit einer PV in den Genen *BRCA1*- oder *BRCA2* 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.	
Evidenzlevel **2**	[167], [186], [188], [190], [205], [206], [207], [208], [209], [210]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die BRRSO reduziert das Ovarialkarzinomrisiko um 97%. Darüber hinaus konnte für BRRSO eine 75 %-ige Reduktion der Gesamtmortalität gezeigt werden [211], [212]. In einer Meta-Analyse wurden 2018 10 Kohortenstudien mit 8087 Teilnehmende eingeschlossen (2936 (36 %) BRRSO und 5151 (64 %) Kontrollen, die jeweils *BRCA1*- oder *BRCA2*-PV Trägerinnen waren), die den Effekt des Eingriffs auf das Brust- und Eierstockkrebsrisiko untersuchten [209]. In allen Studien wurde die BRRSO mit oder ohne BRRM mit keiner BRRSO verglichen. Die Sicherheit nach der GRADE-Bewertung war aufgrund des hohen Risikos von Verzerrungen sehr gering. Neun Studien mit 7927 Frauen wurden in die Meta-Analysen einbezogen. Die mediane Nachbeobachtungszeit reichte von 0,5 bis 27,4 Jahren. Es gab Hinweise mit sehr geringer Sicherheit, dass BRRSO die Gesamtüberlebenszeit verlängern und die Sterblichkeit an HGSC (high grade seröses Ovarialkarzinom) bei *BRCA1*- und *BRCA2*-PV Trägerinnen senken kann. Es gab Hinweise mit sehr geringer Sicherheit, dass BRRSO das Risiko des Versterbens durch HGSC bei Frauen mit ein PV im *BRCA1*-Gen verringert. Die Beweise für die Wirkung von BRRSO auf HGSC bei *BRCA2*-PV Trägerinnen waren aufgrund der geringen Anzahl sehr unsicher.

Ob durch die BRRSO das Brustkrebsrisiko reduziert wird, ist derzeit nicht eindeutig geklärt. Erste retrospektive Untersuchungen beschrieben eine Risikoreduktion für das Erstkarzinom um 50%, 30–50% für das kontralaterale Zweitkarzinom [213], [214], [212]. Neuere prospektive Untersuchungen deuten auf einen deutlich geringeren Effekt hin bzw. konnten diesen gar nicht nachweisen [215], [216]. In der aktuellsten multizentrischen prospektiven Kohortenstudie wurden 2272 *BRCA1*- und 1605

BRCA2-PV Trägerinnen über einen Zeitraum von durchschnittlich 5,4 bzw. 4,9 Jahren beobachtet; bei 426 Frauen trat Brustkrebs auf [197].

Es gab keinen Zusammenhang zwischen BRRSO und Brustkrebs für *BRCA1*- (HR = 1,23; 95% CI 0,94-1,61) oder *BRCA2*-PV Trägerinnen (HR = 0,88; 95% CI 0,62-1,24). Bei *BRCA2*-Mutationsträgern lag die HR bei 0,68 (95% CI 0,40-1,15) und 1,07 (95% CI 0,69-1,64) für eine BRRSO, die vor oder nach dem Alter von 45 Jahren durchgeführt wurde. Die HR für *BRCA2*-Mutationsträgerinnen nahm mit zunehmender Zeit seit der BRRSO ab (HR = 0,51; 95% CI 0,26-0,99 für 5 Jahre oder länger nach der BRRSO). Insgesamt fanden sich in der Studie keine Hinweise darauf, dass die BRRSO das Brustkrebsrisiko für *BRCA1*-PV Trägerinnen verringert. Für *BRCA2*-PV Trägerinnen wurde ein potenziell positiver Effekt 5 Jahre nach der BRRSO beobachtet. Alle drei Studien unterliegen jedoch auch möglichen Verzerrungen, sodass die Frage derzeit nicht letztendlich geklärt ist.

In der eingangs erwähnten Meta-Analyse von Eleje et al. [209], gab es Hinweise mit sehr geringer Sicherheit, dass die BRRSO die Gesamtüberlebenszeit verlängern und die Brustkrebs-spezifische Mortalität bei *BRCA1*- und *BRCA2*- PV Trägerinnen senken kann. Es gab Hinweise mit sehr geringer Sicherheit, dass die BRRSO die Brustkrebs-spezifische Mortalität bei Frauen mit *BRCA1*-Mutationen verringert. Die Beweise für die Wirkung der BRRSO auf Brustkrebs bei *BRCA2*-Trägerinnen waren aufgrund der geringen Anzahl sehr unsicher.

In einer weiteren Meta-Analyse [210] wurde der Einfluss der BRRSO auf das Brustkrebsrisiko und die Brustkrebs-spezifische Mortalität untersucht. Subgruppenanalysen zeigten, dass die BRRSO nicht mit einer Verringerung des primären Brustkrebsrisikos (RR = 0,89, 95%CI: 0,68-1,17) bei *BRCA1*-PV Trägerinnen, sondern mit einer Verringerung des primären Brustkrebsrisikos bei *BRCA2*-PV Trägerinnen (RR = 0,63, 95%CI: 0,41-0,97) einhergeht.

Nach abgeschlossener Familienplanung wird die risikoreduzierende beidseitige Salpingo-Oophorektomie als Option bei Trägerinnen von PV im *BRCA1*-Gen ab 35 Jahren angeboten, empfohlen wird der Eingriff mit 40 Jahren. Bei Trägerinnen von PV im *BRCA2*-Gen stellt die BRRSO mit 40 eine Option dar und mit 45 Jahren wird sie empfohlen. Der Eingriff sollte, wenn möglich, minimal-invasiv erfolgen. Eine kombinierte, niedrig-dosierte kombinierte Hormonersatztherapie ist bei Uteruserhalt bis zum Alter von ca. 50 Jahren indiziert.

3.39	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	**Risikoreduzierende Operation bei bereits unilateral an Brustkrebs erkrankten Trägerinnen wahrscheinlich pathogener / pathogener konstitutioneller Varianten (PV) in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* (Klasse 4/5): kontralaterale prophylaktische Mastektomie und prophylaktische bilaterale Adnexektomie** Bereits an Brustkrebs erkrankte Frauen mit einer PV in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* 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 *BRCA1* oder *BRCA2* 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 *BRCA1* oder *BRCA2* führt die prophylaktische Adnexektomie zu einer Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität und zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens.	
Evidenzlevel **2**	[217], [204], [198], [199], [218], [219], [220], [221], [222], [208], [210], [179], [223]	
	Konsens	

Hintergrund

Bereits einseitig an Brustkrebs erkrankte Trägerinnen einer *BRCA1/2* PV haben ein erhöhtes Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom von rund 25–45% in 15 Jahren [224], [225], [226], [227]. Das Risiko hängt wesentlich vom betroffenen Gen und dem Alter bei Ersterkrankung ab. Die bilaterale oder kontralaterale Mastektomie reduziert die Inzidenz für ein Zweitkarzinom der Brust. Studien weisen auch auf eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch die kontralaterale Mastektomie hin, wobei deren Stellenwert noch nicht abschließend bewertet wurde. Es muss dabei auch die Prognose des Erstkarzinoms beachtet werden [211], [228], [229], [230].

Subgruppenanalysen der Meta-Analyse von Gaba et al. [210] zum Einfluss der BBRSO auf das kontralaterale Brustkrebsrisiko zeigten, dass die BRRSO weder mit einer Verringerung des kontralateralen Brustkrebsrisikos (RR = 0,85, 95%CI: 0,59-1,24) bei *BRCA1*-PV Trägerinnen noch mit einer Verringerung des kontralateralen Brustkrebsrisikos bei *BRCA2*-PV Trägerinnen (RR = 0. 35, 95%CI: 0,07-1,74) einhergeht. Sie ist aber mit einer Verringerung der Brustkrebs-spezifischen Mortalität bei an Brustkrebs erkrankten *BRCA1*-PV Trägerinnen (RR = 0,46, 95%CI: 0,30-0,70) verbunden.

Der Zeitpunkt des Einsatzes einer risikoreduzierenden kontralateralen Mastektomie – sofern indiziert – ist sorgfältig abzuwägen. Daten, die belegen, dass aus onkologischer Sicht der Einsatz dieser Operation im Rahmen der Primärtherapie bei Ersterkrankung zu bevorzugen wäre, sind nicht abschließend vorhanden. Unabdingbar ist, dass eine umfassende Beratung über den Stellenwert einer kontralateralen risikoreduzierenden Operation hinsichtlich Nutzen und Schaden und unter Berücksichtigung

möglicher Alternativen stattfindet. Der Patientin sollte eine ausführliche Bedenkzeit zur Verfügung stehen.

3.40	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	**Risiko-reduzierende Operation bei Risikopersonen ohne nachgewiesene wahrscheinlich pathogene / pathogene Variante (PV) (Klasse 4/5) in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2*** Bei Frauen ohne nachgewiesene einer PV in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* ist der Nutzen einer risiko-reduzierend bilateralen Mastektomie oder einer risiko-reduzierend kontralateralen Mastektomie nicht nachgewiesen.	
Evidenzlevel **2**	[199], [231], [232], [179]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Für gesunde Frauen oder bereits an einem Mammakarzinom erkrankte Frauen aus *BRCA1/2* negativ getesteten Risikofamilien ist der Nutzen risikoreduzierender Operationen nicht belegt [228], [179]. Die Indikationen sollten daher sehr streng gestellt werden. Dies gilt ebenfalls für Frauen mit Nachweis einer PV in einem nicht-*BRCA1/2*-Risikogen.

3.4 Versorgungsstrukturen: Strukturmerkmale einer guten Versorgung

3.41	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2025

EK	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.	

	Starker Konsens	

3.42	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

3.43	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Patientinnen und Patienten mit DCIS u/o invasivem Mammakarzinom sollen in einer prätherapeutischen und in einer postoperativen interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In Deutschland sind nachhaltige und flächendeckende Strukturen für die Früherkennung und Betreuung der Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs implementiert.

Das Mammographie-Screening war das erste Früherkennungsprogramm in Deutschland, das im Sinne eines organisierten Programms entsprechend §25 SGB V initiiert wurde. Die Ergebnisse des Screening-Programms werden in jährlichen Qualitätsberichten evaluiert. Dabei erfüllen, mit Ausnahme der Teilnahmerate, alle Parameter die Mindestanforderungen der EU-Leitlinien [233].

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs erfolgt vor allem in den zertifizierten Brustkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V.. Im Behandlungsjahr 2021 wurden 85,6% der inzidenten Fälle in Brustkrebszentren betreut [234].

In den zertifizierten Zentren behandelt ein interdisziplinäres und berufsgruppenübergreifendes Team die Patientinnen und Patienten entlang der gesamten Versorgungskette. Neben der obligaten Erfassung des genetischen Risikos mittels „Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs“ [235], erfolgt die Diagnostik, Therapie, Nachsorge und Palliation der Betroffenen entsprechend den Empfehlungen der Leitlinie und in enger Zusammenarbeit und Abstimmung mit der hausärztlichen Versorgungsebene und weiteren Fachdisziplinen der Grundversorgung. In den regelmäßigen Zertifizierungsaudits wird die leitliniengerechte Betreuung unter anderem mit Hilfe der Qualitätsindikatoren der Leitlinie überprüft.

Die Wirksamkeit des Konzepts der Zertifizierung von Zentren wurde mit der Wizen-Studie (Wirksamkeit der Versorgung in onkologischen Zentren) bestätigt [236]. In der Studie konnte auf Basis der AOK-Versichertendaten aus den Jahren 2009-2017 für alle 11 untersuchten Tumorentitäten ein Vorteil im Gesamtüberleben gezeigt werden, wenn die Betroffenen in zertifizierten Kliniken erstbehandelt wurden. Für die 143.720 Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom betrug die Hazard Ratio (HR) 0,77 [0,74: 0,81]. Dabei wurde der Effekt wurde umso größer, je länger ein Zertifikat vorhanden war: Bei einer Dauer < 1 Jahr lag die HR bei 0,89 [0,77;1,03] und nach 5 Jahren Zertifizierung bei 0,74 [0,71; 0,78]. In einer Subanalyse konnten die Studienverantwortlichen zeigen, dass bezogen auf die Gesamtbevölkerung 2017 im Beobachtungszeitraum 5,456 Lebensjahre/Jahr verloren wurden (years of life lost, YLL) und 5 Jahre nach Diagnose 859 Todesfälle/Jahr hätten vermieden werden können, wenn die Betroffenen in einem zertifizierten Brustkrebszentrum erstbehandelt worden wären [237]. Ausgehend von diesen Ergebnissen hat die „Regierungskommission für eine moderne und gerechte Krankenhausversorgung“ in ihrer fünften Stellungnahme, in der sie eine Qualitätspotenzialanalyse für Krebserkrankungen durchführte, gezeigt, dass bereits 2021 die mediane Erreichbarkeit eines zertifizierten Brustkrebszentrums 17,5 Minuten betrug und lediglich 10% der Bevölkerung eine Anfahrtszeit von >40 Minuten benötigen würde [237].

Die Untersuchungen zeigen, wie wirkungsvoll das auf der S3-Leitlinie beruhende Versorgungskonzept der multidisziplinären, transsektoralen und berufsgruppenübergreifenden Brustkrebszentren ist. Folgerichtig sollte die Diagnostik und Behandlung der Betroffenen ausschließlich in diesen qualitätsgesicherten Netzwerken erfolgen.

Die geplante Weiterentwicklung der Strukturen im Gesundheitssystem, u.a. im Kontext der Krankenhausreform und der Ambulantisierung der operativen Medizin, muss ist in diesem Sinne sicherstellen, dass unabhängig von dem Ort der Leistungserbringung, also stationär oder ambulant, die gleichen Qualitätskriterien für alle Partner der zertifizierten Netzwerke gelten und die gleichen Ergebnisse erreicht werden.

4 Lokoregional begrenzte Primärerkrankung

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

4.1.1 Basisdiagnostik

Bei der Abklärung auffälliger Befunde sowie im Rahmen der prätherapeutischen Diagnostik bei gesichertem Mammakarzinom wird eine Basisdiagnostik, wie sie in Empfehlung 4.1 beschrieben ist, empfohlen. Ein Algorithmus für den Ablauf der Diagnostik von Frauen mit auffälligen Befunden der Mamma befindet sich in Kapitel 10.1 (Algorithmus Abklärungsdiagnostik bei Symptomen und Befunden) und gilt auch für Frauen, deren suspekte Befunden außerhalb von Screeningprogrammen erhoben wurden.

4.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Als Basisuntersuchungen gelten: • Anamnese und klinische Brustuntersuchung: Inspektion, Palpation von Brust und Lymphabflussgebieten • Mammographie • Ultraschall. Ergibt die klinische Brustuntersuchung einen auffälligen Befund, soll die Diagnostik durch geeignete bildgebende Verfahren und ggf. eine histologische Untersuchung komplettiert werden.	
	Starker Konsens	

4.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **B**	Die Wirkungen endogener und exogener Hormone sollten bei Durchführung und Befundung diagnostischer Maßnahmen berücksichtigt werden.	
Evidenzlevel **2,**	[238], [239], [240], [241]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Ist die Beurteilbarkeit der diagnostischen Verfahren durch die Wirkung einer Hormonbehandlung nur eingeschränkt möglich, muss für das weitere Vorgehen eine individuelle Entscheidung (z.B. Wiederholung der Untersuchung nach Absetzen der Hormoneinnahme) getroffen werden. Der Zusatzgewinn einer eventuellen Untersuchungswiederholung oder - verschiebung sollte gegenüber einer relevanten Diagnose - oder Therapieverzögerung in Abhängigkeit vom Verdachtsgrad abgewogen werden. Folgende Maßnahmen sind dabei zu berücksichtigen [238], [239], [240], [241], [242], [243]:

- Modifikation, Absetzen oder Unterbrechung der Hormoneinnahme (unter Beachtung des histologischen Ergebnisses)
- Angepasste Wahl bildgebender Verfahren
- Aufklärung über hormonbedingte Einschränkungen der diagnostischen Sicherheit (vermehrte Falsch-Positiv- und Falsch-Negativ-Raten) aller Methoden. Insbesondere der Einsatz der MRT ist unter Berücksichtigung erhöhter Falsch-Positiv-Raten zu prüfen [244], [245].

4.1.2 Bildgebende Verfahren

Mammographie

4.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Frauen ab 40 Jahren sollen bei auffälligem Befund eine Mammographie erhalten.	
	Starker Konsens	

4.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Frauen unter 40 Jahren soll die Mammographie dort eingesetzt werden, wo ein Malignomverdacht anhand klinischer Untersuchung, Sonographie und - soweit indiziert - perkutaner Biopsie nicht mit ausreichender Sicherheit ausgeräumt werden kann.	
	Starker Konsens	

4.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Zu einer mammographischen Abklärung sollen geeignete Zusatzaufnahmen erwogen werden.	
	Starker Konsens	

4.6	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	Im Rahmen der Abklärung eines auffälligen Befundes und hoher mammographischer Dichte bzw. eingeschränkter mammographischer Beurteilbarkeit soll eine Sonographie ergänzend durchgeführt werden.	
Evidenzlevel **2**	[116], [117], [246]	
	Starker Konsens	

4.7	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	Bei aktuell nachgewiesenem Malignom soll prätherapeutisch eine Mammographie oder Tomosynthese bds. in guter Qualität vorliegen oder durchgeführt werden.	
Evidenzlevel **2**	[247], [248]	
	Starker Konsens	

4.8	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei aktuell nachgewiesenem Malignom soll • eine Sonographie beider Axillae erfolgen. • Bei auffälligem Axillabefund soll, wenn technisch möglich, eine stanzbioptische Klärung ergänzt werden. • Bei hoher mammographischer Dichte oder mammographisch erschwerter Beurteilbarkeit des Drüsengewebes soll eine Sonographie der Brust bds. ergänzend durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Bildgebung bei symptomatischen und prätherapeutischen Patientinnen dient der möglichst korrekten Einschätzung des Befundes bezüglich Dignität und Ausdehnung. Prätherapeutisch soll sie die optimale Therapieplanung sowie den Ausschluss weiterer abklärungsbedürftiger Veränderungen sicherstellen.

In der diagnostischen Abklärungssituation ist die Indikation für eine Mammographie bei ausreichendem Malignomverdacht dadurch gegeben, dass die Mammographie, auch im Vergleich zu Sonographie und MRT, einen relevanten Teil früher invasiver Karzinome bzw. DCIS nachweisen oder deren Ausdehnung erfassen kann. Dieses gilt insbesondere bei Frauen über 40 Jahren [249], [250].

Die Prätest-Wahrscheinlichkeit erhöht sich bei asymptomatischen Frauen um den Faktor 2 und mehr, wenn ein familiäres Risiko oder ein bereits auf der Gegenseite nachgewiesenes Mammakarzinom vorliegt. Bei klinischem Verdacht liegt diese Erhöhung je nach Art des klinischen Befundes in der Regel noch deutlich höher.

Bei symptomatischen Patientinnen unterhalb des 40. Lebensjahres sollte zunächst die klinische und sonographische Untersuchung erfolgen. Wenn mittels Sonographie (und ggf. perkutaner Biopsie) ein Mammakarzinom nicht ausreichend sicher auszuschließen ist, soll der Einsatz der Mammographie je nach klinischem Verdachtsgrad bzw. verbleibender Unsicherheit, individuellem Risiko und Alter der Patientin erwogen werden. Grundsätzlich ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Sensitivität mit zunehmender Dichte des Gewebes bezüglich nicht-mikrokalktragender Befunde abnimmt.

Um die Möglichkeiten der radiologischen Diagnostik voll auszuschöpfen, sollen im Rahmen der Abklärung unklarer Befunde abhängig von der diagnostischen Sicherheit die 2D-Mammographie, ggf. Tomosynthese sowie weitere geeignete Zusatzaufnahmen (z. B. individuell bzw. anatomisch angepasste Projektionen, sog. gerollte Aufnahmen, Spot- und bei Mikrokalk Vergrößerungsaufnahmen) eingesetzt werden. Für den Einsatz der Tomosynthese in der diagnostischen Situation liegt für nicht mikrokalktragende Befunde verglichen mit anderen Zusatzaufnahmen eine verbesserte oder mindestens gleichwertige Sensitivität und Spezifität zur Beurteilung von Weichteilveränderungen vor (https://dbep.ec.gdt.evidenceprime.com/profile/BEA4FBF5-BDFA-B0AE-89F0-DC5D63008429).

Ist ein Malignomausschluss mit den oben genannten Verfahren einschließlich der Sonographie nicht möglich, ist primär die minimal invasive Klärung indiziert. In Fällen, in denen mit den oben genannten Techniken keine sichere Diagnose gestellt werden kann oder bei denen eine Biopsie problematisch ist (multiple Befunde, ausgeprägte Vernarbungen, anatomische Limitation), kann der Einsatz eines Kontrastmittel-gestützten Verfahrens erwogen werden. Für eine generelle Empfehlung des primären Einsatzes eines kontrastmittelverstärkten Verfahrens in der diagnostischen Abklärungssituation liegen keine ausreichenden Studien vor [251], [252].

Im Falle eines nachgewiesenen Malignoms soll prätherapeutisch auch bei Frauen unter 40 Jahren eine Mammographie/Röntgenuntersuchung beidseits durchgeführt werden [253], [254]. Darüber hinaus soll eine Sonographie der Axilla der betroffenen Seite und bei pathologischem Befund der Axilla auch der gegenseitigen Axilla erfolgen. Bei auffälligem Axillabefund soll, wenn technisch möglich, eine stanzbioptische Klärung ergänzt werden, da der Nodalstatus für die weitere Therapieplanung von Bedeutung ist [255]. Bei hoher mammographischer Dichte oder mammographisch erschwerter Beurteilbarkeit des Drüsengewebes soll eine Sonographie der Brust bds. ergänzend durchgeführt werden. Ist die Aussagekraft der bereits erfolgten Bildgebung bzgl. der Ausdehnungsdiagnostik eingeschränkt, sollte ein Kontrastmittel-verstärktes Verfahren ergänzt werden. Siehe unten stehendes Kapitel (KM-Verfahren).

Die Aufnahmeerstellung und Befundung von der Bildgebung soll auf Geräte und Personen beschränkt sein, die geeigneter Qualitätssicherung unterliegen (z. B. im

Rahmen des Mammographie-Screening-Programms oder den bestehenden Qualitätssicherungs-Vereinbarungen).

Sonographie

4.9	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	Die Sonographie soll zur Abklärung klinisch unklarer und mammographischer sowie MR-tomographischer Befunde der Beurteilungskategorien 0, 3, 4 und 5 eingesetzt werden.	
Evidenzlevel **1**	[116], [117], [246], [256], [257], [258], [259], [260], [261], [262]	
	Starker Konsens	

4.10	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Das Ziel einer standardisiert durchgeführten Mammasonographie ist die systematische und reproduzierbare Durchuntersuchung der Brustdrüse und der Axilla. Die Befunde sollen reproduzierbar dokumentiert werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Sonographie soll zur Abklärung klinisch unklarer und mammographischer sowie MR-tomographischer Befunde der Kategorien 0, 3, 4 und 5 eingesetzt werden. Zusatzkriterien zum B-Bild wie die Dopplersonographie, 3D-Sonographie und Elastographie können bei der Differenzierung zwischen malignen und benignen Befunden hilfreich sein [263], [264], [265], [266], [267], [262], [268].

Zur Beurteilung des axillären Nodalstatus soll die Sonographie eingesetzt werden [269], [255], [270]. Es kann hilfreich sein den Ultraschall zur postoperativen Qualitätskontrolle bezüglich Restdrüsengewebe nach risiko-reduzierend Mastektomie bei Hochrisikopatientinnen einzusetzen.

Die Untersuchung soll systematisch, reproduzierbar und unter Arztvorbehalt durchgeführt werden.

Die regelmäßige Teilnahme an zertifizierten Fortbildungsveranstaltungen zum Thema Mammadiagnostik (z.B. über die DEGUM) wird generell empfohlen [271].

Kontrastmittel-Verfahren (KM-MRT und KM-Mammographie)

4.11	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	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.	
Evidenzlevel **2**	[272]	
	Starker Konsens	

4.12	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	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/-zentrizität, sehr dichtes Drüsengewebe etc. Die Indikation hierzu sollte in einer multidisziplinären Konferenz gestellt werden.	
Evidenzlevel **2**	[273], [274], [275], [276], [277], [278], [279], [280]	
	Starker Konsens	

4.13	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei Multifokalität/-zentrizität und geplanter **brusterhaltender** Operation sollte ein Kontrastmittel-MRT erfolgen.	
	Starker Konsens	

4.14	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

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

- Z. n. perkutaner Biopsie mit benignem Ergebnis, aber unzureichender radiologisch-pathologischer Korrelation
- Suspekter Tastbefund ohne ausreichendes Korrelat in Mammographie und Sonographie und benigner Biopsie.
- Suspekte Befunde in Mammographie oder Sonographie, bei denen eine perkutane Biopsie nicht sinnvoll durchführbar ist (z. B. Herd anatomisch bedingt einer perkutanen Biopsie nicht zugänglich, multiple gleichartige suspekte Befunde)
- Pathologische Sekretion mit V.a. intramammäre Ursache (vgl. Empfehlung 4.27)

In diesen Fällen ermöglicht die KM-MRT eine relevante Erhöhung des positiven wie vor allem des negativen Vorhersagewertes [272]. Für die KM-Mammographie liegt eine vergleichbare Treffsicherheit wie für die KM-MRT vor.

Ist **im Falle eines nachgewiesenen Malignoms** die Aussagekraft der bereits erfolgten Bildgebung bzgl. der Ausdehnungsdiagnostik eingeschränkt, sollte ein Kontrastmittel-verstärktes Verfahren ergänzt werden.

Die beste Evidenzlage gibt es hierbei für den Einsatz der Kontrastmittel-MRT bei invasivem Mammakarzinom unabhängig vom individuellen Risikoprofil. Der Einsatz der präoperativen KM-MRT zeigt eine verbesserte Sensitivität zur Detektion weiterer invasiver ipsilateraler Befunde sowie eine erhöhte Detektionsrate für kontralaterale Karzinome. Die bislang größte und aktuellste Meta-Analyse belegt sowohl ein verbessertes rezidivfreies Überleben (Hazard Ratio 0,89) als auch ein besseres Gesamt-Überleben durch die Anwendung einer KM-MRT präoperativ. Für das chirurgische Outcome konnte eine Reduktion der Nachresektionsrate und der Anzahl der Re-Operationen nachgewiesen werden. Zur Beurteilung eines isolierten DCIS liegen bislang nur wenige Daten vor [276], [277].

Die vorliegenden Daten rechtfertigen den routinemäßigen Einsatz dieses Verfahrens bei allen Patientinnen mit einem neu diagnostizierten Mammakarzinom und dichtem

Drüsengewebe oder erschwerter Beurteilbarkeit mit Mammographie und Sonographie. Darüber hinaus gehören zu diesen Fällen zum Beispiel:

- unklare lokoregionäre Ausbreitung nach der konventionellen Diagnostik
- Verdacht auf Multifokalität /-zentrizität und geplante brusterhaltende Operation [279]
- lobuläres Karzinom, diffus wachsendes und auch mammographisch okkultes Mammakarzinom
- hohes genetisches bzw. familiäres Erkrankungsrisiko
- junge, prämenopausale Patientinnen
- hohe Brustdichte (ACR C und D)
- geplante Teilbrustbestrahlung

Sollte die KM-MRT nicht durchführbar sein (z. B. nicht MR-fähige Herzschrittmacher, Cochleaimplantat, Klaustrophobie, Therapieverzögerung durch schwierige Terminierung), liegen auch für die KM-Mammographie Studien vor, die eine Detektionsverbesserung belegen. Zwei aktuelle vergleichende Meta-Analysen ab 2020 weisen für hierfür Sensitivitäten (91-97%) und Spezifitäten (66-74%) aus, die in einem vergleichbaren Rahmen wie die für die KM- MRT (Sensitivität: 97%, Spezifität: 52-69%) liegen [281], [280].

Der besondere Vorteil der KM-Mammographie in der prätherapeutischen Situation liegt zudem in der gleichzeitigen Darstellung von anreicherndem Gewebe und Mikroverkalkungen im selben Bild, was für die Operationsplanung relevante Vorteile haben kann.

Wenn immer möglich, sollten zusätzliche Befunde aus additiven KM-Verfahren, die zu einer Änderung des therapeutischen Vorgehens führen, prätherapeutisch histologisch gesichert werden. Hierfür ist das Vorhandensein der fachlichen und technischen Voraussetzungen zur Durchführung einer entsprechend gesteuerten Biopsie Voraussetzung. Die Festlegung der Indikation zur prätherapeutischen Bildgebung mit einem KM-Verfahren in einer multidisziplinären Konferenz ermöglicht die optimale Berücksichtigung aller hierfür relevanten diagnostischen und therapeutischen Aspekte.

4.1.3 Diagnostische Sicherung

(ICD-10-GM-2025 D48.6 Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens der Brustdrüse, D 05.-Carcinoma in situ der Brustdrüse, C50.-Bösartige Neubildung der Brustdrüse)

Bildgebungsgesteuerte minimalinvasive Biopsie

4.15	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	Die histologische Abklärung von Befunden soll durch Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie und in zu begründenden Ausnahmefällen durch offene Exzisionsbiopsie erfolgen.	
Evidenzlevel **2**	[260], [282], [283], [284]	
	Starker Konsens	

4.16	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Die Steuerung der Biopsie soll mit Hilfe der Bildgebung erfolgen, die den Befund eindeutig darstellt. Bei der Wahl der Entnahmemethode sollen die diagnostische Sicherheit und das Nebenwirkungsrisiko berücksichtigt werden. Der Untersucher soll durch geeignete Maßnahmen sicherstellen, dass die Lokalisation des Befundes wiederzufinden ist (z.B. durch Markereinlage).	
	Starker Konsens	

4.17	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Auch bei primär durch Mammographie oder Kontrastmittel-MRT detektierten Befunden soll bei sicherem sonographischem Korrelat die sonographisch gesteuerte Stanzbiopsie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

4.18	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	Bei Vorliegen von Mikrokalk ohne begleitenden Herdbefund soll die röntgen gesteuerte Vakuumbiopsie eingesetzt werden.	
Evidenzlevel **2**	[282], [285]	
	Starker Konsens	

4.19	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Zur röntgen- oder MRT-gesteuerten Gewebegewinnung sollte die Vakuumbiopsie eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

4.20	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Bei allen Biopsien ist die Korrelation zwischen dem histologischen Ergebnis und der klinischen Verdachtsdiagnose zu überprüfen und zu dokumentieren.	
	Starker Konsens	

4.21	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	Zur feingeweblichen Abklärung bildgebend suspekter Lymphknoten sollte primär die Stanzbiopsie eingesetzt werden.	
Evidenzlevel **2**	[286], [287], [288], [289], [290], [255]	
	Starker Konsens	

4.22	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei der interventionellen, vorzugsweise sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie sollten ≥ 3 Proben bei ≤ 14 G bei nachweisbarer Zielerfassung der Stanznadel entnommen werden.	
Evidenzlevel **2**	[291], [292], [293], [294]	
	Starker Konsens	

4.23	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

4.24	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Ergebnisse der Studie von [294]. kommen in einer unizentrischen prospektiv randomisierten Studie zu dem Ergebnis, dass zum Erreichen einer diagnostischen Genauigkeit von 99% mit der 14G Stanzbiopsienadel, unabhängig vom Einsatz einer Koaxialnadel, 2 Zylinder ausreichen. Bei Nutzung der 16G Nadel waren 3 Zylinder ohne und 5 Zylinder mit Koaxialnadel notwendig. Die Konsensbasierte Empfehlung fordert aber weiterhin, auch vor dem Hintergrund der Gewebemenge für zusätzliche pathologische Untersuchungen min 3 Zylinder mit 14 Nadel oder dickeren Nadeln.

Bildgebende Lokalisation

4.25	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Die prä- oder intraoperative Markierung soll insbesondere bei nicht tastbaren Veränderungen mit der Methode erfolgen, mit der der Befund eindeutig darstellbar ist. Der Nachweis einer adäquaten Resektion ist intraoperativ durch Präparateradiographie oder Präparatesonographie zu erbringen. Sollte eine MR-gesteuerte Markierung durchgeführt worden sein, so soll im Fall eines histologisch unspezifischen benignen Befundes eine MR-Kontrolle innerhalb von 6 Monaten durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

4.26	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei der präoperativen Drahtmarkierung nicht tastbarer Befunde soll der Draht im Herd liegen und diesen weniger als 1 cm überragen. Wenn der Draht den Herd nicht penetriert, soll die Entfernung zwischen Draht und Herdrand ≤ 1 cm sein. Bei 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 Gewebsmaterial an den Pathologen gesandt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die histologische Abklärung soll minimalinvasiv durch Stanz- oder Vakuumbiopsie erfolgen. Durch Stanz- und Vakuumbiopsie werden prätherapeutisch notwendige tumorbiologische Faktoren zur Therapieplanung erfasst (Tumortyp, Grading, Hormonrezeptorstatus, HER2neu, Ki-67, u. a. m.). In Ausnahmefällen, in denen eine minimalinvasive Intervention nicht möglich ist, kann die offene Exzisionsbiopsie angewendet werden. Dabei muss beachtet werden, dass im Anschluss eine primär systemische Therapie nicht mehr möglich ist und schlussfolgernd auch keine postneoadjuvante Therapieoptimierung. Eine Biopsie soll immer mit dem bildgebenden Verfahren durchgeführt werden, mit dem der Befund eindeutig darstellbar ist. Ist der Befund mit mehreren Verfahren darstellbar, ist das schonendste Verfahren zu wählen. Bei einer Biopsie ist immer die Korrelation zwischen dem histologischen Ergebnis und der bildgebenden Verdachtsdiagnose zu überprüfen. Sollte eine Biopsie nicht repräsentativ durchgeführt worden sein, muss eine weitere Biopsie erfolgen, um ein repräsentatives Ergebnis zu erhalten. Der Stanzkanal muss nicht entfernt werden [295], [296].

Zur feingeweblichen Abklärung bildgebend suspekter Lymphknoten sollte primär die Stanzbiopsie eingesetzt werden [286], [287], [288], [289].

Für die Lokalisation von nicht-palpablen Läsionen stehen verschiedene Methoden zur Verfügung (u.a. Drahtmarkierung, intraoperative Sonographie sowie sondengestützte Detektionsverfahren) [297], [298], [299], [300], [301], [302].

Da einige Marker bzw. Tracer, insbesondere eisenhaltige Produkte, Artefakte im MRT verursachen, die die diagnostische Aussage deutlich einschränken können, sollen Patientinnen über diesen Sachverhalt aufgeklärt und dies dokumentiert werden. Die Beeinflussung der ggf. erforderlichen MRT-Diagnostik soll dabei immer kritisch berücksichtigt werden [303], [304], [305], [306].

Der intraoperative Einsatz des Ultraschalls im Rahmen der Operation mit direkter Visualisierung der Schnittgrenzen erhöht bei nicht-palpablen und palpablen Mammakarzinomen die R0-Resektionsrate und reduziert bei palpablen Befunden die Resektionsvolumina [299], [300], [301].

Die Läsion muss prä- und intraoperativ sonographisch in der Gesamtausdehnung sicher dargestellt werden können.

4.1.4 Vorgehen bei pathologischer Sekretion

4.27	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **A**	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 minimalivasiver Intervention erfolgen. Sollte trotz negativer Bildgebung der klinische Verdacht auf ein Malignom weiter bestehen, dann soll eine Duktektomie erfolgen.	
Evidenzlevel **2**	[307], [308], [309]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Liegt eine pathologische Sekretion mit V.a. intramammäre Ursache vor, dann soll eine Sonographie und altersabhängig Mammographie erfolgen. Ist eine weitere Bildgebung notwendig um die verursachende intraduktale Vegetation zu detektieren, soll eine MRT erfolgen. Die MRT ist der Galaktographie in Sensitivität und Spezifität überlegen [308]. Die zytologische Untersuchung hat eine eingeschränkte Sensitivität (38%) bei einer Spezifität von 82% [307], [309].

Die Duktoskopie (endoskopische Milchgangsspiegelung) steht nicht flächendeckend zur Verfügung. Der Vergleich von Duktoskopie und MRT, wenn Ultraschall und Mammographie negativ waren, zeigt, dass es keinen signifikanten Unterschied in der

Sensitivität gibt, die Duktoskopie jedoch statistisch signifikant besser in Bezug auf Spezifität und diagnostische Genauigkeit ist [307]. Insbesondere bei rezidivierender pathologischer Sekretion nach Duktektomie, sollte eine weitere Duktektomie, dann unter duktoskopischer Sicht durchgeführt werden.

4.1.5 Staging

4.28	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	Ein Ganzkörperstaging sollte bei allen Patientinnen mit V.a. Fernmetastasen und asymptomatischen Patientinnen mit höherem Metastasierungsrisiko (N+, > T2) und/oder aggressiver Tumorbiologie (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.	
Evidenzlevel **2**	[310]	
	Konsens	

Hintergrund

Aktuelle internationale Leitlinien [260], [310] empfehlen kein generelles Ganzkörper-Staging zum Diagnosezeitpunkt beim früh entdeckten Mammakarzinom.

Studien bezüglich des Einflusses der gewählten Methoden auf das tatsächliche Outcome (Überleben in Abhängigkeit von evtl. resultierenden Therapieänderungen) fehlen jedoch.

Wegen besserer Sensitivität und Spezifität sollten als Basis-Staging-Untersuchungen CT Thorax/Abdomen/Becken und Skelettszintigramm erfolgen.

Eine generelle Empfehlung für PET oder PET-CT wird orientierend an den NCCN 2023, ESMO 2023 und NCGBCI Irland 2015 Leitlinien nicht gegeben, da auch hier mit falsch negativen Befunden (bei langsamer wachsenden Metastasen und Metastasen < 1 cm) und mit falsch positiven Befunden zu rechnen ist. PET/PET-CT kann zur weiteren Klärung diskrepanter Befunde erwogen werden [310], [311], [312].

Zur Ausbreitungsdiagnostik Brustkrebs gibt es eine laienverständliche Empfehlung Gemeinsam Klug Entscheiden-Empfehlung "Ausbreitungsdiagnostik Brustkrebs" basierend auf dieser Leitlinie.

4.2 Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

Vorbemerkung

Das duktale Carcinoma in situ (DCIS), ist eine Präkanzerose, bei der es sich um eine sehr heterogene Gruppe von Veränderungen mit unterschiedlichem Potenzial zur Entwicklung einer invasiven Erkrankung handelt [313]. Das DCIS ist meist klinisch okkult.

Es wird bei bildgebenden Verfahren in der Mammadiagnostik detektiert, z.B. im Rahmen von Früherkennungsuntersuchungen.

Ziel der diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen ist die Vermeidung einer Progression in ein invasives Karzinom und die damit verbundene Morbidität und Mortalität.

(ICD-10-GM-2025 D05.-Carcinoma in situ der Brustdrüse)

4.2.1 Klinische Präsentation, Risiko und Verlauf beim DCIS

4.29	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	**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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Inzidenz des DCIS ist in den letzten Jahrzehnten deutlich gestiegen und beträgt in Deutschland ca. 6000 pro Jahr [26]. Bei der Bewertung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs werden Mammakarzinome inkl. DCIS erfasst (https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html). Klinisch verhalten sich etwa 80% der DCIS asymptomatisch und nur 20% der DCIS manifestieren sich als symptombezogene Erkrankung [314].

Retrospektive Auswertungen der SEER-Datenbank von 144 524 Frauen, die zwischen 1995-2014 an einem alleinigen DCIS erkrankten,zeigten ein 3fach erhöhtes Risiko an Brustkrebs zu versterben im Vergleich zu nicht erkrankten Frauen (mittleres follow up 9.2 Jahre, range 0.1-20.0 Jahre). Frauen jünger als 40 Jahre wiesen eine 12fach und schwarze Frauen eine 7fach höhere Sterblichkeitsrate auf. Die Rate ipsilateraler invasiver Rezidive lag bei 3.1%, die der kontralateralen invasiven Brustkrebserkrankungen betrug 3.8% [315].

Die Mortalitätsrate nach Diagnose eines DCIS ist zum einen Teil auf Fälle mit nicht entdeckter, okkulter Invasion oder Mikroinvasion zurückzuführen [316], und zum anderen Teil auf invasive Tumorrezidive oder ipsilaterale Zweitkarzinome, die viele Jahre nach Diagnose des DCIS auftreten können [317]. Für die im Screening entdeckten DCIS konnte ein Zusammenhang mit der Vermeidung eines invasiven Intervallkarzinoms nachgewiesen werden [318].

Da das DCIS eine Erkrankung mit exzellenter Prognose ist, in deren Verlauf nur wenige Ereignisse auftreten, ist es von besonderem Interesse Risikofaktoren zu identifizieren, die mit der Entwicklung eines invasiven Rezidivs assoziiert sind.

Was die Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf, d. h. für das Auftreten eines intramammären Tumorrezidivs betrifft, spielen klinische Faktoren, insbesondere das Alter der Patientin und der Befund einer klinisch manifesten gegenüber einer im Screening erkannten Erkrankung, eine Rolle, ferner radiologische Faktoren, wie die Dichte des Drüsengewebes, und nicht zuletzt histologische und tumorbiologische Faktoren.

Das Alter der Patientin war in mehreren prospektiv-randomisierten und in retrospektiven klinischen Studien ein signifikanter Risikofaktor für das invasive Tumorrezidiv [319], [320] und bei Patientinnen < 40 Jahre auch für das Gesamtüberleben [320]. Klinisch symptomatische DCIS sind im Vergleich zu Läsionen, die im Screening detektiert wurden, mit einem erhöhten intramammären Rezidivrisiko assoziiert [319], [321], ddas relative Risiko beträgt dabei 1,35 [321]. Die mammographische Dichte ist mit einem erhöhten relativen Risiko von 2,8 für das Auftreten eines intramammären Tumorrezidivs nach BET assoziiert [322].

Ein Großteil der Unsicherheit bezüglich des klinischen Managements des DCIS ist darauf zurückzuführen, dass das DCIS histologisch und biologisch eine heterogene Erkrankung mit unterschiedlichem Malignitätspotential darstellt, und dass eine invasive Erkrankung erst dann ausgeschlossen werden kann, wenn die Läsion pathomorphologisch vollständig untersucht wurde [323]. Pathomorphologische Faktoren, die das Malignitätspotential des DCIS widerspiegeln, sind das Kerngrading und der Subtyp des DCIS [324] und die Größe der Läsion. Unter diesen Parametern ist das Kerngrading der wichtigste Risikofaktor [319], gefolgt von der Größe der Läsion und dem Nachweis von Komedotyp-Nekrosen [321]. Es konnte gezeigt werden, dass die Gruppe von Patientinnen mit high-grade DCIS und extensiven Komedotyp-Nekrosen in > 50 % der Duktuli ein deutlich erhöhtes Risiko sowohl für das ipsilaterale invasive als auch für das nichtinvasive Tumorrezidiv aufweist [325].

Die Bestimmung der Größe des DCIS ist für die Beurteilung der cT/pT-Kategorie nach TNM nicht erforderlich, aber dennoch wichtig für die pathologisch-radiologische Korrelation und für das Management der Patientin [326]. Je größer das DCIS, desto wahrscheinlicher das Vorhandensein von Multifokalität und Randbefall sowie Tumorresiduen, und damit die Wahrscheinlichkeit eines lokalen Rezidivs mit der Möglichkeit einer metachronen Tumorinvasion [327], [328], [329], [330], [331], [332]. Zudem steigt das Risiko einer okkulten Invasion mit Zunahme der Tumorgröße [333].

Ein Schwellenwert für eine kritische Größe des DCIS, bis zu der eine brusterhaltende Therapie möglich ist, kann nicht angegeben werden. Die DCIS-Größe wird häufig aufgrund der mammographischen Beurteilung oder der Präparateradiographie unterschätzt, kann aber auch in Fällen mit gut differenzierten DCIS auf dem Boden einer Mastopathie mit benignen Verkalkungen überschätzt werden.

Ein systematischer Review und Metaanalyse zur Genauigkeit der präoperativen Größenausdehnung des reinen DCIS in der MRT ergab in 55% der Fälle eine exakte Vorhersage der DCIS Größe. Die Übereinstimmung zwischen MRT und DCIS Ausdehnung war exakter bei kleinen Läsionen. In der Metaanlyse betrug die Differenz zwischen Pathologie und MRT 3,85 mm [334].

Eine Präparatradiographie dokumentiert die vollständige Entfernung der suspekten Verkalkungen, aber nicht die komplette Resektion des DCIS. Ein Review zum Stellenwert der Präparatradiographie beschreibt eine Sensitivität von 22 bis 77 % und

Spezifität von 51 bis 100 %. Der positive prädiktive Wert bzw. der negative Vorhersagewert reichten von 53 bis 100% und 32 bis 95% [335].

4.2.2 Operative Therapie des DCIS

4.30	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	Die vollständige Exzision ist die therapeutische Basis für die Behandlung des DCIS. Die Resektionsgrenzen sollten beim reinen DCIS mindestens 2 mm betragen, wenn eine adjuvante Radiotherapie angeschlossen wird.	
Evidenzlevel **2**	[336], [337], [338], [339]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Alle DCIS sollten vollständig operativ entfernt werden, wobei die brusterhaltende Therapie als Standard bei günstiger Relation zwischen Ausdehnung der Läsion und der Brustgröße angesehen wird. Die NSAPB B-17 Studie (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) untersuchte den Einsatz der brusterhaltenden Operation plus Strahlentherapie versus Mastektomie bei Patienten mit DCIS und zeigte, dass eine brusterhaltende Operation (BEO)mit anschließender Strahlentherapie vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Langzeitüberlebensraten und des lokalen Rezidivs im Vergleich zur Mastektomie aufwies. Das Risiko für lokale Rezidive bei Patienten mit BEO ohne Strahlentherapie war jedoch erhöht [340].

Die Empfehlungen zur notwendigen Größe freier Resektionsränder beim DCIS variieren in den Leitlinien verschiedener Länder. Die Leitlinien der Society of Surgical Oncology (SSO), der American Society for Radiation Oncology (ASTRO) und der American Society of Clinical Oncology (ASCO) empfehlen einen Resektionsrand von 2 mm als Standard für einen ausreichenden Sicherheitsabstand bei der Behandlung des DCIS mit Ganzbrustbestrahlung (WBRT) [341]. Unterschiedliche Metaanalysen belegen, dass größere Resektionsabstände als 2 mm in Kombination mit Strahlentherapie keine signifikante zusätzliche Verringerung des Rezidivrisikos bewirken [342], [343].

Histopathologische Studien zum Ausbreitungsmuster des DCIS zeigen, dass ein DCIS eine in der Regel (90 %) unizentrische, aber potenziell multifokale Läsion ist [344], [345].

In ca. 30% der Patienten mit einem reinen DCIS wird eine Mastektomie durchgeführt.

Patientinnen mit positivem Resektionsrand nach Mastektomie zeigten ein 2,9-fach höheres Risiko für ein lokales Rezidiv im Vergleich zu Patientinnen mit einem knappen Resektionsrand ((95% CI = 1.14–7.41, P = 0.03). Eine postoperative Strahlentherapie nach einer Mastektomie führte zu keiner signifikanten Verringerung des Rezidivrisikos bei Patientinnen mit positivem oder knappem Resektionsrand [346].

In der ECOG-ACRIN E5194 Studie, einer prospektiven Untersuchung von Frauen mit klinisch und pathologischen Niedrigrisiko-DCIS (1: low- oder intermediate-grade DCIS, Tumorgröße ≤ 2.5 cm oder 2: high-grade DCIS, Tumorgröße ≤1 cm), erfolgte die operative Exzision mit einem tumorfreien Resektionsrand von mindestens 3mm. Es wurden die In-Brustevents nach einem Follow-up von 12 Jahren erhoben. Die Patientinnen erhielten keine Bestrahlung und in 30% Tamoxifen. Die Daten zeigten, dass das Risiko für ein ipsilaterales Rezidiv kontinuierlich über den gesamten Zeitraum anstieg (die 12-Jahres-Raten für die Entwicklung eines ipsilateralen Rezidivs betrugen 14,4 % für Kohorte 1 und 24,6 % für Kohorte 2) und größere tumorfreie Resektionsränder >5-10mm und >10mm ohne Einfluss auf die Rezidivraten waren [347].

Wenn eine vollständige Exzision durch Nachresektion(en) nicht erreicht werden kann, sollte eine sekundäre Mastektomie erwogen und bei einem Randsaum von weniger als 2 mm die Notwendigkeit einer Nachresektion als Einzelfallentscheidung im interdisziplinären Team unter Berücksichtigung der klinischen Situation (Topographie der Randsituation, Tumorgröße und Grading des DCIS, Alter der Patientin und die Korrelation zur Bildgebung) diskutiert werden. Bei Resektionsrändern <2mm nach ventral zum Hautmantel und dorsal zum Brustmuskel wird keine Nachresektion empfohlen, sofern die Resektion ventral auf der Drüsenkörperfaszie und dorsal bis zur Muskelfaszie erfolgte.

DCIS – Axilladissektion

4.31	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	Eine Axilladissektion soll beim DCIS nicht durchgeführt werden. Eine Sentinel-Node-Biopsie soll nur durchgeführt werden, wenn eine sekundäre Sentinel-Node-Biopsie aus technischen Gründen nicht möglich ist, z. B. bei Mastektomie.	
Evidenzlevel **2**	[348], [349], [350]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Da es sich beim DCIS per definitionem um eine nicht-metastasierungsfähige Läsion handelt, bedarf es keiner Staging-Untersuchungen und in der Regel auch keiner Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB).

In einem systematischen Review und Metaanalyse zur Untersuchung der Häufigkeit positiver Sentinellymphknoten beim DCIS wurden 16 prospektive Studien mit insgesamt 4.388 Patienten eingeschlossen. 72,5% der Patienten erhielten eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) und bei 4,9% wurde ein positiver Sentinel (SLN+) nachgewiesen [349].

Merkmale wie ein palpables oder ein high-grade DCIS sowie das Vorliegen von Tumornekrosen zeigten eine Tendenz zu einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine SLNB-Positivität, erreichten in dieser Übersicht aber keine statistische Signifikanz.

Die geringe absolute Wahrscheinlichkeit für einen positiven SLN (<5%) rechtfertigt keine SLNB.

Die SNLB kann in seltenen Fällen empfohlen werden, wenn eine sekundäre Darstellung des SLNs aus technischen Gründen nicht möglich ist (z. B. nach einer Mastektomie bei großen DCIS-Läsionen) [256], [348], [351], [352].

4.2.3 Radiotherapie des DCIS

4.32	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	Patientinnen mit hohem Lokalrezidivrisiko sollte eine Strahlentherapie angeboten werden. Bei Patientinnen mit geringem Lokalrezidivrisiko kann auf eine Strahlentherapie verzichtet werden.	
Evidenzlevel **2**	[353], [354], [355], [356], [357], [358]	
	Konsens	

4.33	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **2**	[359], [360], [358]	
	Starker Konsens	

4.34	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **0**	Bei erhöhtem Lokalrezidivrisiko kann eine zusätzliche Boost-Bestrahlung des Tumorbetts zur Senkung des Lokalrezidivrisikos erfolgen.	
Evidenzlevel **2**	[359]	
	Starker Konsens	

4.35	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **2**	[361], [362], [363]	

Hintergrund

Die Radiotherapie des DCIS hat zum Ziel, das intramammäre Rezidivrisiko und die damit assoziierte Morbidität zu reduzieren [354], [364]. Sie ist jedoch kein obligater Bestandteil der brusterhaltenden Therapie des DCIS, sondern eine individuelle Therapieentscheidung, welche von klinischen, radiologischen und pathologischen Kriterien abhängig ist. In der EBCTCG-Metaanalyse betrug die 10-Jahres-In-Brust-Rezidivrate bei negativem Resektionsrand 26,0% ohne Radiotherapie gegenüber 12,0% bei postoperativer Ganzbrustbestrahlung ($p < 0,00001$) und bei positivem Resektionsrand 43,8% gegenüber 24,2% ($p = 0.00004$) [357]. Im Vergleich dazu betrug die 7-Jahres In-Brust-Rezidivraten bei Patientinnen mit kleinen, mammographischen detektierten DCIS und minimalem Resektionsrand von > 3 mm 6,7% bzw. 0,9% ($p = 0.0003$) für die alleinige Exzision gegenüber der Exzision plus Ganzbrustbestrahlung ($p = 0.0003$) in der RTOG-9804 Studie [358]. Das Risiko für ein intramammäres Rezidiv nach 10 Jahren wird heutzutage mit 11% für Patientinnen mit postoperativer Nachbestrahlung und mit 19% ohne Nachbestrahlung angegeben. Damit hat sich das Rezidivrisiko gegenüber älteren Angaben deutlich reduziert [365]. Dies kann auf Verbesserungen in Diagnostik und Therapie des DCIS zurückgeführt werden. Hierzu zählen die radiologische Diagnostik und Früherkennung des DCIS, die pathomorphologische Aufarbeitung und Bewertung der Gewebeproben [366] und nicht zuletzt auch die operative Behandlung des DCIS. In einem Niedrigrisikokollektiv (G1/G2 bis 2,5 cm) betrug die intramammäre Rezidivrate nach 12 Jahren ohne Radiotherapie 12,5% und damit ca. 1% pro Jahr [358], und in einer weiteren prospektiv-retrospektiven Analyse von 209 Patientinnen ohne Radiotherapie mit niedrigem Risiko (Größe 2 cm oder weniger, Alter 50 Jahre oder mehr, Grad 1 oder 2) betrug die 12-Jahres intramammäre-Rezidivrate lediglich 7,8% und damit 0,65% pro Jahr [367]. Diese Rezidivraten sind niedriger als die 15% nach 10 Jahren, die von der EUSOMA für invasive Karzinome als akzeptabel angesehen werden [368].

Obwohl es sich bei der Hälfte der Tumorrezidive nach DCIS um invasive Tumorrezidive handelt, konnte bislang kein Überlebensvorteil durch postoperative Radiotherapie des DCIS in mehreren prospektiv-randomisierten Studien und einem Follow-up von bis zu 20 Jahren gezeigt werden [354], [355]. In einer retrospektiven Analyse betrug die hazard ratio für die Sterbewahrscheinlichkeit nach Brustkrebs für das invasive intramammäre Rezidiv aber 18,1 (95% KI: 14,0 - 23,6) [353]. Es gibt Hinweise für die Assoziation der Brustkrebssterblichkeit bei DCIS mit pathologischen Risikofaktoren (Grading, Größe, Komedotyp-Nekrosen des DCIS) [356]. Beim low-grade DCIS konnte in dieser Kohorte keine nennenswerte Mortalität nachgewiesen werden,

unabhängig von der Durchführung eines operativen Eingriffs [369]. Die mögliche Reduktion des intramammären Rezidivrisikos durch Radiotherapie muss daher gemeinsam mit dem unklaren Effekt auf die Mortalität gesehen werden und bedarf der individuellen Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Risikofaktoren für ein intramammäres Rezidiv.

Nach den vorliegenden Daten liegt die number needed to treat (NNT) um ein Lokalrezidiv durch Nachbestrahlung zu verhindern für alle DCIS bei 9 [357] und für ein Niedrigrisikokollektiv (< 2cm, G1,2, > 50 Jahre) bei 17. Die Patientin sollte anhand einer individuellen Risikoabschätzung über den persönlichen (absoluten) Benefit sowie die möglichen Risiken einer Bestrahlung aufgeklärt werden.

Die Hypofraktionierung (Gesamtdosis ca. 40 Gy in ca. 15-16 Fraktionen in ca. 3 bis 5 Wochen) ist vergleichbar effektiv wie die konventionelle Fraktionierung bei reduzierter Morbidität [360].

Für Patientinnen mit einem niedrigen Risiko für ein Rezidiv (Alter ≥ 50 Jahre, DCIS ≤ 3 cm, G1-2, R0 (≥ 5 mm), unifokal / unizentrisch) kann eine Teilbrustbestrahlung alternativ diskutiert werden [370], [362], [363].

Eine Boostbestrahlung kann in Einzelfällen bei erhöhtem lokalen Rezidivrisiko in Betracht gezogen werden [359].

4.2.4 Antihormonelle Therapie beim DCIS

4.36	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **0**	Eine endokrine Therapie kann zur Prävention eines Zweitkarzinoms beim Östrogen-Rezeptor-positiven DCIS unter Berücksichtigung einer individuellen Risiko-Nutzen-Bewertung durchgeführt werden.	
Evidenzlevel **2**	[371]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die endokrine Therapie ist eine zusätzliche Option der Behandlung des DCIS. Sie kann mit Tamoxifen 20 mg für 5 Jahre oder alternativ Anastrozol bei postmenopausalen Patientinnen durchgeführt werden wie Ergebnisse der IBIS-II- und der NSABP-B-35-Studie zeigen [372], [371].

Bei starken Nebenwirkungen von Tamoxfien 20mg ist eine Reduktion auf 5mg mit einer Therapiedauer von 3 Jahren zu diskutieren [373].

Die endokrine Therapie zeigt einen höheren Benefit in der Postmenopause als in der Prämenopause [374]. Für die Entscheidung zu einer antihormonellen Therapie ist die Bestimmung des Östrogenrezeptors erforderlich [375].

Ähnlich wie durch eine Radiotherapie, kann beim DCIS, unabhängig vom Kerngrading, das intramammäre Rezidivrisiko nach BET mittels adjuvanter antihormoneller Therapie reduziert werden [364]. Der Effekt auf das intramammäre Rezidivrisikos ist jedoch geringer als für die adjuvante Radiotherapie und gleichfalls ohne nachweisbaren Einfluss auf das Überleben [375], [376], [377], [378].

Die adjuvante endokrine Behandlung hat einen geringen Effekt auf ipsilaterale invasive (HR 0,79; 95% CI 0,62-1,01) und DCIS-Rezidive (HR 0,75; 95% CI 0,61-0,92) sowie auf kontralaterale invasive (RR 0,57; 95% CI 0,39-0,83) und nicht-invasive Erkrankungen (RR 0,50; 95% CI 0.28-0.87) [375], [376].

Um beliebige Brustereignisse (ipsilaterale und kontralaterale Erkrankungen) zu verhindern, müssen 15 Patientinnen mit endokriner Therapie behandelt werden [376]. Die sogenannte number needed to treat (NNT) zur Prävention eines invasiven Mammakarzinoms lag in der IBIS II-Studie für Anastrozol bei 29 vs. 59 für Tamoxifen [372].

Bei der Entscheidung zur endokrinen Behandlung sollten das individuelle Risikoprofil der Patientin, mögliche Nebenwirkungen und die Präferenzen der Patientin berücksichtigt werden.

4.2.5 Active surveillance (Verzicht auf Behandlung)

Aufgrund des geringen Risikos für die Entwicklung einer invasiven Erkrankung und dem damit verbundenen geringen Risiko zu versterben, besteht potenziell beim DCIS die Gefahr einer Übertherapie. Derzeit untersuchen mehrere Studien (in UK (LORIS), in Europa (LORD), in den USA (COMET) und in Japan (LORETTA)), ob eine Deeskalation der Behandlung oder lediglich eine Überwachung für Patienten mit einer günstigen Tumorbiologie möglich wäre [379], [380], [381].

Solange die Ergebnisse der Studien ausstehen wird der Verzicht auf eine Behandlung beim DCIS außerhalb von Studien nicht empfohlen.

4.2.6 Nachsorge beim DCIS

Die Nachsorge von Patientinnen mit DCIS umfasst eine Anamnese und körperliche Untersuchung alle 6 bis 12 Monate für 5 Jahre und dann jährlich sowie eine jährliche diagnostische Mammographie (nach brusterhaltender Operation beidseitig, nach Mastektomie kontralateral). Eine ergänzende Sonographie kann bei dichtem Drüsengewebe sinnvoll sein. Bei Patientinnen, die brusterhaltend behandelt wurden, sollte die erste Nachsorge-Mammographie 6 bis 12 Monate nach Abschluss der Bestrahlung durchgeführt werden. Für Patientinnen unter Tamoxifentherapie wird eine jährliche gynäkologische Untersuchung empfohlen. Unter der Therapie mit einem Aromatasehemmer sollte die Knochendichte bestimmt werden [382].

4.3 Risikoläsionen

Vorbemerkung

Ziel dieser Empfehlungen ist es, das Risiko und die therapeutischen Konsequenzen von Risikoläsionen der Mamma einordnen zu können. Die Risikoläsionen sind meist klinisch unauffällig und werden im Rahmen von Früherkennungsuntersuchungen, wie z.B. im Mammographie-Screening-Programm, detektiert.

Das Progressionsrisiko dieser als “benigne Veränderungen mit unsicherem malignem Potential (B3)” zusammengefassten Veränderungen [44] ist recht heterogen und im Allgemeinen niedriger als beim DCIS. Die Empfehlungen für eine Exzision von Risikoläsionen beziehen sich auf den voraussichtlichen Verlauf und beruhen generell auf dem histologischen Subtyp und der Ausdehnung einer gegebenen Läsion. Zu den Läsionen mit erhöhtem Risiko werden insbesondere die atypische duktale Hyperplasie (ADH) und das lobuläres Carcinoma in situ (LCIS) gezählt, die jeweils ein residuelles Lebenszeitrisiko nach Diagnosestellung von ≥ 20% aufweisen [101]. In den letzten Jahren hat sich die Literaturbasis für Empfehlungen zum Management okkulter Risikoläsionen deutlich verbreitert und dies hat insgesamt zu einem eher konservativen Ansatz geführt [383]. Die Literatur zu den Risikoläsionen beruht jedoch überwiegend auf retrospektiven, nicht-randomisierten Fallserien, oftmals ohne Berücksichtigung der radiologisch-pathologischen Korrelation oder der Operationsindikation, wenn die Läsionen nur in einem Teil der Patientinnen eine Exzision nach sich zogen. Dies erklärt zumindest zum Teil die Schwankungsbreite der publizierten Upgrade-Risiken. Zur Dokumentation bestimmter Risiko- und Vorläuferläsionen wurde vom ICCR-Konsortium ein einheitlicher Datensatz entwickelt [384].

4.37	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Das therapeutische Konzept bei Risikoläsionen soll nach Vorliegen des histologischen Befundes aus einer Stanz-/Vakuumbiopsie interdisziplinär (Radiodiagnostik, Operateur, Pathologie) erstellt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Prinzipiell sollte das Vorgehen bei Risikoläsionen in einer interdisziplinären Konferenz unter Berücksichtigung der pathologisch-radiologischen Korrelation individuell entschieden werden, da es für keine der hier diskutierten Läsionen ein allgemeingültiges Vorgehen gibt [44], [385].

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

4.38	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Diagnose einer ADH soll eine offene PE zum Ausschluss einer höhergradigen Läsion durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei der atypischen duktalen Hyperplasie (ADH) handelt es sich um eine klonale, intraduktale Läsion mit zytologischen und struktureller Merkmalen, die denen des niedriggradigen duktalen Carcinoma in situ (DCIS) ähneln, jedoch in Bezug auf Architektur

und Ausdehnung in den terminalen ducto-lobulären Einheiten weniger entwickelt sind [386]. Die ADH ist häufig mit Mikroverkalkungen assoziiert. Zur Abgrenzung gegenüber einer duktalen Epithelhyperplasie vom gewöhnlichen Typ können ergänzende immunhistochemische Untersuchungen für basale Zytokeratine (CK5, CK5/6, CK14) und Östrogenrezeptoren (ER) hilfreich sein. Basale Zytokeratine sind bei der ADH negativ und der Östrogenrezeptor zu 100% (klonal) positiv [387].

Bei der ADH liegt entweder ein nur partieller Befall der Duktuli oder eine zusammenhängende Ausdehnung von höchstens 2 mm vor [386]. Daher sollte in einer Stanzbiopsie eine Diagnose eines gut differenzierten DCIS nur mit Zurückhaltung gestellt werden. Meist ist es hier ausreichend, eine Veränderung als atypische duktale Epithelproliferation zu bezeichnen, um eine Exzision zu veranlassen [383], [387]. Wenn im Resektat keine weiteren Veränderungen gefunden werden, sollte das weitere Procedere entsprechend der Diagnose einer ADH gewählt werden [386].

Das Risiko für die Patientin im Langzeitverlauf ein Mammakarzinom zu entwickeln ist für die ADH um das 3- bis 5-fache erhöht [388], [389], [390]. Das kumulative Risiko für ein invasives oder in situ-Karzinom wird mit 21% (95% CI 14–28%) angegeben [391]. In klinischen Studien bei denen eine ADH mittels Stanzbiopsie diagnostiziert wurde, liegt die Upgrade-Rate zu einem DCIS oder invasiven Karzinom in der offenen Biopsie bei 28% bis 56% [392], [393], [394], [395], [396], ist jedoch niedriger bei Konkordanz des radiologischem mit dem pathologischen Befund [397]. Bei Diagnose einer ADH in einer Vakuumbiopsie betrug die Upgrade-Rate 20,9%, was anzeigt, dass es sich bei der Diagnose einer ADH in der Stanzbiopsie häufiger um ein unterdiagnostiziertes DCIS handelt [398]. Es gibt verschiedene Ansätze, um eine bessere Abschätzung des Upgrade-Risikos bei ADH zu erreichen. Diese betreffen z.B. ein post-interventionelles Mammogramm [394], die Anzahl betroffener TDLUs [399], [400], [401] oder zytologische Atypien oder Nekrosen [401], [402]. Vorschläge zur Vermeidung einer offenen Biopsie versuchen Subgruppen durch Kombination dieser Kriterien oder vollständiger Erfassung von Mikroverkalkungen zu definieren [403], [404]. Dies kann in Einzelfällen bei der Therapieplanung helfen, die prädiktiven Kriterien können jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen der vorliegenden Studien nicht als ausreichend validiert gelten. Daher wird gegenwärtig zur offenen PE bei Diagnose einer ADH in der Stanz- oder Vakuumbiopsie geraten [383], [385], [405].

Bei Personen mit Diagnose einer ADH geht man von einem Lebenszeitrisiko von ≥ 20% für ein Mammakarzinom aus [101]. Die Nachbeobachtung sollte analog zu den Patientinnen mit erhöhtem familiärem Risiko erfolgen (Kapitel 3 der Leitlinie). Zur Bedeutung der MRT in Verbindung mit Mammographie bei asymptomatischen Patientinnen mit duktaler atypischer Hyperplasie (ADH) liegt nur eine retrospektive Studie vor [406]. Dabei hatte die zusätzliche MRT keinen statistischen Einfluss auf die Detektion eines okkulten Mammakarzinoms oder eines DCIS.

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

4.39	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei isoliertem oder inzidentellem Befund einer LN (klassische Variante) in der Stanz- oder Vakuumbiopsie und Konkordanz mit der Bildgebung kann auf eine weitere bioptische Abklärung verzichtet werden. Bei LN mit erhöhtem Risiko (pleomorphe LN, floride oder tumorartige LN, LN mit Komedotypnekrosen) sollte eine Exzision der Veränderung durchgeführt werden, ebenso bei Diskordanz zum radiologischen Befund.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die lobuläre Neoplasie (LN) ist gekennzeichnet durch eine atypische Proliferation locker kohäsiver oder diskohäsiver und im Allgemeinen kleiner, uniformer Epithelien innerhalb einer terminalen dukto-lobulären Einheit mit oder ohne pagetoide Ausbreitung in die Gänge. Sie schließt sowohl die atypische lobuläre Hyperplasie (ALH) mit Distension und Distorsion von weniger als 50% der Azini in der betroffenen terminalen dukto-lobulären Einheit (TDLU) [407], als auch das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS) ein [386], [407]. Die ALH und das LCIS gelten als nicht-obligate Vorläuferläsionen für das Mammakarzinom [408] sowie gleichzeitig als Risikoläsion mit erhöhtem Tumorrisiko ipsi- und kontralateral. Dabei wird das Risiko für ein invasives Karzinom mit etwa 1 - 2% pro Jahr angegeben und das kumulative Risiko 15 Jahre nach Diagnosestellung eines LCIS wird auf 26% geschätzt, davon 17% ipsilateral und 9% kontralateral [409].

Das Management bei Diagnose eines LCIS in der Stanzbiopsie hängt von verschiedenen Faktoren ab. Dies betrifft den Subtyp des LCIS (klassisches LCIS oder Variante eines LCIS mit erhöhtem Risiko) und die Ausdehnung der Läsion. Bei einem inzidentellen Befund einer klassischen LN in der Stanzbiopsie (Ultraschall- oder Vakuumbiopsie) gibt es keine sichere Indikation für eine offene Biopsie zur weiteren Abklärung und das weitere Vorgehen sollte in der interdisziplinären Konferenz festgelegt werden. Ein abwartendes Verhalten mit aktiver Nachbeobachtung (active surveillance) ist in dieser Situation vertretbar, trotz der B3-Klassifikation in der Histologie, da das Risiko für ein Karzinom an der Biopsiestelle innerhalb von 3 - 5 Jahren (d.h. die Wahrscheinlichkeit eines übersehenen Karzinoms) mit ≤ 2% angegeben wird [383], [410]. Dagegen besteht im Falle einer radiologisch-pathologischen Diskordanz der Befunde, d.h. wenn der pathologische Befund nicht die radiologische Index-Läsion (z.B. Herdbefund oder malignomtypischer Mikrokalk) erklärt, ein höheres Risiko. In dieser Situation sollte eine weitergehende Abklärung mittels repräsentativer offener Biopsie erfolgen [411], [412].

Zu den Varianten des LCIS mit erhöhtem Risiko für ein späteres invasives Karzinom gehören das LCIS mit Komedotyp-Nekrosen, das pleomorphe LCIS und das floride LCIS. Diese Sonderformen des LCIS können klinisch mit einem Herdbefund bzw. radiologisch ausgedehnte Mikroverkalkungen, und einem ähnlichen radiologischen wie beim DCIS, einhergehen. Das floride LCIS ist häufiger mit einer (Mikro-)Invasion assoziiert [413], [414], [415]. Beim pleomorphen LCIS finden sich höhergradige zelluläre Atypien, teilweise auch einhergehend mit massiv distendierten Läppchen und Befall

der Gänge sowie Ausbildung von Komedotyp-Nekrosen und Mikroverkalkungen [416]. Das pleomorphe LCIS unterscheidet sich von einem duktalen Carcinoma in situ durch die zelluläre Morphologie und den Verlust der E-Cadherin Expression [417]. Liegen diese Varianten eines LCIS mit erhöhtem Risiko vor, sollte eine Exzision der Veränderung durchgeführt werden [383], [418], [419]. Die B-Klassifikation des klassischen LCIS erfolgt als B3, solange nicht die Kriterien für ein pleomorphes LCIS oder ein LCIS mit Komedotyp-Nekrosen vorliegen, welche eine Einstufung in die B5a-Kategorie (Carcinoma in situ) rechtfertigen [420], [421].

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

4.40	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Der Begriff flache Epithelatypie (FEA) ist der von der WHO bevorzugte Begriff für die atypische Kolumnarzellhyperplasie ohne Strukturstörungen, wie kribriforme oder mikropapilläre Muster [386], [422]. Im typischen Fall sind intraluminale Mikroverkalkungen, die Sekretkalk darstellen, mit einer FEA assoziiert und führen zur Abklärung und zur Diagnose. Morphologisch und auf molekularer Ebene gibt es verschiedene Beziehungen und Gemeinsamkeiten der FEA mit der atypischen duktalen Epithelhyperplasie (ADH) und der lobulären Neoplasie [423]. Nicht selten treten diese Veränderungen gemeinsam auf [424] und gelten als frühe, nicht obligate Vorläuferläsionen im low-grade Pathway der Multistep-Kanzerogenese des Mammakarzinoms [425], [426], [427], [428].

Das Upgrade-Risiko der FEA zu einer höhergradigen Läsion (DCIS oder invasives Karzinom) in einer offenen Biopsie nach VAB wird mit 9% angegeben [429] und nach Stanzbiopsie mit 5% [430]. Dabei spielt die Ausdehnung von Mikroverkalkungen eine wichtige Rolle und nach Entfernung der Mikroverkalkungen von > 90% war das Upgrade-Risiko mit 4,8% gegenüber 20,8% signifikant reduziert [431]. In einer Meta-Analyse von 16 qualitativ hochwertigen Studien wurde ein gesamtes Upgrade-Risiko von 7,5% errechnet und ein Risiko von 3% für ein invasives Karzinom [432]. Bei vollständiger oder weitgehend vollständiger Entfernung der Mikroverkalkungen und pathologisch-radiologischer Konkordanz kann daher auf eine weitergehende Abklärung mittels offener Biopsie verzichtet werden [383].

4.3.4 ADH, LN, FEA in der offenen Biopsie

4.41	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Vorliegen einer klassischen LN oder einer FEA (alleine oder in Kombination mit einem invasiven Karzinom) am Resektionsrand ist keine Nachresektion erforderlich. Bei Vorliegen einer isolierten ADH am Resektionsrand sollte eine Nachresektion erfolgen. Ebenso sollte bei Vorliegen einer LN mit erhöhtem Risiko am Resektionsrand (alleine oder in Kombination mit einem invasiven Karzinom) eine Nachresektion erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Für das Vorgehen bei Diagnose einer Risikoläsion (ADH, LN, FEA) in der offenen Biopsie ist zu unterscheiden, ob es sich um einen Begleitbefund in Zusammenhang mit einem invasiven Karzinom oder einem duktalen Carcinoma in situ oder um eine isolierte Veränderung handelt. Bei den Läsionen mit niedrigem Risiko (klassische LN oder FEA) am Resektionsrand ist keine Nachresektion erforderlich [433]. Dagegen wird bei einer LN mit erhöhtem Risiko am Resektionsrand (alleine oder in Kombination mit einem invasiven Karzinom) eine Nachresektion empfohlen, da sich diese Veränderung intraduktal ausbreitet und biologisch einem low-grade DCIS ähnelt [434], [435], [436]. Bei einer isolierten atypischen duktalen Hyperplasie (ADH) am Resektionsrand in der offenen Biopsie ist, ähnlich wie bei der ADH in der Stanzbiopsie, zu berücksichtigen, dass der Befund möglicherweise nicht repräsentativ ist. Da die ADH nur aufgrund quantitativer Kriterien von einem gut differenzierten DCIS abgegrenzt wird, sollte hier gegebenenfalls eine Nachresektion zum Ausschluss höhergradiger Veränderungen erfolgen.

4.3.5 Papillom in der Stanz- oder Vakuumbiopsie

4.42	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Diagnose eines Milchgangspapilloms im Rahmen einer minimal invasiven Biopsie (Stanzbiopsie oder Vakuumbiopsie) bedeutet, ähnlich wie bei den übrigen B3-Läsionen, ein Risiko einer höhergradigen Läsion in einer nachfolgenden offenen Biopsie. Dies betrifft weniger die histologische Differenzialdiagnose gegenüber einem papillären DCIS oder einem papillären oder solid-papillären Karzinoms, die ohne weiteres an

der Stanzbiopsie erfolgen kann. Vielmehr besteht die Problematik der Heterogenität des Milchgangspapilloms und die Möglichkeit der Assoziation der Läsion mit einem DCIS oder einem invasiven Karzinom. Hintergrund ist die Frage nach der Repräsentativität der Stanzbiopsie. Daher ist zunächst zu berücksichtigen, ob es sich bei dem Befund um eine inzidentelle Läsion, also um ein kleines, nur histologisch erkennbares Papillom oder Mikropapillom handelt (mit zu vernachlässigendem Risiko), oder um einen größeren, bildgebenden Befund, der nur partiell in der Stanze erfasst ist [437]. Mikropapillome von < 2 mm können bei Fehlen von Atypien und vollständiger Entfernung als benigne (B2) klassifiziert werden [438]. Weiterhin ist das Upgrade-Risiko davon abhängig, ob Atypien vorliegen, es sich also um ein Papillom mit ADH bzw. um ein atypisches Papillom handelt [387], [439].

In einer neueren Metaanalyse mit insgesamt 434 papillären Läsionen betrug die Upgrade-Rate lediglich 5,7% [429] gegenüber 36,9% beim atypischen Papillom [440]. In der Literatur wird trotz des relativ geringen Upgrade-Risikos beim benignen Papillom überwiegend eine Empfehlung zur Nachexzision bei stanzbioptischer Diagnose eines Papilloms ausgesprochen [387], [438]. Eine ausschließlich radiologische Verlaufsbeurteilung ist bei kleinen oder inzidentellen Papillomen vertretbar, ebenso wenn das Papillom bereits durch die Stanz- oder Vakuumbiopsien vollständig exzidiert wurde und die Mamma bildgebend gut überwachbar ist [383], [438], [441], [442]. Als Alternative zur offenen Biopsie kann die Komplettierung auch mittels Vakuumbiopsie erfolgen [387], [443].

4.3.6 Papillom in der offenen Biopsie

4.43	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Nachweis eines Papilloms oder eines Papilloms mit ADH in einer offenen Biopsie ist kein weiterer Eingriff erforderlich. Bei Vorliegen von Atypien am Resektionsrand sollte eine Nachresektion erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Das weitere Vorgehen bei einem Befund eines benignen Milchgangspapillom oder eines Papilloms mit ADH in einer offenen Biopsie ist abhängig von der Frage nach eventuell begleitenden atypischen Veränderungen, zum Beispiel eines DCIS im umgebenden Parenchym. beim Fehlen solcher Veränderungen ist kein weiterer Eingriff erforderlich. Die Empfehlung zur Vervollständigung der Exzision eines atypischen Papilloms im Resektionsrand beruht auf der möglichen Assoziation mit einem gut differenzierten DCIS das ansonsten nicht vollständig exzidiert wäre [444], [445].

4.4 Operative Therapie des invasiven Karzinoms

4.4.1 Generelle Empfehlung

4.44	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	Basis der Therapie für alle nicht fortgeschrittenen Mammakarzinome ist die Tumorresektion in sano (R0-Status).	
Evidenzlevel **1**	[446], [447]	
	Starker Konsens	

4.45	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
ST	Der Resektionsrandstatus hat einen prognostischen Effekt beim invasiven Mammakarzinom. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Resektionsrandstatus (positiv vs. negativ) und der Lokalrezidivrate.	
Evidenzlevel **1**	[446], [448]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die komplette Entfernung des Tumors mit freien Resektionsrändern ist Voraussetzung für ein niedriges Lokalrezidivrisiko. Das Lokalrezidivrisiko wird entscheidend durch die Tumorbiologie bestimmt. Die Erweiterung der Resektionsgrenzen bei biologisch aggressiven Tumoren (z. B. triple-negativ, HER2-positiv) führt jedoch nicht zu einer Senkung lokaler Rezidive. Daher wird bei allen intrinsischen Subtypen, auch bei begleitendem DCIS, die Resektion als ausreichend erachtet, wenn am Schnittrand kein Tumorgewebe nachweisbar ist („no tumor on ink“) [449], [448]. Ein metrisch definierter Mindestabstand zwischen Tumorgewebe und Schnittrand wird nicht gefordert [450]. Diese Aussagen gelten allerdings nur unter der Voraussetzung, dass die indizierten adjuvanten Therapiemaßnahmen (systemische Therapie, Radiotherapie einschließlich Boost) durchgeführt werden [448].

Eine Nachresektion ist daher bei einer R0-Resektion auch bei knappen freien Schnittgrenzen nicht indiziert. Bei extensiver intraduktaler Komponente kann ggf. ein größerer Sicherheitsabstand sinnvoll sein (siehe Kapitel 4.2 DCIS).

Auch die adjuvante Strahlen- und Systemtherapie haben einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate. Voraussetzung für deren optimale lokale Wirksamkeit ist jedoch die R0-Resektion. So sind die Effekte der Boostbestrahlung nach brusterhaltender Operation bezüglich der Lokalrezidivrate nur zu erkennen, wenn eine R0-Resektion durchgeführt wurde [451]. Der Einfluss einer adjuvanten Therapie und biologischer Faktoren wie Alter der Patientin und Differenzierungsgrad des Tumors auf die Lokalrezidivrate ist insbesondere bei einer R1-Resektion unklar. Bisher verfügbare Daten stammen aus überwiegend retrospektiven Studien mit kleinen Kollektiven.

Grundsätzlich sind die makroskopische und mikroskopische Beurteilung der Resektionsränder sowie die Angabe des minimalen Sicherheitsabstandes unter Berücksichtigung der Topographie und des Tumortyps (DCIS oder invasiv) eine unabdingbare Voraussetzung für die Qualitätssicherung der operativen Therapie. Die Resektionsränder müssen hierzu eindeutig markiert werden (z. B. Fadenmarkierung), um bei Bedarf eine gezielte Nachresektion zu ermöglichen.

4.4.2 Brusterhaltende Operation

4.46	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **1**	[446], [447], [452], [453], [454], [455], [456], [457], [458], [459], [460], [461], [462], [463], [464], [465], [466], [467]	
	Starker Konsens	

4.47	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

4.48	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **0**	Unter Berücksichtigung der Tumorlokalisation und Tumorgröße kann bei multizentrischem Sitz auf eine Mastektomie verzichtet werden.	
Evidenzlevel **2**	[468], [469], [470], [471], [472], [473], [474], [475], [279]	
	Konsens	

4.49	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Ist die Läsion präoperativ nicht tastbar, soll sie durch eine bildgebungsgesteuerte Markierung lokalisiert und entsprechend dieser Markierung exstirpiert werden.	
	Starker Konsens	

4.50	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **B**	Die intraoperative Sonographie sollte zur Entfernung von palpablen und nicht-palpablen sonographisch sichtbaren Befunden als ergänzende oder alleinige Methode eingesetzt werden.	
Evidenzlevel **1**	[299], [300], [301]	
	Konsens	

Hintergrund

Randomisierte klinische Studien haben gezeigt, dass unter Berücksichtigung bestimmter klinischer und histologischer Parameter die brusterhaltende Therapie identische Überlebensraten wie die Mastektomie erzielt [454], [455]. Neuere Ergebnisse der populationsbezogenen Registerstudien legen nahe, dass möglicherweise die brusterhaltende Therapie einen Überlebensvorteil bietet, verglichen mit der Mastektomie [467], [459], [465], [464], [463], [462], [461], unabhängig von einer Strahlentherapie.

Bei der Entscheidung über die operative Therapie wird die Ausdehnung der Tumors in Relation zum Brustvolumen berücksichtigt. Die Resektionsränder sollten beim invasiven Mammakarzinom mit oder ohne intraduktale Komponente tumorfrei (R0) sein, definiert als „no tumor on ink“ (kein Tumor am Tuscherand) [449]. Eine Nachresektion

ist bei einer R0-Resektion auch bei knappen freien Schnittgrenzen nicht indiziert. Bei extensiver intraduktaler Komponente kann ggf. ein größerer Sicherheitsabstand sinnvoll sein (siehe Kapitel 4.2.2). Die R0-Resektion sollte idealerweise bei der ersten Operation erzielt werden [476].

Eine brusterhaltende Therapie kann auch bei Vorliegen eines multifokalen/multizentrischen Mammakarzinoms durchgeführt werden, vorausgesetzt es werden tumorfreie Resektionsränder erreicht. Ergebnisse der einarmigen Phase 2 Studie ACOSOG Z11102 Alliance [279] zeigen akzeptable 5-Jahres Lokalrezidivrate von 3,1% bei Frauen mit multifokalem/multizentrischem Mammakarzinom mit zwei bis drei ipsilateralen Herden, die mit einer brusterhaltender Operation und darauffolgenden Bestrahlung therapiert wurden. Insgesamt wurden die Daten von 204 Frauen im Alter von ≥ 40 Jahre (2012-2016) ohne neoadjuvante Chemotherapie in der Analyse inkludiert. Bei medianem Follow-up von 66,4 Monate haben sechs Patientinnen ein Lokalrezidiv entwickelt. Die Rate der LR war höher in der Gruppe, die präoperativ keine MRT hatten (22,6 % vs. 1,7%, p=0.002). Keine anderen Faktoren (Alter, Rezeptorstatus, T-Stadium etc.) waren mit der Lokalrezidivrate assoziiert. Bei geplanter BET und multizentrischem Mammakarzinom scheint die Durchführung der präoperativen MRT sinnvoll zu sein.

Für die Lokalisation von nicht-palpablen Läsionen stehen verschiedene Methoden zur Verfügung (u.a. Drahtmarkierung, intraoperative Sonographie sowie sondengestützte Detektionsverfahren) [297], [298], [299], [300], [301]. In den Metaanalysen der randomisierten Studien war die intraoperative Sonographie mit signifikant höheren R0-Resektionsraten assoziiert, verglichen mit der Drahtmarkierung [299], [300], [301]. Bei palpablen Läsionen war die intraoperative Sonographie in den Metaanalysen im Vergleich zur alleinigen Palpation mit einer signifikant höheren R0-Resektionsrate sowie geringeren Resektionsvolumina assoziiert [300]. Für den Einsatz intraoperativer Sonographie sind naturgemäß nur sonographisch sichtbare Läsionen geeignet. Die Läsion muss von demselben Untersucher prä- und intraoperativ sonographisch in der Gesamtausdehnung sicher dargestellt werden können. Weitere Voraussetzungen sind adäquate Geräteausstattung und Ausbildung des Operateurs in der Mammasonografie. Die intraoperative Sonographie kann mit anderen Methoden kombiniert werden. Das entnommene Gewebe ist bei nicht-palpablen Läsionen durch ein bildgebendes Verfahren auf Vollständigkeit zu überprüfen [477], [478], [479].

Das Tumorbett sollte für die spätere Boost-Bestrahlung intraoperativ mit Clip(s) versehen werden, um eine korrekte Applikation der Boost-Bestrahlung zu ermöglichen [451], [480], [481].

Das Ziel der Operation nach primär systemischer Therapie (PST) ist es, alle vitalen Tumoranteile zu entfernen. Deshalb muss bei geplanter PST, mit dem Ziel einer pCR sowie Brusterhaltung, zur sicheren Detektion des Tumorbettes, dieses vor Beginn der PST, markiert werden [482], [483]. Das Zielvolumen für die Resektion basiert auf der präoperativen Bildgebung. Alle erkennbaren Läsionen sollten mit freien Rändern (no ink on tumor) entfernt werden.

Für die Defektdeckung mit ortsständigem Gewebe nach brusterhaltender Operation können verschiedene operative Methoden im Rahmen onkoplastischer Therapiekonzepte angewendet werden (z. B. lokale glanduläre Lappenplastiken, Tumorlage-adaptierte-Reduktion oder Rotationslappen) [484], [485], [486].

4.4.3 Mastektomie

4.51	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	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	
Evidenzlevel **2**	[487], [256], [488], [489]	
	Starker Konsens	

4.52	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **0**	Unter Berücksichtigung von tumorfreien Resektionsrändern kann die Mastektomie auch hautsparend mit oder ohne Erhalt des Mamillen-Areola-Komplexes (MAK) durchgeführt werden.	
Evidenzlevel **2**	[490], [491], [492], [493]	
	Starker Konsens	

4.53	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **B**	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.	
Evidenzlevel **2**	[447], [199], [232], [494], [223]	
	Konsens	

Hintergrund

Die Mastektomie wird immer dann durchgeführt, wenn ein brusterhaltendes Vorgehen um R0 Resektion zu erreichen nicht möglich ist bzw. das Rezidivrisiko erhöht ist. Dies gilt weiterhin für das inflammatorische Mammakarzinom (IBC), auch nach neoadjuvanter Chemotherapie, für eine auch nach Nachresektion inkomplette Tumorentfernung und prinzipiell immer aufgrund des Wunsches der Patientin. Das IBC ist die aggressivste Form von Brustkrebs. Eine Gruppe internationaler Experten hat 2008 die ersten Leitlinien für das Management von IBC erstellt. Das Gremium erzielte einen Konsens über die Mindestanforderungen für eine genaue Diagnose von IBC, die durch eine pathologische Bestätigung unterstützt wird. Darüber hinaus betonte das Gremium einen multimodalen Ansatz mit systemischer Chemotherapie, Chirurgie und Strahlentherapie [495].

Frauen, bei denen IBC diagnostiziert wurde, haben in der Regel eine schlechtere Prognose als Frauen, bei denen andere Tumoren diagnostiziert wurden. Die Mitglieder des Panels waren sich einig, dass die einzige definitive Operationsmethode, die Frauen mit IBC nach präoperativer systemischer Behandlung angeboten werden kann, die modifizierte radikale Mastektomie ist. Eine mamillensparende Mastektomie (nipple-sparing mastectomy, NSM) oder hautsparende Mastektomie (skin-sparing mastectomy, SSM) ist kontraindiziert, und brusterhaltende Verfahren sollten nur im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden. Die Brustrekonstruktion kann Frauen mit IBC nach einer modifizierten radikalen Mastektomie angeboten werden [495].

Welches kosmetische Ergebnis in Anbetracht des onkologisch möglichen Vorgehens auch nach rekonstruktiven Maßnahmen erreichbar ist und erwartet wird, muss im Dialog mit der Patientin realistisch eingeschätzt werden. Die Schnittführung sollte spätere Rekonstruktionsmöglichkeiten berücksichtigen.

Die modifiziert radikale Mastektomie (MRM) ist in den letzten Jahren zunehmend zugunsten der hautsparenden Mastektomie mit und ohne Erhalt des Mamillen-Areola-Komplexes (MAK) verlassen worden. Hautsparende Mastektomieformen wurden bisher nicht in prospektiven randomisierten Studien mit der modifizierten radikalen Mastektomie verglichen, zeigen aber in Langzeitstudien und Metaanalysen vergleichbare Rezidivraten [496], [497], [498]. Voraussetzung ist die histopathologisch nachgewiesene Tumorresektion in sano sowie die Entfernung des gesamten Drüsenkörpers. Der Erhalt des MAK ist bei histologisch tumorfreiem retroareolärem Gewebe möglich [490], [499].

Der Cochrane-Review von Mota et al. schloss 11 Kohortenstudien ein, in denen die Daten von 6.502 Patienten mit 7.018 Operationen ausgewertet wurden: 2.529 NSM, 818 SSM und 3.671 MRM [500]. Für das OS betrug die HR für NSM vs. SSM 0,70 (95% CI 0,28 bis 1,73; 2 Studien, 781 Patienten) und die HR für NSM vs. MRM 0,72 (95% CI 0,46 bis 1,13; 2 Studien, 1202 Patienten). In zwei Studien wurde die Lokalrezidivrate untersucht, die HR für NSM im Vergleich zu MRM betrug 0,28 (95% CI 0,12 bis 0,68). Die Daten in diesem Review zeigen keinen Nachteil von NSM oder SSM im Vergleich zu MRM in Bezug auf OS und Lokalrezidivrate, obwohl die Qualität der Evidenz als niedrig eingestuft wurde und die Autoren in der Schlussfolgerung schreiben, dass die Evidenz aufgrund des hohen Risikos eines Selektionsbias für alle Endpunkte nicht schlüssig ist.

Ein weiterer 2023 veröffentlichter Cochrane Review analysierte Daten aus zwei prospektiven und 12 retrospektiven Kohortenstudien [501]. Diese Studien schlossen

12.211 Patientinnen ein, bei denen 12.283 Operationen wegen DCIS oder invasivem Mammakarzinom (3.183 SSM bzw. 9.100 konventionelle Mastektomien) durchgeführt wurden. Eine Metaanalyse für OS und lokalrezidivfreies Überleben war aufgrund der klinischen Heterogenität zwischen den Studien und fehlender Daten zur Berechnung der HR nicht möglich. Basierend auf einer Studie gibt es Hinweise darauf, dass SSM das OS für DCIS und invasives Mammakarzinom nicht reduziert (HR 0,41, 95% CI 0,17 bis 1,02; p = 0,06; 399 Patientinnen; HR 0,81, 95% CI 0,48 bis 1,38; p = 0,44; 907 Patientinnen). Die Autoren schlussfolgern, dass die Evidenz aufgrund des hohen Risikos eines Selektionsbias für alle Endpunkte nicht schlüssig ist und eine individuelle Entscheidung zwischen Arzt und Patient getroffen werden sollte.

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine Hinweise darauf, dass eine risiko-reduzierende Mastektomie der Gegenseite bei Patientinnen mit Brustkrebs und ohne familiäre Hochrisikosituation bzw. ohne BRCA1/2 Mutation die Prognose im Hinblick auf das Überleben verbessert [227], [232], [494], [502]. Für Patientinnen mit familiärer Hochrisikosituation oder mit nachgewiesener Mutation sollte die Entscheidung zur risikoreduzierenden kontralateralen Mastektomie nach ausführlicher Diskussion mit der Patientin in einem interdisziplinären Team getroffen werden. Die kontralaterale Mastektomie bei erkrankten Mutationsträgerinnen scheint die Brustkrebsinzidenz und die Mortalität zu reduzieren [230], [503].

4.4.4 Plastisch rekonstruktive Eingriffe

4.54	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	Jede Patientin, bei der eine Mastektomie durchgeführt wird, soll über die Möglichkeit einer sofortigen oder späteren Brustrekonstruktion bzw. den Verzicht auf rekonstruktive Maßnahmen aufgeklärt werden; dabei sollte ein Kontakt zu Betroffenen bzw. Selbsthilfegruppen oder Selbsthilfeorganisationen angeboten werden.	
Evidenzlevel **3**	[447], [492], [504], [260]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Brustrekonstruktion scheint keinen Einfluss auf den onkologischen Krankheitsverlauf oder die Erkennung von Lokalrezidiven zu haben [505], [506], auch nicht im Falle einer mamillensparenden Mastektomie oder Kombination mit autologem Fetttransfer [507], [508], [509], [510]. Die Datenlage ist jedoch aufgrund fehlender randomisierter Studien nicht ausreichend. Die Entscheidung, ob die Brustrekonstruktion sofort oder zu einem späteren Zeitpunkt erfolgt, ist abhängig von der individuellen Situation der Patientin und ihren Wünschen. Eine Sofortrekonstruktion kann für die Patientin mit geringerer psychischer Belastung verbunden sein. Manche Frauen wünschen sich allerdings nach der Diagnosestellung und Primärtherapie des Mammakarzinoms einen zeitlichen Abstand, um sich mit den Möglichkeiten rekonstruktiver Operationen in Ruhe auseinandersetzen zu können. Die Möglichkeiten der Brustrekonstruktion umfassen, Implantate, Eigengewebe, AFG, eine flache Rekonstruktion der Brustwand

(aesthetic flat closure) oder die Kombination der Techniken [511], [512], [513], [514], [507], [515], [516], [508]. Welches Verfahren für die einzelne Patientin infrage kommt, hängt neben der persönlichen Vorstellung der Patientin auch ab von den körperlichen Gegebenheiten (Größe der Brust, Eigengewebe vorhanden) und ob eine Strahlentherapie geplant oder früher erfolgt ist. Nach vorausgegangener Bestrahlung ist der Brustwiederaufbau mit körpereigenem Gewebe der Anwendung von Expandern oder Implantaten vorzuziehen, da bestrahltes Gewebe nur noch eingeschränkt dehn- und formbar ist [517], [518], [519], [520]. Falls eine Strahlentherapie geplant ist, kann zunächst ein Expander oder ein Implantat im Sinne eines Platzhalters eingesetzt werden und die Gewebsreaktion nach der Bestrahlung abgewartet werden, um dann über die optimale Rekonstruktionstechnik (autolog/alloplastisch) zu entscheiden [521], [522], [523], [524]. Eine angleichende Operation der gegenseitigen Brust kann erforderlich werden, um ein symmetrisches Bild zu erreichen. Die Wiederherstellung der Brustwarze erfolgt durch Rekonstruktion des Mamillen-Areola-Komplexes und/oder durch Tätowierung [525], [526], [527]. Zur Vertiefung der Empfehlungen zur Brustrekonstruktion sei an dieser Stelle auf das Modul Brustrekonstruktion Kapitel 7.5 hingewiesen.

4.4.5 Operative Therapie der Axilla

4.55	Konsensbasierte Empfehlung	2025
EK	Bei Nachweis einer Fernmetastasierung soll auf ein operatives axilläres Staging verzichtet werden.	
	Starker Konsens	

4.4.5.1 Primäre operative Therapie der Axilla

4.56	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Das operative axilläre Staging soll mit Hilfe der Sentinellymphknoten-Exzision (SLNE) bei palpatorisch und bildmorphologisch unauffälligem Lymphknotenstatus erfolgen.	
Evidenzlevel 2	[528], [529]	
	Starker Konsens	

4.57	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **2**	[530], [531], [460]	
	Starker Konsens	

4.58	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Patientinnen ≥ 70 Jahre mit cT1, cN0, HR+ HER2- Tumoren kann unabhängig von der Art der Brustoperation auf das operative axilläre Staging verzichtet werden.	
	Konsens	

4.59	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	Bei ausschließlicher Mikrometastasierung soll auf eine gezielte Therapie der Lymphabflussgebiete (Operation, Radiotherapie) verzichtet werden.	
Evidenzlevel **2**	[532], [533]	
	Starker Konsens	

4.60	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	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 Axilladissektion verzichtet werden.	
Evidenzlevel **2**	[534], [535], [536]	
	Starker Konsens	

4.61	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	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 Axilladissektion verzichtet werden.	
Evidenzlevel **2**	[534], [535]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Sentinellymphknoten-Exzision (SLNE) ist eine zielgerichtete operative Maßnahme für die Erfassung des histopathologischen Nodalstatus beim Mammakarzinom. Das Verfahren dient der Identifikation von Patientinnen mit erhöhtem systemischen und lokalen Rezidivrisiko und der Planung der adjuvanten Therapie.

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

Die SLNE ist bei Patientinnen indiziert, die einen klinisch negativen Lymphknotenstatus aufweisen und für die ein axilläres Staging erforderlich ist. Auf jegliche axilläre Intervention kann bei postmenopausalen Patientinnen (≥ 50 Jahre), cT1, cN0, HR+ HER2-negativ, G1-G2 und BEO mit Ganzbrustbestrahlung analog den randomisierten Studien SOUND und INSEMA verzichtet werden [530], [531], [460]. In den beiden Studien war bei Patientinnen mit klinisch nodal-negativem Lymphknotenstatus der Verzicht auf ein chirurgisches axilläres Staging durch SLNE hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens nicht unterlegen. Der Hauptanteil der Patientinnen z.B. in der INSEMA Studie (> 80%) hatte dabei ein sog. klinisches low risk Profil – HR+ HER2-negativ, Alter ≥ 50 Jahre, Tumorgröße ≤ 2 cm und ein Ki67 < 20%.

In der SOUND-Studie wiesen in der Gesamtkohorte 36% aller Fälle ein Ki67 > 20% und in der INSEMA-Studie betrug dieser Anteil 13%. In der INSEMA-Studie wurden Patient-reported outcomes vor der Operation sowie 1, 3, 6, 12 und 18 Monate postoperativ erfasst. Die Brustsymptom- und Armsymptom-Scores waren signifikant günstiger bei Patientinnen, die keine SLNE erhielten. In der SLNE-Gruppe waren die Armsymtom-Scores hinsichtlich Schmerzen, Armschwellung und reduzierter Mobilität signifikant höher.

Bei der Entscheidung, ob eine SLNE durchgeführt wird, sollen die Vorteile des Verzichts auf die SLNE hinsichtlich der Armmorbidität mit den potenziellen Konsequenzen für die postoperative Behandlung (z.B. endokrin-basierte Therapie) abgewogen werden. Die möglichen Konsequenzen für die adjuvante System- und Strahlentherapie im Falle eines befallenen Wächterlymphknotens sollen präoperativ interdisziplinär besprochen werden.

Die SLNE ist bei klinischem Verdacht auf fortgeschrittene Lymphknotenbeteiligung und tumordurchsetzte Lymphknoten nicht indiziert. Um präoperativ zu klären, ob tatsächlich eine Lymphknotenmetastasierung bei klinisch und/oder sonographisch auffälligen Lymphknoten vorliegt, sollte eine ultraschallgestützte Stanzbiopsie des verdächtigen Lymphknotens eingesetzt werden.

Bei Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem Tumorbefall der Axilla, die eine primäre Operation erhalten, ist die operative Entfernung der axillären Lymphknoten indiziert. Bei Patientinnen mit positivem Nodalstatus liefern die Anzahl befallener Lymphknoten bzw. das Verhältnis befallener zu untersuchter Lymphknoten ggf. Informationen für die Auswahl der nachfolgenden adjuvanten Systemtherapie, wie auch der adjuvanten Strahlentherapie. Bisher konnte keine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch den Einsatz von CDK 4/6-Inhibitoren in der adjuvanten Situation – auch nicht für Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko [537], [538] – gezeigt werden.

Patientinnen mit Mikrometastasen im SLN sollte keine axilläre Dissektion empfohlen werden, da sie von dieser Intervention nicht profitieren [539].

Eine randomisierte Studie der American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG Z0011-Studie) untersuchte den Stellenwert einer Axilladissektion bei Patientinnen mit T1- und T2-Tumoren und 1–2 positiven SLN, bei denen eine brusterhaltende Therapie mit nachfolgender perkutaner Radiotherapie der gesamten betroffenen Brust über tangentiale Bestrahlungsfelder (WBI) durchgeführt worden war in Bezug auf die lokoregionäre Rezidivrate und das Gesamtüberleben. Dabei konnte kein Vorteil für die Axilladissektion identifiziert werden [540], [541], [536]. In der SENOMAC-Studie war die vollständige axilläre Lymphknotendissektion bei Patientinnen mit klinisch nodal-negativem und T1-T3 Brustkrebs, die Makrometastasen in 1-2 SLN aufwiesen und von denen die meisten eine Strahlentherapie der Lymphabflussgebiete erhielten, auch bei einer Mastektomie, ebenfalls nicht mit einem Überlebensvorteil verbunden [535]. In der AMAROS-Studie wurden Patientinnen mit 1-2 positiven Wächterlymphknoten zu einer Bestrahlung der Axilla oder komplettierenden Axilladissektion randomisiert [542]. Auch in dieser Studie zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich des krankheitsfreien und des Gesamtüberlebens.

4.4.5.2 Operation der Axilla nach primär systemischer Therapie

4.62	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	Bei Patientinnen, die eine primär systemische Therapie (PST) erhalten, und präthe-rapeutisch einen palpatorisch und sonographisch negativen Lymphknotenstatus (cN0) aufweisen, soll die SLNE nach der PST durchgeführt werden.	
Evidenzlevel **2**	[543], [544]	
	Starker Konsens	

4.63	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei Patientinnen, die eine primär systemische Therapie (PST) erhalten und präthe-rapeutisch einen stanzbioptisch positiven Nodalstatus und nach der PST einen kli-nisch negativen Nodalstatus aufweisen (ycN0), soll entweder eine 'Targeted axil-lary dissection' (TAD) oder eine Axilladissektion erfolgen.	
Evidenzlevel **2**	[545], [546]	
	Starker Konsens	

4.64	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Patientinnen, die eine primär systemische Therapie (PST) erhalten und vor und nach der PST einen positiven Nodalstatus aufweisen, soll eine Axilladissektion durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei Patientinnen, die mit einer primär systemischen Therapie (PST) behandelt werden, muss zwischen Frauen unterschieden werden, die zu Therapiebeginn klinisch (palpatorisch und sonographisch) unauffällige Lymphknoten aufweisen, und denen, deren Nodalstatus primär als suspekt eingestuft wird.

Bei Frauen mit einem klinisch unauffälligen Lymphknotenstatus ist die Durchführung eines operativen axillären Stagings nach der PST für die Beurteilung des Gesamtan-sprechens der Systemtherapie (histopathologische Komplettremission, pCR)

erforderlich, um ein optimales post-neoadjuvantes Therapiekonzept sowohl im Hinblick auf die systemische als auch die lokoregionäre Therapie zu ermöglichen. Die Detektionsrate des SLN ebenso wie die Sensitivität oder die regionäre Rezidivrate unterscheiden sich nicht von den Resultaten bei primär operierten Patientientinnen [543], [544].

Bei Patientinnen, die vor der PST einen suspekten Lymphknotenstatus aufweisen, sollte eine minimal invasive Abklärung des auffälligsten Lymphknotens durch Stanzbiopsie durchgeführt werden. Bei einem gesicherten primären Lymphknotenbefall sind die Erfolgsraten der SLNE (Detektionsrate, Falsch-Negativ-Rate) nach PST deutlich eingeschränkt [545], [546]. Alternativ zu einer Axilladissektion (ALND) kann bei Patientinnen mit initial 1-3 suspekten Lymphknoten eine Targeted Axillary Dissection (TAD) durchgeführt werden. Dabei werden ein oder mehrere auffällige und histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen vor der PST markiert. Als Markierungsverfahren können Clips, verschiedene Seeds oder Farbstoffpartikel eingesetzt werden [547], [548]. Bei einem klinischen Ansprechen (ycN0) wird der/die markierte Lymphknoten (Target Lymphknoten, TLN) lokalisiert und zusammen mit dem SLN entfernt. In der größten prospektiven Multicenterstudie, der RISAS Studie, wurde bei 212 Patientinnen der auffälligste Lymphknoten bioptiert und markiert. Die Falsch-Negativ-Rate betrug 2,5% (CI: 0,7-6,4%) [549]. Wenngleich die aktuelle Datenlage noch keinen endgültigen Vergleich zwischen ALND und TAD erlaubt, deuten bisherige Ergebnisse darauf hin, dass beide Verfahren in Bezug auf onkologische Endpunkte (krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben) gleichwertig sind [550], [551], [552]. Wenn eine TAD bei Patientinnen mit einem ycN0-Status durchgeführt wird und dabei ein makrometastatischer Lymphknotenbefall (≥ ypN1a) nachgewiesen wird, ist eine ALND indiziert. Der Alliance 11202-Trial ist eine randomisierte Studie, in der die Gleichwertigkeit der Strahlentherapie mit einer Operation untersucht wird. Die Ergebnisse stehen aus und werden in naher Zukunft erwartet. Bei alleinigem Nachweis von Mikrometastasen in der TAD (ypN1mi) ist der Benefit einer ALND nicht gesichert, wohingegen gezeigt werden konnte, dass Patientinnen mit isolierten Tumorzellen im Sentinel- oder Targetlymphknoten (ypN0[i+]) nicht von einer ALND profitieren [553].

Sind nach PST klinisch und sonographisch suspekte Lymphknoten nachweisbar, ist eine ALND indiziert. Dabei ist zu berücksichtigen, dass eine alleinige klinisch-sonographische Beurteilung mit einer Falsch-Positiv-Rate von > 20% einhergeht, so dass eine histologische Abklärung durch Stanzbiopsie oder Exzision des auffälligen Lymphknotens erwogen werden kann [547].

4.5 Pathologie

Vorbemerkung

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

Die Basis für die pathomorphologischen Untersuchungen bilden Empfehlungen aus international anerkannten Leitlinien und publizierten Protokollen [554], [555], [556], [384], [557], [558], [559], [560], [561], [562], [563], [386].

Detaillierte Informationen zur Durchführung und Dokumentation der pathomorphologischen Diagnostik einschließlich der empfohlenen Klassifikationen (u. a. B-, WHO-

und TNM-Klassifikation), Graduierungssysteme, Scoringsysteme für Biomarker und Formblattvorschläge werden im Kapitel 10.2 dargestellt.

4.5.1 Allgemeines

4.65	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Das Operationsmaterial soll mit Angaben zur Fragestellung und zum klinisch-radiologischen Befund, eindeutig topographisch markiert und vollständig an den Pathologen übersendet werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Als Voraussetzung für eine valide pathomorphologische Diagnostik müssen die Gewebeproben bestimmte Bedingungen erfüllen. Die Lage von Markierungen zur topographischen Orientierung der Operationspräparate ist auf dem klinischen Begleitformular zu vermerken (s. Kapitel 10.2).

4.66	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	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).	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die optimale Gewebefixation ist eine wichtige Voraussetzung für die gute pathomorphologische Beurteilbarkeit der Gewebeproben und die valide Biomarker-Bestimmung [560], [561].

4.67	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	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).	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die intraoperative Untersuchung der Sentinel-Lymphknoten (SLN) ermöglicht im positiven Fall die einzeitige Operation der Axilla. Allerdings ist bei negativem Ergebnis zu berücksichtigen, dass durch die nachfolgende Bearbeitung des Formalin-fixierten und Paraffin-eingebetteten Restmaterials noch in bis zu 21 % der Fälle Metastasen in den Sentinel-Lymphknoten gefunden werden [564], [565]. Eine intraoperative Aufarbeitung der Lymphknoten in Schnittstufen ist gemessen an der eingeschränkten Beurteilbarkeit von Gefrierschnitten und dem Aufwand nicht gerechtfertigt.

Als Alternative zur Gefrierschnittuntersuchung kann zur Untersuchung des Lymphknoten-Status unter bestimmten Voraussetzungen auch eine präoperative Stanzbiopsie oder Feinnadelaspiration erfolgen (vgl. Kapitel 0 Diagnostische Sicherung).

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

4.68	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Von Gewebezylindern, die zur Abklärung von Kalzifikationen entnommen wurden, sollten mindestens 3 HE-Schnittstufen angefertigt und untersucht werden. Bei Gewebezylindern, die zur Abklärung von Herdbefunden entnommen wurden, kann eine HE-Schnittstufe ausreichen. Weitere Schnittstufen können bei fehlendem Korrelat zum klinisch-radiologischen Befund oder zur Klärung der Diagnose notwendig sein.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die diagnostische Zuverlässigkeit an den Stanz- und Vakuumbiopsien wird insbesondere bei Vorliegen von Mikrokalzifikationen durch das Anfertigen von Schnittstufen verbessert. Dies hängt auch mit dem Durchmesser der Zylinder zusammen, der bei Biopsien aus Mikrokalk-assoziierten Läsionen meist größer ist, da hier in der Regel Vakuumbiopsien eingesetzt werden. Es wird deshalb empfohlen, bei der Abklärung von Mikrokalk mindestens 3 Schnittstufen zu untersuchen [554].

Bei der Abklärung von mammographisch suspektem Mikrokalk ist eine Präparat-Radiographie und die Übermittlung des Befundes an den Pathologen erforderlich um eine Korrelation des histopathologischen Befundes mit den Befunden der bildgebenden Verfahren zu gewährleisten. Bei Resektaten ist eine ergänzende Scheiben-Radiographie in der Pathologie zur gezielten Aufarbeitung hilfreich.

Bei fehlendem Nachweis von radiologisch relevantem Mikrokalk (> 100 µm) in den initialen Schnitten sollen weitere Schnittstufen angefertigt werden, ergänzt durch Polarisation bzw. Dunkelfeld zum Nachweis von Kalziumoxalat-Kristallen (Typ-I Mikrokalk) [566].

4.69	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	**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). Ziel der Aufarbeitung ist die Erfassung aller Makrometastasen (> 2,0 mm).	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Minimales Ziel der histologischen Untersuchung ist die Entdeckung aller Makrometastasen (> 2 mm). Wünschenswert, aber nicht obligat, ist außerdem die Identifikation von Mikrometastasen (> 0,2 mm und/oder mehr als 200 Tumorzellen, aber nicht größer als 2 mm). Die histologische Untersuchung der Lymphknoten zielt nicht auf die Entdeckung isolierter Tumorzellen (ITC) ab. Die routinemäßige Anwendung von immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen wird deshalb nicht empfohlen. Die Immunhistochemie kann aber hilfreich sein, um verdächtige Zellen oder Zellgruppen eindeutig einzuordnen, insbesondere bei lobulären Karzinomen oder nach neoadjuvanter Therapie [557]. Werden ITCs nachgewiesen, ist auf ihre korrekte Klassifikation (pN0 (i+)) zu achten.

4.5.2 Diagnostik Primärtumor

4.70	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	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	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Im pathomorphologischen Befundbericht sind alle Gewebseigenschaften eines invasiven Karzinoms zu dokumentieren, die für das klinische Management relevant sind. Hierzu können auch strukturierte Formblätter verwendet werden ([555]. Dabei sollen die einzelnen Parameter entsprechend den international empfohlenen Standards bestimmt und berichtet werden [555], [558], [560], [561], [562], [386], [382], [567], [568], [569], [570]. Im Kapitel 10.2 werden diese Standards dargestellt und erläutert.

Im Bericht des Pathologen nach einer Brustoperation (z. B. Lumpektomie) ohne Entfernung der axillären Lymphknoten (siehe Statements 4.57, 4.58) sollte pNX verwendet werden, um anzugeben, dass die regionalen Lymphknoten nicht beurteilt werden können, da sie nicht zur pathologischen Untersuchung entfernt wurden (z. B. pT1b pNX L0 V0 R0). Sobald dem behandelnden Arzt alle Informationen zur Stadieneinteilung vorliegen, kann in der Krankenakte des Patienten beispielsweise wie folgt dokumentiert werden: pT1b cN0 cM0 [571].

4.5.3 Diagnostik Metastase

4.71	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei Patienten mit neu entdecktem oder rezidiviertem metastasierten Mammakarzinom sollte eine Biopsie durchgeführt werden, wenn dies technisch möglich ist. Diese dient der Bestätigung der Diagnose. Zudem soll eine erneute Untersuchung der Tumorbiologie mit Bestimmung von ER, PR und HER2 erfolgen [560], [563], [572]. In etwa 19 % der Fälle kann es zu einer Änderung des ER- sowie in etwa 30 % der Fälle zu einer Änderung des PR-Status im Rahmen der Tumorprogression und nach vorausgegangener endokriner Therapie kommen, die zumeist einem Expressionsverlust entspricht [573], [574]. In etwa 10 % der Fälle kann es zu einer Änderung des HER2-Status im Rahmen der Tumorprogression kommen, meist einem Expressionsverlust [573], [574]. Bei der Biomarker-Bestimmung an Knochenmetastasen ist zu bedenken, dass deren Validität infolge einer Gewebeentkalkung eingeschränkt sein kann. Wenn möglich sollte die Bestimmung and Knochenmetastasen deshalb vermieden werden [572].

Weitere therapeutisch relevante Biomarker sollten an Tumorproben oder ctDNA (Liquid Biopsy) dann erhoben werden, wenn das Ergebnis den Behandlungsansatz ändert oder wenn die Patientin Zugang zu geeigneten klinischen Studien erhält [572].

Hierzu zählen u. a. die Erhebung des *BRCA1/2*-Mutationsstatus (gBRCAm) bei HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs, die Erhebung des PD-L1-Status bei triple-negativem metastasiertem Brustkrebs (TNBC) und die Suche nach Mutationen in den Genen für *PIK3CA, AKT1, PTEN* oder *ESR1* bei ER-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs.

Die Auswahl des geeigneten Untersuchungsmaterials (Blutzellen, Gewebeprobe, Liquid Biopsy) hängt von den Vorgaben der Medikamentenzulassung ab.

4.5.4 Details Biomarker-Diagnostik

4.72	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Bewertung eines Karzinoms als ER- bzw. PR-positiv erfordert mindestens 1% positive Tumorzellkerne [561]. Es gibt allerdings mittlerweile Hinweise dafür, dass Tumoren mit geringer ER-Positivität (1-10% positive Zellen) bei der Therapieplanung gesondert zu betrachten sind (siehe Statement 4.89).

Die Interpretation der immunhistochemischen Reaktionsergebnisse folgt den Leitlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO)/College of American Pathologists (CAP) [561].

Für den ER und PR wird folgende Unterteilung empfohlen:

- negativ: < 1% positive Tumorzellen
- gering positiv: 1%-10% positive Tumorzellen
- positiv: > 10% positive Tumorzellen

Neben dem Prozentsatz positiver Tumorzellkerne ist gemäß den ASCO/CAP-Leitlinien auch die durchschnittliche Färbeintensität anzugeben [561]. Als Ergänzung können immunhistochemische Scores mitgeteilt werden (s. Kapitel 10.2).

4.73	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **1**	[575], [576], [577], [382], [338], [560], [558]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Der HER2-Status kann mittels Immunhistochemie und/oder In-situ-Hybridisierung (ISH) erhoben werden. Die Methoden sind zur Unterscheidung zwischen HER2-positiv und HER2-negativ äquivalent einsetzbar [560]. In Deutschland wird meist primär die Immunhistochemie angewandt.

Die Auswertung der HER2-Immunhistochemie folgt den Empfehlungen der ASCO/CAP-Leitlinien [558], [560]. Danach werden die immunhistochemischen Scores 0, 1+, 2+ und 3+ unterschieden. Die Zuordnung des Scores hängt von der Anzahl der Zellen mit einer immunhistochemischen Anfärbung der Zellmembran sowie der Intensität und Ausdehnung der Membranfärbung (zirkulär oder inkomplett) ab. Zu den Definitionen siehe Kapitel 10.2. Im Befundbericht soll neben dem immunhistochemischen Score auch der den Score-definierende Prozentsatz positiver Tumorzellen angegeben werden, um gegebenenfalls therapierelevante Subgruppen eines Scores zukünftig identifizieren zu können.

Im Falle einer starken HER2-Überexpression (Score 3+) oder eines positiven HER2-Status in der ISH kann eine Anti-HER2-Therapie eingesetzt werden. Bei fraglicher HER2-Überexpression (Score 2+) ist eine Klärung des HER2-Status durch ISH erforderlich.

Für Patientinnen mit einem fortgeschrittenen/metastasierten ER-/PR-positiven Mammakarzinom kann eine Behandlung mit dem Antikörperwirkstoffkonjugat (ADC) Trastuzumab-Deruxtecan nicht nur bei positivem HER2-Status erfolgen, sondern auch dann, wenn der Tumor als HER2 low (Score 1+ oder 2+/ISH-negativ) oder HER2-ultra-low (Score 0 mit Membranfärbung) eingeordnet wird (siehe Kapitel 5.2 Systemische Therapie metastasiertes Mammakarzinom). Falls eine histologische Untersuchung von Metastasengewebe nicht möglich ist, kann auch auf Material des Primärtumors bzw. den zu einem früheren Zeitpunkt erhobenen HER2-Status zurückgegriffen werden. Wurde am Primärtumor ein Score 0 erhoben, sollte eine Re-Testung in Betracht gezogen werden, insbesondere dann, wenn weiteres Tumormaterial verfügbar ist. Dies trägt einer möglichen Tumorheterogenität in Bezug auf die HER2-Expression Rechnung.

Die zu erwartende HER2-Positivitätsrate beim invasiven Mammakarzinom liegt heutzutage im Mittel bei 13-15%. Abweichungen von diesem Mittelwert können sich aus der Zusammensetzung des Untersuchungskollektives ergeben. Potentielle Einflussvariablen sind der histologische Differenzierungsgrad, der Hormonrezeptor-Status, der histologische Tumortyp sowie des Nodalstatus der untersuchten Karzinome und das Alter der Patientin (alle $P<0.0001$) [578]. Es wird empfohlen, die HER2-Positivitätsrate zur Qualitätssicherung kontinuierlich zu überwachen.

4.74	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In Anlehnung an die Ergebnisse der „International Ki67 in Breast Cancer Working Group (IKWG)“ und die Empfehlungen der „Canadian Association of Pathologists Task Force“ soll bei der Bestimmung des Ki67-Proliferationsindex ein durchschnittlicher Prozentsatz der Ki67-positiven Tumorzellkerne erhoben werden. Die Auszählung von jeweils 100 Zellen in 4 Gesichtsfeldern zeigte in den Untersuchungen der IKWG eine bessere Reproduzierbarkeit als die Auswertung von 500 Zellen in Hotspots und wird deshalb empfohlen [568], [569]. Zur Unterstützung der Ki67-Bewertung steht eine von der IKWG entwickelte kostenlose App zur Verfügung (International Ki67 in Breast Cancer Working Group). Liegt der Fall nahe an den klinisch relevanten Grenzwerten, kann die Zählung zusätzlicher Zellen sinnvoll sein. Liegen die Werte signifikant ober- oder unterhalb der klinisch relevanten Grenzwerte, kann auch eine semiquantitative Bestimmung in 5% Schritten erfolgen. Alternativ kann auch eine Software-gestützte Bildanalyse genutzt werden.

Die Untersuchung an Nadelbiopsien wird bevorzugt. Eine gut fixierte Gewebeprobe aus einem Resektat ist eine akzeptable Alternative [568]. Hierbei ist zu bedenken, dass die Ki67-Werte, die an Nadelbiopsien erhoben werden, signifikant höher liegen als an gepaarten Resektaten. In einer Studie der IKWG und der Breast International Group and North American Breast Cancer Group (BIG-NABCG) betrug die Median-Differenz der Ki67-Werte von Nadelbiopsien und zugehörigen Resektaten 5,31% [579].

4.75	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Voraussetzung für die Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC) ist der immunhistochemische Nachweis von PD-L1 auf den Immunzellen und/oder Tumorzellen.

Zurzeit sind zwei therapierelevante Scores beim mTNBC anzugeben (s. Abb. 1) [580], [581].

- IC (Immune Cells in tumor area):

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

- CPS (Combined Positive Score):

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

Abbildung 1: Therapierelevante Scores

Für die verfügbaren Medikamente wird der jeweils relevante Score und Grenzwert durch den Zulassungstext vorgegeben.

4.76	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Qualität der eingesetzten Nachweisverfahren einschließlich Präanalytik (u. a. Fixation) und Auswertung soll durch Verwendung von SOPs (Standard Operating Procedures, Standardarbeitsanweisungen), regelmäßige interne und externe Qualitätskontrollen sowie die Verwendung von on slide- und internen Kontrollen sichergestellt werden [560], [561], [569]. Zur externen Qualitätskontrolle wird die regelmäßige, jährliche erfolgreiche Teilnahme an Ringversuchen empfohlen, die beispielsweise von der Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie (QuIP) GmbH, einer gemeinsamen Unternehmung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP) und dem Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen e. V. (BDP), angeboten werden.

Bei der Primärdiagnostik des frühen Mammakarzinoms ist die Bestimmung des Hormonrezeptorstatus an einer Nadelbiopsie mit vorzugsweise mehreren, großen Gewebszylindern der Untersuchung von Resektatmaterial vorzuziehen, sofern die Nadelbiopsie repräsentativ für den Tumor (Grad und Tumortyp) ist [561]. Auch die Bestimmung des HER2-Status des Primärtumors kann an den Stanzbiopsien erfolgen [560]. Voraussetzung ist, dass die empfohlenen Vorgaben für Zeit bis zur Fixation (kalte Ischämiezeit, < 1h) und die Fixationsdauer (6-72 h) eingehalten werden, um die

Reaktionsergebnisse nicht zu beeinträchtigen. Bei adäquater Methodik (einschließlich Fixation und Einbettung) liefert auch die immunhistochemische HER2-Bestimmung an den Stanzbiopsaten valide Ergebnisse [582].

4.5.5 Prognose und Prädiktion

4.77	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **1**	[583], [584], [585], [586], [587], [588], [589], [590], [567], [591], [382]	
	Starker Konsens	

4.78	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	Zur Einschätzung der Prognose soll als Grundlage für die Therapieentscheidung beim frühen Mammakarzinom der Resektionsrandstatus (gemäß aktueller TNM-Klassifikation) herangezogen werden.	
Evidenzlevel **1**	[448], [592], [583], [567], [382], [338]	
	Starker Konsens	

4.79	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	Zur Einschätzung der Prognose soll als Grundlage für die Therapieentscheidung beim frühen Mammakarzinom der histologische Tumortyp (gemäß aktueller WHO-Klassifikation) herangezogen werden.	
Evidenzlevel **2**	[157], [583], [593], [382], [386]	
	Starker Konsens	

4.80	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	Zur Einschätzung der Prognose soll als Grundlage für die Therapieentscheidung beim frühen Mammakarzinom der histologische Grad herangezogen werden.	
Evidenzlevel **2**	[594], [583], [595], [588], [596], [597], [382], [338], [598]	
	Starker Konsens	

4.81	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	Zur Einschätzung der Prognose soll als Grundlage für die Therapieentscheidung beim frühen Mammakarzinom die peritumorale Gefäßinvasion (gemäß aktueller TNM-Klassifikation) herangezogen werden.	
Evidenzlevel **2**	[599], [600], [583], [588], [601], [602], [603], [604], [580], [605]	
	Starker Konsens	

4.82	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **2**	[562], [382]	
	Starker Konsens	

4.83	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Zur Einschätzung des Erkrankungsverlaufs und zur Therapieentscheidung sollen das Alter und die Komorbidität herangezogen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Empfehlung der aufgelisteten konventionellen pathomorphologischen und klinischen prognostischen Parameter folgt internationalen, evidenzbasierten Leitlinien [382], [338]. Durch eine Meta-Analyse wurde der Stellenwert des Resektionsrandstatus zur Einschätzung der Erkrankungsverlaufs erhärtet [448]. Retrospektive Auswertungen von SEER-Registerdaten, die mehr als 100.000 Patientinnen einschließen, untermauern den Effekt des Gradings auf den Krankheitsverlauf [598].

Durch die Analyse von Genexpressionsprofilen wurden molekulare Subtypen des Mammakarzinoms identifiziert, die sich in ihrem klinischen Verlauf und Therapieansprechen signifikant unterscheiden: Luminal A und Luminal B, HER2-positiv, Basalähnlich [606], [607]. Weil die hierfür erforderlichen Array-Analysen in der täglichen Diagnostik nicht realisierbar sind, wurde der kommerziell verfügbare PAM50-Genexpressionstest entwickelt, der diese intrinsischen Subtypen in der klinischen Diagnostik zuverlässig nachweisen kann und eine prognostische Signifikanz besitzt [608], [609], [610], [611]. Alternativ wurde eine vereinfachte Klassifikation vorgeschlagen, in der die Tumoren anhand eines immunhistochemischen Algorithmus unterschieden werden:

- Luminal A: ER- und/oder PR-positiv und HER2-negativ und Ki67 niedrig
- Luminal B:
    - HER2-negativ: ER- und/oder PR-positiv und HER2-negativ und Ki67 hoch
    - HER2-positiv: ER- und/oder PR-positiv und HER2-positiv und Ki67 hoch oder niedrig
- HER2-positiv: ER- und PR-negativ und HER2-positiv
- Triple-negativ: ER-, PR- und HER2-negativ.

Diese Biomarker-basierte Subtypisierung der Mammakarzinome bietet sich als biologisches Modell für therapeutische Strategien an [382]. Allerdings ist bei der Übertragung der molekular definierten Subtypen in immunhistochemische Kategorien zu bedenken, dass diese nicht deckungsgleich sind. So sind mit 79% die meisten, aber nicht alle triple-negativen Tumoren auch basal-like und andererseits sind 31% der basal-like Tumoren nicht triple-negativ [612]. Die Indikation zur Chemotherapie bei ER-positiven Tumoren respektive die Unterscheidung von Luminal A und Luminal BHER2-negativ hängt in der vorgeschlagenen immunhistologischen Klassifikation ausschließlich vom Ki67-Proliferationsindex ab. Dabei ist die Frage nach dem optimalen Grenzwert für Ki67, um Luminal A und B zu differenzieren, nicht beantwortet (siehe hierzu auch Statement 4.85). Bei der Stratifizierung der luminalen Tumoren für die Behandlungsplanung ist außerdem zu berücksichtigen, dass ihr führendes Merkmal die ER-Expression ist. Der PR-Status kann hilfreiche Zusatzinformationen liefern, vor allem dann, wenn eine hohe Positivität vorliegt. Wird der ER hoch exprimiert und ist der

Ki67-Proliferationsindex niedrig, bekräftigt die starke PR-Expression, dass ein Tumor des Typs Luminal-A vorliegt. Eine niedrige PR-Expression (1-9% positive Tumorzellkerne) reicht bei ER-negativen Tumoren nicht aus, diese in die Gruppe der luminalen Tumoren einzuordnen, ebenso wenig eine alleinige Expression von PR in einem höheren Prozentsatz, die bei tumorbiologisch triple-negativen Karzinomen vorkommen kann. Sie sind ebenso wie Tumoren mit niedriger ER-Positivität (≤ 10%) biologisch eher den ER-/PR-negativen bzw. triple negativen Mammakarzinomen zuzurechnen (vgl. auch Statement 4.89). Dies kann durch immunhistologische Zusatzuntersuchungen (Ki67, p53, basale Zytokeratine, SOX-10) im Einzelfall abgesichert werden [613]. Es werden auch weitere Faktoren in Betracht gezogen, um die luminalen Tumoren zur Behandlungsplanung zu stratifizieren. Hierzu zählt neben dem Ausmaß der ER-/PR-Positivität das Grading und die Risikostratifizierung anhand von Genexpressionprofilen (Multigentests) Für klinische Entscheidungen im Grenzbereich können die Risikogruppen der Multigentests hilfreich sein (vgl. Statement 4.86).

4.84	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
ST	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.	
Evidenzlevel **1**	[614], [595], [615], [562], [382], [569], [616], [617]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Der Zusammenhang zwischen dem immunhistochemisch bestimmten Ki67-Proliferationsindex und der Prognose des Mammakarzinoms, insbesondere beim ER-/PR-positiven, HER2-negativen Phänotyp, wurde in zahlreichen klinischen Studien gezeigt [618]. In prospektiven Studien wurde außerdem der stärkere Nutzen einer Chemotherapie bei Frauen mit hoch proliferierenden ER-/PR-positiven, HER2-negativen invasiven Mammakarzinomen gezeigt [616], [619], [617]. Aus Sicht der Leitliniengruppe liegt daher ausreichende Evidenz vor, den Ki67-Proliferationsindex bei Frauen mit histologisch gesichertem ER-/PgR-positivem, HER2-negativem invasiven Mammakarzinom bei der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie einzubeziehen [382], [569], [562], [595].

4.85	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2025
EK	Ki67 ist ein kontinuierlicher Marker der Proliferationsaktivität. Bei einer Ki67-Positivität ≥ 25% kann von einem erhöhten Rezidivrisiko ausgegangen werden. Bei einem Ki67 ≤ 10% kann von einem niedrigen Rezidivrisiko ausgegangen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

International gab es lange Bedenken bezüglich der Verwendung von Ki67 als Prognosefaktor. Einer der Kritikpunkte ist, dass die Studien sehr unterschiedliche Grenzwerte verwenden (1-30%) [618] und es keinen einheitlichen Grenzwert zur Unterscheidung der Risikogruppen gibt. Für die tägliche Praxis wäre es wünschenswert, anhand definierter Grenzwerte verschiedene Prognosegruppen eindeutig differenzieren zu können. Allerdings ist zu bedenken, dass Ki67 als kontinuierlicher Marker der Proliferationsrate eines Tumors zu verstehen ist. Wahrscheinlich muss Ki67 auch im Kontext von Subgruppen des Mammakarzinoms verstanden werden (z. B. hormonrezeptorpositive versus –negative Tumoren), die unterschiedlich proliferationsaktiv sind [620].

Allgemeiner Konsens ist, dass die Karzinome in solche mit geringer, intermediärer und hoher Proliferationsaktivität unterschieden werden können. Dabei gilt beim hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom in der Regel eine Ki67-Positivität ≤ 10% als niedrig. Gemäß der Meta-Analyse von Petrelli et al. [618] ist der Grenzwert mit der höchsten prognostischen Signifikanz bislang noch nicht bekannt. Allerdings konnte anhand der Auswertung von 25 Studien, die hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Grenzwert und Überleben informativ waren, gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben bei einer Ki67-Positivität ≥ 25% signifikant geringer war als bei einer Ki67-Positivität < 25% (HR=2,05; 95% CI 1,66-2,53, p<0,00001). Diese Schlussfolgerung der Meta-Analyse bildet die Grundlage für die offene Empfehlung der S3-Leitliniengruppe, dass bei einer Ki67-Positivität ≥ 25% von einem erhöhten Risiko ausgegangen werden kann. Diese wird auch durch die multizentrischen Daten aus einem der deutschen klinischen Krebsregister gestützt [621].

Ein international oft angeführter Kritikpunkt an Ki67 als Prognosemarker ist die eingeschränkte Reproduzierbarkeit zwischen Labors und Untersuchern. Dies gilt vor allem für den intermediären Bereich zwischen 10% und 25%, weshalb der Ki67-Proliferationsindex als Prognosemarker außerhalb von Deutschland lange kritisch hinterfragt wurde.

Die internationale Arbeitsgruppe zum Ki67 beim Mammakarzinom (IKWG) sowie weitere Arbeitsgruppen haben daher eine Reihe von Untersuchungen und Ringversuchen zur Verbesserung der analytischen Validität von Ki67 durchgeführt, aus denen sich Schlussfolgerungen für eine standardisierte Auswertung ableiten lassen (siehe Statement 4.74). Es ist auch anzunehmen, dass sich die Variabilität der Bestimmung im Laufe der Jahre durch zunehmende Standardisierung der Immunhistochemie, Training und Teilnahme an Ringversuchen verbessert hat. Die nachgewiesene prognostische Relevanz von Ki67 in der bereits erwähnten multizentrischen Studie eines klinischen Krebsregisters unterstützt diese Annahme [621].

Mittlerweile wurde Ki67 auch international als Prognosefaktor in Leitlinienempfehlungen aufgenommen [562], [382]. Dort gelten die Ki67-Expressionswerte von luminalem Brustkrebs am aussagekräftigsten, wenn der Wert ≤5% (geringe Proliferation, geringes Risiko) oder ≥30% (hohe Proliferation, hohes Risiko) beträgt. Der etwas breiter bzw. vorsichtiger angelegte intermediäre Bereich zwischen 5% und 30% trägt den geringeren Erfahrungswerten mit diesem Marker außerhalb von Deutschland Rechnung.

Ein Rückgang von Ki67 (≤10%) nach einer kurzzeitigen (3-6 Wochen) präoperativen endokrinen Therapie (ET) bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs ist prognostisch und kann auf ein endokrines Ansprechen hinweisen (vgl. Statement 4.138) [622], [623], [624]. Erste Anhaltpunkte lieferten die Ergebnisse der IMPACT-Studie, wonach eine höhere Ki67-Expression nach zweiwöchiger endokriner Therapie – aber nicht vor der Behandlung - signifikant mit einem niedrigeren rezidivfreien Überleben korrelierte [622]. Die POETIC-Studie bestätigte ein niedriges Rezidivrisiko bei postmenopausalen Patientinnen mit niedrigem Ausgangswert von Ki67 (≤ 10%). Bei hohem Ki67-Ausgangswert (>10 %) bot eine Biopsie 2 Wochen nach Beginn der präoperativen endokrinen Aromataseinhibitor-Therapie einen zusätzlichen klinischen Nutzen, indem sie das Langzeitrisiko vorhersagte. Die Studie dokumentierte den Zusammenhang zwischen dem 2-Wochen-Ki67-Wert und dem Rezidivrisiko, um abschätzen zu können, ob eine zusätzliche Behandlung (wie eine Chemotherapie) in Betracht gezogen werden sollte [625]. Ein ähnlicher Ansatz wurde in der ADAPT-Studie geprüft. Bei prä- und postmenopausalen Patientinnen mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten und einem Recurrence Score von 12 bis 25 (intermediäres Risiko) war das Ergebnis bei endokrinen Respondern (⩽10% Ki67 nach 3 Wochen), die anschließend allein mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden, ähnlich gut wie bei ausschließlich endokrin behandelten Patientinnen mit einem Recurrence Score von 0 bis 11 und besser als bei endokrinen Non-Respondern (>10% Ki67 nach 3 Wochen), die zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie erhielten [624].

4.86	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **2**	[626], [627], [628], [629], [382], [562], [630]	
	Starker Konsens	

4.87	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Wenn ein Multigentest durchgeführt wird, soll nicht mehr als ein Test zur Entscheidungsfindung herangezogen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Für die Therapieplanung ist eine möglichst exakte Risikoabschätzung wichtig. Patientinnen mit einem geringen absoluten Risiko haben nur einen geringen absoluten Nutzen von einer adjuvanten Chemotherapie [631].

Wenn die klassischen klinisch-pathologischen Prognosefaktoren einschließlich Ki67 bei Frauen mit einem ER/PR-positiven, HER2-negativen invasiven Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall oder bei 1-3 befallenen Lymphknoten keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben, kann ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest bei der Entscheidung hilfreich sein [562], [382], [630]. Dabei soll nicht mehr als ein Test bei der Entscheidungsfindung hinzugezogen werden.

Heutzutage sind vier klinisch validierte Tests verfügbar: Oncotype DX®, MammaPrint®, EndoPredict® und Prosigna® [562], [630]. Für diese Tests wurden umfangreiche Untersuchungen beim Mammakarzinom vorgelegt. Drei basieren auf prospektiv randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) [632], [628], [633]. Bei der Bewertung dieser RCTs ist zu bedenken, dass sich die randomisierte Evidenz lediglich auf ausgewählte Teilpopulationen bezieht. Bei der TAILORx-Studie [632] waren es Patientinnen mit Tumoren mit einem intermediären Recurrence Score (RS), bei der RxPONDER-Studie [633] Tumoren mit niedrigem und intermediärem RS und bei der MINDACT-Studie [628] Tumoren mit diskordanten Ergebnissen zwischen genomischer und klinisch-pathologischer Risikoeinschätzung. Ob Ergebnisse aus Teilpopulationen mit einem intermediär eingestuften Risiko auf andere Subgruppen übertragen werden können, die ein eindeutig hohes oder niedriges Risiko anzeigen (z.B. niedriger oder hoher RS), lässt sich nicht sicher beantworten. Die beiden Multigentests Prosigna® [634] und EndoPredict® [635] wurden prospektiv-retrospektiv entwickelt und zeigen jeweils ein niedriges oder ein hohes Rückfallrisiko an, auch über eine längere Nachbeobachtungszeit als nur 5 Jahre.

Zu allen vier genannten Multigentests liegen Validierungsstudien vor, die nodal-negative und/oder nodal-positive sowie prä- und/oder postmenopausale Patientinnen einschließen. In diesen Studien wurde gezeigt, dass durch Multigentests multivariat unabhängige zusätzliche Informationen erzielt werden und so die Risikoeinschätzung in unklaren Fällen verbessert werden kann [609], [636], [628], [634], [635], [637], [627], [638], [639], [640], [641]. Der prognostische Wert von Multigentests konnte außerdem in großen populationsbasierten Kohorten nachgewiesen werden [639], [642].

Der unabhängige prognostische Wert der vier kommerziell erhältlichen und beim frühen HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom mit 0-3 befallenen axillären Lymphknoten validierten Multigentets wird auch international in Health Technology Assessments (HTA) bestätigt [630], [643], [644]. Auch die Empfehlungen der ASCO

beinhalten grundsätzlich Indikationen für den Einsatz von Multigentests bei 0-3 befallenen axillären Lymphknoten [562]. Bezüglich der therapeutischen Interpretation von Multigentests bei prämenopausalen Patientinnen wird von Seiten der S3-Leitliniengruppe weiterer Forschungsbedarf aufgrund einer heterogenen Studien- und Datenlage gesehen.

Hintergrund ist, dass in der RxPonder-Studie (N1), der TAILORx-Studie (N0) und in der N0-Population der MINDACT-Studie nicht zwischen dem zytotoxischen Effekt und dem ovarsupprimierenden und damit endokrinen Effekt der Chemotherapie unterschieden werden kann. In den Studien wurde selbst in der klinischen Hochrisiko Situation (T2-3, G3 etc.) nur bei einer Minderheit der Patientinnen eine ovarielle Suppression eingesetzt. In der RxPonder Studie bei HR-positiven, HER2-negativen Patientinnen mit 1-3 befallenen axillären Lymphknoten wurde von Kalinsky et al. gezeigt, dass bei niedrigem und intermediärem RS (0-25) in der Gesamtkohorte kein Vorteil einer zusätzlichen Chemotherapie bestand [633]. In Subgruppenanalysen profitierten allerdings nur prämenopausale, nicht aber postmenopausale Patientinnen von einer adjuvanten Chemotherapie zusätzlich zu einer endokrinen Therapie im Vergleich zu einer rein endokrinen Therapie. Die explorative Subgruppen-Analyse aus der TAILORx Studie bei HR-positiven, HER2-negativen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall deutet auf den höchsten Effekt der chemo-endokrinen vs. endokrinen Therapie bei 45–50-Jährigen, jedoch nicht jüngeren Patientinnen (die mit deutlich weniger chemotherapie-iduzierter Amenorrhoe konfrontiert sind), hin.

Zum EndoPredict (EP) und EPclin liegen Daten vor, die die multivariat unabhängige prognostische Bedeutung dieses Genexpressionstests beim nodal-negativen Mammakarzinom sowie beim Befall von 1-3 Lymphknoten ungeachtet des Menopausenstatus belegen [645], [646], [647]. Ähnliches gilt auch für die weiteren oben genannten Multigentests MammaPrint® und Prosigna® [648], [649].

4.88	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	Zur Einschätzung der voraussichtlichen Wirkung adjuvanter systemischer Therapien (Prädiktion) soll der Östrogen-/Progesteronrezeptorstatus für eine endokrine Systemtherapie herangezogen werden.	
Evidenzlevel **1**	[650], [651], [652], [653], [654], [561]	
	Starker Konsens	

4.89	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

4.90	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Zur Einschätzung der voraussichtlichen Wirkung adjuvanter systemischer Therapien (Prädiktion) soll der Menopausenstatus für den Einsatz einer antiöstrogenen Therapie herangezogen werden.	
Evidenzlevel 1	[655], [656]	
	Starker Konsens	

4.91	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Zur Einschätzung der voraussichtlichen Wirkung einer anti-HER2-gerichteten Systemtherapie soll der HER2-Status herangezogen werden.	
Evidenzlevel 1	[575], [592], [583], [576], [338], [657]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Empfehlungen der prädiktiven Faktoren für die endokrine und anti-HER2-Therapie orientieren sich an internationalen Evidenz-basierten Leitlinien [560], [561], [338] sowie den Ergebnissen von systematischen Literaturrecherchen und Meta-Analysen [656], [653], [654], [657].

Verschiedentlich konnte gezeigt werden, dass ein Mammakarzinom, kein spezieller Typ (NST), mit niedrigem Hormonrezeptor- und negativem HER2-Status ähnlich auf neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie anspricht, wie ein NST-Karzinom mit triple-negativem Phänotyp [658], [659], [660]. Daher gelten Patienten mit geringer Expression des Östrogenrezeptors als geeignet für Therapiestrategien, die auf TNBC abzielen [661], und es wurde diesbezüglich ein Cutoff der ER-Expression von 10 % empfohlen [662]. Der Nutzen einer antihormonellen Therapie in dieser Situation ist gering [660], daher sollte bei niedrigem ER-Status die Ähnlichkeit mit den ER-negativen Tumoren in einem standardisierten Kommentar festgehalten werden [561], [663]*. Dies gilt auch für das Mammakarzinom mit positivem PR-Status und gleichzeitig negativem ER-Status [664], [665], [666]. Sowohl bei niedriger ER-Expression als auch bei alleiniger PR-Expression in der Stanzbiopsie sollte die Bestimmung der Hormonrezeptoren – wenn möglich – am Resektat wiederholt werden, um eine Tumorheterogenität auszuschließen.

**Empfohlener Befundkommentar:* Dieses Karzinom weist immunhistologisch eine geringe Expression des Östrogenrezeptors (zwischen 1% - 10%) auf. Für diese Situation liegen zwar eingeschränkte Daten vor, die auf einen Nutzen einer endokrinen Therapie hindeuten, daher ist eine endokrine Therapie prinzipiell indiziert. Andererseits sind gering ER-positive Tumoren in ihrer Prognose und in ihrer Biologie nicht einheitlich und ähneln bezüglich Tumorbiologie, Prognose und Therapieansprechen häufiger den ER-negativen Karzinomen.*

4.92	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
ST	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 • HER2-Status • Ki67 **Klinische Parameter*	
Evidenzlevel **1**	[667], [668], [669], [670], [671], [672], [673], [674], [675], [676], [677]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Das Ansprechen des Tumors auf eine neoadjuvante Systemtherapie gibt Hinweise auf die Prognose der Erkrankung. Die pCR, definiert als das Fehlen invasiver Tumorresiduen in Mamma und Lymphknoten [678], korreliert mit dem Überleben der Patientinnen [679]. Allerdings gilt der enge Zusammenhang zwischen pCR und Verlauf offensichtlich nicht für alle Subtypen in gleicher Weise [678], [679], [680]. Nur bei triple-negativen und HER2-positiven Mammakarzinomen wird die pCR derzeit als Surrogatmarker für den Benefit einer Chemotherapie bzw. Anti-HER2-Therapie anerkannt [678].

Gemäß den gepoolten Daten aus 7 deutschen neoadjuvanten Studien, die 3332 Patientinnen einschließen [671], sowie den Ergebnissen einer Meta-Analyse, die 11.695 Patientinnen aus 30 Studien einschließt [667], sind pCR-Rate und Subtyp signifikant assoziiert. Die höchsten pCR-Raten werden bei triple negativen und HER2-positiven/ER-/PR- negativen Subtypen erreicht.

Daneben besteht noch ein signifikanter Zusammenhang zwischen Körpergewicht/Body Mass Indix (BMI), Alter, prätherapeutischer Tumorgröße und Nodalstatus sowie histologischem Tumortyp und Differenzierungsgrad mit der pCR [671], [681], [675], [677].

Weitere Faktoren können insbesondere in bestimmten Subgruppen ein höheres Ansprechen einer neoadjuvanten Systemtherapie vorhersagen. Hierzu zählen insbesondere der Ki67-Proliferationsindex und die Tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TILs) [673], [674], [676], [672].

Anhand der Bestimmung des Ki67-Proliferationsindex an 1166 Stanzbiopsien der GeparTrio-Studie wurde gezeigt, dass Ki67 ein signifikanter prädiktiver Marker für das Ansprechen einer neoadjuvanten Chemotherapie ist [682]. Allerdings hat die Diskussion über die Ergebnisse der Studie auch verdeutlicht, dass die Definition eines einheitlichen Grenzwertes zur Vorhersage des Therapieeffektes schwierig ist [683], [684]. Ki67 zeigte einen signifikanten prädiktiven und prognostischen Wert über eine weite Spannbreite von Cut-offs so dass eine Optimierung des Grenzwertes auf der Basis von Studiendaten problematisch sein dürfte. Vielmehr ist anzunehmen, dass die Höhe des optimalen Grenzwertes Kontext-abhängig ist, das heißt von der Zusammensetzung des Untersuchungskollektivs, den molekularen Tumortypen und den Therapeutika beeinflusst wird. Die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie wird vor allem durch den Hormonrezeptor- und HER2 Status gesteuert. Triple-negative und HER2 positive Karzinome werden in der Regel neoadjuvant behandelt. In dieser Situation ist der Ki67 Wert nicht mehr unbedingt relevant.

Tumor-infiltrierende Lymphozyten (TILS) können als immunologischer Biomarker verstanden werden. In den letzten Jahren wurden zunehmend Studien publiziert, die zeigen, dass der Quantifizierung der TILs insbesondere bei HER2-positiven und triple negativen Mammakarzinomen ein prognostischer und prädiktiver Stellenwert zukommt [685], [686], [687]. Eine Meta-Analyse, die 13.100 Patienten aus 23 Studien einschloss, kam zu dem Ergebnis, dass eine erhöhte Anzahl von TILs das Erreichen einer pCR vorhersagt und mit einer verbesserten Überlebensrate einhergeht [687]. Allerdings kommen in den Studien verschiedene Methoden zum Nachweis der TILs zum Einsatz (HE-Färbung; Immunhistochemie: CD45, CD3, CD8) [687], [688]. Auch das Vorgehen bei der Auswertung und die Höhe des Cut-offs ist unterschiedlich [687], [688]. Die Ergebnisse einer aktuellen Meta-Analyse legen nahe, dass die TILs als

Prädiktor für eine pCR verwendet werden können, wobei die Grenzwerte entsprechend dem molekularen Subtyp ausgewählt werden sollten [672].

4.5.6 Molekulares Tumorboard

4.93	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In Anbetracht der Dynamik bei der Entwicklung von zielgerichteten Therapien wird bei einer metastasierten oder therapieresistenten Brustkrebserkrankung, bei der abzusehen ist, dass die Standardtherapiemöglichkeiten keinen Überlebensvorteil mehr bringen, empfohlen, die Vorstellung der Patientin/des Patienten in einem molekularen Tumorboard zur umfassenden NGS-basierten molekularpathologischen Diagnostik anzubieten.

Ggf. ist für diese NGS-basierte Diagnostik eine Rebiopsie zu erwägen, um Varianten zu erfassen, die sich erst in der Tumorprogression entwickelt haben. Bei Nachweis potentieller Therapie-relevanter Varianten werden in einem molekularen Tumorboard die sich daraus ergebenden Optionen für eine Studien-Teilnahme oder off-label Medikation individuell erörtert. Hinsichtlich der durchgeführten molekularpathologischen Untersuchungen wird eine externe Qualitätssicherung im Rahmen von Ringversuchen empfohlen, soweit entsprechende Ringversuche verfügbar sind.

4.6 Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms

4.94	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	Nach brusterhaltender Operation wegen eines invasiven Karzinoms soll eine Bestrahlung der betroffenen Brust durchgeführt werden. Bei Patientinnen mit eindeutig begrenzter Lebenserwartung (<10 Jahre) und einem kleinen (pT1), nodal-negativen (pN0), Hormon-rezeptorpositiven HER2-negativen Tumor mit endokriner adjuvanter Therapie, freie Schnittränder vorausgesetzt (alle Kriterien sollen erfüllt sein), kann unter Inkaufnahme eines erhöhten Lokalrezidivrisikos nach individueller Beratung auf die Strahlentherapie verzichtet werden.	
Evidenzlevel **1**	[689], [690], [691], [692], [693], [694], [695], [696], [697], [698], [699]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die postoperative Bestrahlung ist die wichtigste und effektivste Maßnahme, um das Risiko für ein intramammäres Rezidiv zu senken; die Effektivität ist mit höchster Evidenz durch zahlreiche randomisierte Studien und Metaanalysen belegt [700], [701]. Auch Patientengruppen mit niedrigem Rückfallrisiko profitieren von Radiotherapie zur Optimierung der lokalen Tumorkontrolle. Prädiktive Marker für die Entscheidung über eine Radiotherapie nach brusterhaltender Operation fehlen bisher.

In Metaanalysen [700], [701] verringerte die Bestrahlung die lokoregionale Rückfallrate sowie die Rate aller Rückfälle (lokoregionale und distante Rezidive). In neueren Studien werden durchgehend Hazard ratios von etwa 0,2 oder sogar darunter berichtet, d. h. von 10 möglichen Rezidiven ohne Bestrahlung werden durch die Radiotherapie 8 verhindert [702], [703], [704]. In der letzten Metaanalyse der EBCTCG-Daten [694] bewirkt die perkutane Radiotherapie eine Reduktion der erkrankungsspezifischen Mortalität bei pN0-Patientinnen um absolut 3,3% und bei pN+-Patientinnen um absolut 8,5% nach 15 Jahren. Diese Effekte sind für alle Altersgruppen nachgewiesen, jedoch verringert sich der Vorteil bei älteren Patientinnen [705].

Der Effekt der Radiotherapie der Brust auf das Gesamtüberleben ist – da er sekundär über die Optimierung der lokalen Tumorkontrolle generiert wird - erst nach längerer Nachbeobachtungszeit nachweisbar und verstärkt sich im weiteren zeitlichen Verlauf [701]. Statistisch kann die Verhinderung von 4 Lokalrezidiven in den ersten 10 Jahren einen krebsbedingten Todesfall in 15 Jahren verhindern [700], [701]. In neueren Studien mit günstigeren Tumorstadien ist der positive Effekt geringer oder fehlt in den ersten 10 Jahren, besonders bei sehr günstigen Kollektiven. Dennoch bleibt die Radiotherapie die wichtigste Maßnahme zur lokalen Kontrolle.

Auch ältere Patientinnen mit Low-risk-Tumoren profitieren von einer adjuvanten Radiotherapie der Brust. Der positive Effekt bezüglich lokaler Tumorkontrolle ist in allen randomisierten Studie und Metaanalysen klar [690]. Der wichtigste Risikofaktor für ein Lokalrezidiv in der Brust ist auch bei diesen Patientinnen mit sehr günstigen

Tumoren der Verzicht auf die Radiotherapie [703]. Der absolute Vorteil der adjuvanten Strahlentherapie hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle nimmt mit steigender Nachbeobachtungszeit zu [691], [689].

Die Risiken der Strahlentherapie sind heutzutage gering; die Bestrahlung der Brust hat von allen in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms eingesetzten Therapieverfahren die geringsten Risiken. Das Risiko einer symptomatischen Pneumonitis beträgt unter 1%. In Studien, die nach ca. 1990 durchgeführt wurden (also nach Einführung der 3D-Konformationsbestrahlung), war eine signifikante kardiale Übersterblichkeit nicht mehr nachweisbar. In neueren Studien wurde weder bei Mitbestrahlung der regionalen Lymphknoten noch bei Kombination mit Trastuzumab ein erhöhtes Risiko für kardiale Ereignisse beobachtet [706], [707], [708], [709], [710]. Moderne Therapieverfahren wie Intensitäts-Modulierte-Radio-Therapie (IMRT) und Volumetric-Modulated-Arc-Therapie (VMAT) ermöglichen geringere Hautreaktionen, Spätfibrosen und Teleangiektasien der Brust, was zu verbesserten kosmetischen Ergebnissen im Vergleich zur 3D-Bestrahlung führt [711], [712], [713], [714]. Das Risiko für strahleninduzierte Sekundärmalignome ist bei Strahlenanwendung grundsätzlich gegeben und betrug in den frühen Studien (Therapie vor 1990) etwa 1% nach 20 Jahren. Neuere Daten aus Krebsregistern (z. B. aus der SEER-Datenbank) belegen jedoch, dass nur ein kleiner Teil (<10%) der nach Strahlentherapie auftretenden Zweitmalignome durch die Strahlentherapie bedingt ist [715], [716].

4.6.1 Fraktionierung

4.95	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	Die Radiotherapie der Brust soll in moderater Hypofraktionierung (Gesamtdosis ca. 40 Gy in ca. 15-16 Fraktionen in ca. 3 Wochen) erfolgen.	
Evidenzlevel **1**	[360], [717], [718], [719], [720], [721], [722], [723], [724], [725], [726], [727]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die konventionelle Fraktionierung mit einer Gesamtbehandlungszeit von 5 Wochen galt lange als Standard für die adjuvante Strahlentherapie. Dieser Standard wurde bereits in der letzten Version dieser Leitlinie durch die moderate Hypofraktionierung mit 40-43,5 Gy in 15-16 Bestrahlungen über drei Wochen mit 5 Fraktionen/Woche abgelöst. Grundlage war unter anderem eine Cochrane-Metaanalyse, die auf Grundlage von 9 Studien mit über 8.000 Patientinnen vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich lokaler Tumorkontrolle, Überleben und Spättoxizität gezeigt hatte [728]. Eine aktuelle Metaanalyse mit Daten aus 29 Studien mit über 14000 Patientinnen zeigt, dass die moderat hypofraktionierte Bestrahlung beim Mammakarzinom das Radiodermatitisrisiko signifikant senkt [729]. Auch hinsichtlich der Spättoxizität (Hyperpigmentierung, Abnahme des Brustvolumens) zeigten sich zum Teil Vorteile der moderaten

Hypofraktionierung gegenüber der konventionellen Fraktionierung. In keinem der untersuchten Endpunkte fand sich ein signifikanter Nachteil der moderaten Hypofraktionierung.

Auch die Bestrahlung der Thoraxwand sollte mittels moderater Hypofraktionierung erfolgen [717]. In einigen der randomisiert-kontrollierten Studien zur moderaten Hypofraktionierung waren Patientinnen nach Mastektomie berücksichtigt [723]. Eine chinesische randomisiert-kontrollierte Studie schloss ausschließlich Patientinnen nach Mastektomie ein und zeigte eine Nicht-Unterlegenheit der moderaten Hypofraktionierung an Thoraxwand und Lymphabfluss hinsichtlich der lokoregionären Rezidivrate [730]. Eine aktuelle Meta-Analyse bestätigte auch für Patientinnen nach Mastektomie eine geringere Akuttoxizität bei moderater Hypofaktionierung bei vergleichbarer Spättoxizität [729].

Die amerikanische FABREC-Studie schloss Patientinnen nach Brustrekonstruktion mit Implantat ein und fand keine signifikanten Unterschiede in der lokoregionären Rezidivrate und Komplikationen im Bereich der rekonstruierten Brust bei moderater Hypofraktionierung [731]. Die Daten der RT-CHARM-Studie wurden beim ASTRO-Jahreskongress 2024 präsentieren [732]. Diese Nicht-Unterlegenheitsstudie schloss Patientinnen nach Implantatrekonstruktion oder autologer Rekonstruktion ein. Die Nicht-Unterlegenheit der moderaten Hypofraktionierung hinsichtlich rekonstruktions-assoziierter Komplikationen nach zwei Jahren konnte demonstriert werden. Somit stellt auch eine Rekonstruktion keine Kontraindikation gegen den Einsatz der moderaten Hypofraktionierung dar.

Besteht eine Indikation zur Radiotherapie der Lymphabflusswege, sollte die entsprechende folgende Empfehlung beachtet werden und das gleiche Fraktionierungsschema für die Bestrahlung/Thoraxwand und den Lymphabfluss gewählt werden.

4.96	**Evidenzbasierte Empfehlung**	**neu 2025**
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **1**	[360], [717], [718], [719], [720], [733], [734], [735], [736], [737], [738]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Ob eine weitere Verringerung der Fraktionszahl auf 5 Behandlungen (Ultra-Hypofraktionierung) möglich ist, wurde in zwei britischen Studien (FAST-Studie mit 5 Bestrahlungen und jeweils einer Bestrahlung pro Woche; FAST Forward-Studie mit 5 Bestrahlungen innerhalb einer Woche) untersucht [734], [733]. Diese verglichen jeweils zwei ultra-hypofraktionierte Regime mit geringfügig unterschiedlicher Gesamtdosis mit einem Standardarm. Eine Nicht-Unterlegenheit hinsichtlich der Lokalrezidivraten nach 5

Jahren konnte in der deutlich größeren FAST Forward-Studie belegt werden. Die FAST-Studie weist zwar bereits eine Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren auf, war aber nicht für die Analyse onkologischer Endpunkte und einen statistischen Vergleich der drei Studienarme ausgelegt. In beiden Studien kam es insbesondere in den höher dosierten Studienarmen mit 5 Fraktionen zu einer vermehrten Spättoxizität, wobei die absoluten Unterschiede insbesondere im niedriger dosierten Ultrahypofraktionierungsarm in der FAST Forward-Studie (5x5,2 Gy) gering waren [733]. Eine aktuelle Meta-Analyse zeigte für die Ultra-Hypofraktionierung verglichen zur moderaten Hypofraktionierung erhöhte Risiken für Fibrose, Abnahme des Brustvolumens, Brustödeme und Rippenfrakturen – bei allerdings moderater Evidenzlage zum Follow-up-Zeitraum [729]. Daher kann der Stellenwert aktuell noch nicht abschließend beurteilt werden. Die ultra-hypofraktionierte Radiotherapie analog der FAST Forward-Studie kann in ausgewählten Fällen nach Aufklärung über das potentiell erhöhte Risiko für Spättoxizitäten zum Einsatz kommen [718], insbesondere wenn eine moderat hypofraktionierte Radiotherapie nicht sinnvoll durchführbar erscheint.

4.97	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei linksseitigem Tumorsitz sollte die Bestrahlung zur Herzschonung in tiefer Einatemtechnik "Deep Inspiration Breath Hold" (DIBHT) oder atemgetriggert "Gating" erfolgen.	
Evidenzlevel **2**	[739], [740], [741], [742], [743], [744], [745], [746]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Ältere Studien zeigten bei Bestrahlung aufgrund eines linksseitigen Mammakarzinoms eine kardiale Übersterblichkeit [747]. Registeranalysen konnten ein erhöhtes Risiko für Stenosen der Koronararterien belegen [748]. Ein Zusammenhang der kardialen Morbidität mit dosimetrischen Parametern im Bereich des Herzens ist klar belegt [706], [749]. Seit Einführung der dreidimensionalen CT-gestützten Bestrahlungsplanung lässt sich beim Vergleich zwischen rechtsseitig und linksseitig bestrahlten Patientinnen keine regelhafte kardiale Übersterblichkeit mehr nachweisen [747]. Eine Metaaanalyse der EBCTCG konnte selbst bei Bestrahlung der Mammaria interna-Lymphabflusswege in Studien ab dem Jahr 1989 keine erhöhte kardiale Mortalität nachweisen [750].

Die Arbeitsgemeinschaft Mammakarzinom der DEGRO hat klinische Leitlinien zu Dosisparametern und Techniken zur Herzschonung publiziert [745], [746].

Die beste Evidenz zur Senkung der Strahlendosis am Herzen bei linksseitiger Bestrahlung liegt für die Behandlung in kontrollierter tiefer Inspiration, sog. Deep Inspiration Breath Hold (DIBH [746]), vor. In einer prospektiven Studie mit 585 Patientinnen wurden die maximalen und durchschnittlichen Dosen für das Herz als Gesamtvolumen und den Ramus interventricularis anterior um 36-42% gesenkt [751]. Dies führte zu einer Reduktion des errechneten kardiovaskulären Risikos nach 10 Jahren von 3,6%

auf 3,4%.
Die europäische Strahlentherapie-Gesellschaft ESTRO hat klinische Leitlinien zur Implementierung von DIBH-Techniken publiziert, die beim Einsatz berücksichtigt werden sollten [752].

4.98	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A/B**	Eine lokale Dosisaufsättigung (Boost-Bestrahlung) des Tumorbettes senkt die lokale Rezidivrate in der Brust, ohne dadurch einen signifikanten Überlebensvorteil zu bewirken. Die Boostbestrahlung • soll daher bei allen ≤ 50 Jahre alten Patientinnen und • sollte bei > 50 Jahre alten Patientinnen nur bei erhöhtem lokalen Rückfallrisiko erfolgen (G3, HER2-positiv, tripelnegativ, > T1).	
Evidenzlevel **1**	[753], [754], [755], [756], [757]	
	Starker Konsens	

4.99	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **B**	Die Boostbestrahlung sollte als perkutaner Boost (sequentiell oder simultan-integriert) verabreicht werden.	
Evidenzlevel **1**	[753], [758], [759], [760], [761], [762], [763], [764], [765], [766]	
	Starker Konsens	

4.100	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **0**	Wenn bereits präoperativ aufgrund der vorliegenden Informationen eine gesicherte Boost-Indikation besteht, kann eine intraoperative Boost-Bestrahlung erfolgen.	
Evidenzlevel **2**	[767], [768], [769], [770], [771], [772], [773], [766]	
	Starker Konsens	

4.101	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **0**	Die Boost-Bestrahlung kann in individuellen Fällen (z.B. tiefliegendes Tumorbett) als interstitielle Brachytherapie verabreicht werden.	
Evidenzlevel **1**	[755], [753], [758], [759], [760], [761], [762], [763], [764], [765], [774], [775]	
	Starker Konsens	

4.102	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei geplanter Boostbestrahlung sollte eine intraoperative Clipmarkierung des Tumorbetts erfolgen.	
Evidenzlevel **3**	[776], [777], [778], [779], [780], [781], [782]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Eine lokale Dosisaufsättigung des Tumorbetts (sog. Boost) senkt das Lokalrezidivrisiko gegenüber der alleinigen Bestrahlung der operierten Brust relativ betrachtet um weitere 36%, jedoch ohne eine weitere Verbesserung der Überlebensendpunkte [753]. Zumeist wurde der Boost sequentiell nach Abschluss der Ganzbrustbestrahlung mit einer Dosis von 10-16 verabreicht. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist bei jüngeren Patientinnen besonders günstig und verschlechtert sich mit zunehmendem Alter wegen des sinkenden Lokalrezidiv- und steigenden Fibroserisikos [755].

Als Konsequenz aus diesen Daten ist ein Boost dringend zu empfehlen und klar indiziert bei allen prämenopausalen Patientinnen sowie bei postmenopausalen Patientinnen mit erhöhtem Rückfallrisiko bzw. histologischen Risikofaktoren [756] (G3, HER2-positiv, tripelnegativ, > T1). Ein Boost ist generell verzichtbar bei älteren Patientinnen ohne Risikofaktoren.

Der Boost wurde früher vorwiegend mit Elektronen durchgeführt, mittlerweile sind Photonen-Techniken Standard (sequentieller Boost). Zunehmend wird der simultan-integrierte Boost (SIB) eingesetzt. Hierbei wird die Boostdosis durch eine geringfügige Erhöhung der Einzeldosis bereits während der Ganzbrustbestrahlung simultan am Tumorbett integriert. Der SIB bietet technische und biologische Vorteile und verkürzt die

Gesamtbehandlungszeit gegenüber dem sequentiellen Boost um etwa 1 bis 1,5 Wochen [783], [784], [785].

Mittlerweile liegen sowohl für die konventionelle Fraktionierung, als auch die moderate Hypofraktionierung Daten aus randomisiert-kontrollierten Studien vor, die eine Nicht-Unterlegenheit des SIB im Vergleich zum sequentiellen Boost belegen [761], [786].

Die intraoperative Boost-Bestrahlung bietet den Vorteil, dass das Tumorbett direkt unter Sicht bestrahlt werden kann. Ein potentieller „target miss“ wird so vermieden. Ergebnisse aus der prospektiven HIOB-Studie [767] sowie großen Kohortenanalysen [770] zeigen vielversprechende Ergebnisse. Internationale Leitlinien sollten bei der Durchführung berücksichtigt werden [787].

Die Multikatheter-Brachytherapie ist das Verfahren mit der höchsten Konformalität der Strahlendosis und kann als Verfahren die Dosisbelastung des Brustgewebes außerhalb des Boostvolumens reduzieren. Unter anderem kam die Multikatheter-Brachytherapie bei einer Subgruppe in der EORTC-Studie zum Einsatz. Hierfür sind jedoch ein interventioneller Eingriff sowie ein stationärer Aufenthalt erforderlich. Auch hierfür sollten internationale Leitlinien berücksichtigt werden [775], [780], [781].

Zur besseren Identifikation des Tumorbetts als Grundlage für eine präzise Zielvolumendefinition sollte eine Markierung des Tumorbetts mit Clips erfolgen [781], [780]. Das Tumorbett sollte unter Zuhilfenahme des Operations- und Pathologieberichtes, der präoperativen Bildgebung sowie ggf. in Rücksprache mit dem/der Operateur:in konturiert werden.

4.6.2 Teilbrustbestrahlung und IORT

4.103	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **1**	[788], [789], [790], [791], [370], [792], [793], [363], [362], [794], [795], [796], [797], [798], [799], [800], [801], [802], [803], [717], [804]	
	Starker Konsens	

4.104	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **1**	[788], [789], [790], [791], [370], [792], [793], [363], [362], [794], [795], [796], [797], [798], [799], [800], [801], [802], [803], [717], [804], [805], [806], [807], [808], [809], [810], [811], [736]	
	Starker Konsens	

4.105	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **1**	[798], [799], [800], [801], [812], [813], [814], [802], [803], [717], [804]	
	Starker Konsens	

4.106	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **B**	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.	
Evidenzlevel **1, 2**	1: perkutane Radiatio 2: Einzellumenkatheter [802], [803], [717], [804], [362], [796], [798]	
	Starker Konsens	

4.107	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Die Teilbrustbestrahlung kann als ultra-hypofraktionierte Radiotherapie mit 26 Gy in 5 Fraktionen über 1 Woche) durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

4.108	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei geplanter Teilbrustbestrahlung sollte eine intraoperative Clipmarkierung des Tumorbetts erfolgen.	
Evidenzlevel **3**	[776], [777], [778], [779], [780], [781], [782], [753]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die adjuvante Teilbrustbestrahlung (PBI (partial breast irradiation) wurde in zahlreichen randomisiert-kontrollierten Studien mit verschiedenen Techniken (perkutane Radiotherapie, Multikatheter-Brachytherapie, intraoperative Radiotherapie) bei Patientinnen mit low risk-Mammakarzinom untersucht und mit der Ganzbrustbestrahlung verglichen. Entscheidend ist die Patientenselektion [804]. Dies betrifft die Tumorgröße, die Tumorbiologie, das Alter, aber auch das axilläre Lymphknotenstaging. Die Einschlusskriterien der randomisiert-kontrollierten Studien waren variabel. Einige Studien schlossen auch Patientinnen mit G3-Histologie oder negativem Hormonrezeptor-Status ein und fanden kein erhöhtes Lokalrezidivrisiko, sodass eine PBI im Einzelfall erwogen werden kann. Zum Stellenwert einer PBI bei Vorhandensein einer Lymphangiosis liegen kaum Daten vor. Ob eine PBI bei klinisch unauffälligen Lymphknoten ohne operativ erhobenes pN0-Stadium sicher durchführbar ist, ist bislang unklar. Die Intraoperative Bestrahlung wird nicht primär empfohlen - unter anderem aufgrund der Tatsache, dass Risikofaktoren wie ein eventueller Lymphknoten-Befall präoperativ nicht bekannt sind.

Meta-Analysen zeigen für die PBI ein geringfügig erhöhtes Lokalrezidivrisiko bei äquivalentem Gesamtüberleben und geringerer Toxizität [801], [798], [815], [800]. Bezogen auf die individuellen Techniken ist das Lokalrezidivrisiko insbesondere für die intraoperative Radiotherapie erhöht [798]. Somit sollte diese Technik nur nach sorgfältiger Abwägung und Aufklärung zum Einsatz kommen [802] und unter Berücksichtigung internationaler Richtlinien durchgeführt werden [787]. Multiple Nicht-Unterlegenheitsstudien liegen für die perkutane Radiotherapie vor, entweder als moderat hypofraktionierte Radiotherapie [795], [794] oder als ultra-hypofraktionierte Radiotherapie [797]. Langzeitergebnisse mit einer Nachbeobachtungszeit von >10 Jahren stehen weiterhin für die Multikatheter-Brachytherapie zur Verfügung [793], [816]. Hierfür

sind ein operativer Eingriff und ein stationärer Krankenhausaufenthalt erforderlich. Internationale Leitlinien zur Zielvolumendefinition und praktischen Durchführung sollten berücksichtigt werden [775], [780], [781]. Aufgrund eines erhöhten Risikos für Spätkomplikationen sollte eine stark akzelerierte perkutane Radiotherapie mit 2x täglicher Bestrahlung nicht zum Einsatz kommen [796], [362], [817].

Zur besseren Identifikation des Tumorbetts als Grundlage für eine präzise Zielvolumendefinition sollte eine Markierung des Tumorbetts mit Clips erfolgen [781], [780]. Das Tumorbett sollte unter Zuhilfenahme des Operations- und Pathologieberichtes, der präoperativen Bildgebung sowie ggf. in Rücksprache mit dem/der Operateur:in konturiert werden.

4.6.3 Postmastektomie-Radiotherapie (PMRT)

4.109	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
ST	Die postoperative Radiotherapie der Brustwand nach Mastektomie senkt das Risiko eines lokoregionären Rezidivs und verbessert das Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittenen und nodal-positiven Mammakarzinomen.	
Evidenzlevel **1**	[818]	
	Starker Konsens	

4.110	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	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, triple-negativ, G3, L1, Ki67 > 30%, > 25% der entfernten Lymphknoten tumorbefallen; Alter ≤ 45 Jahren mit zusätzlichen Risikofaktoren wie medialer Tumorlokalisation oder Tumorgröße > 2cm, oder ER-negativ).c) Bei 1-3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten und Tumoren mit geringem Lokalrezidivrisiko (pT1, G1, ER-positiv, HER2-negativ, wenigstens 3 Eigenschaften müssen zutreffen) sollte auf die PMRT verzichtet werden. d) Bei allen anderen Patientinnen mit 1-3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten soll die individuelle Indikation interdisziplinär festgelegt werden.	
Evidenzlevel **1**	[819], [818], [820], [821], [822], [823], [824], [825], [826], [827], [828], [829], [830], [831], [832]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Nach einer Mastektomie kann bei normaler Risikokonstellation auf postoperative Bestrahlung der Brustwand und Lymphabflusswege verzichtet werden. In Situationen mit erhöhtem lokoregionärem Rezidivrisiko ist eine adjuvante Strahlentherapie der

Brustwand und ggf. der Lymphabflusswege (siehe folgendes Kapitel) jedoch unerlässlich, um das lokoregionäre Rezidivrisiko zu minimieren. Ähnlich zur brusterhaltenden Therapie hat die postoperative Radiotherapie nach Mastektomie einen positiven Einfluss auf die lokoregionäre Kontrolle sowie die tumorspezifischen Überlebensraten. Ein hohes Rückfallrisiko wird als >20 %, ein intermediäres Risiko als 10–20 % Wahrscheinlichkeit für ein lokoregionäres Rezidiv definiert.

In der EBCTCG-Metanalyse sich eine signifikante Verbesserung des mammakarzinomspezifischen Überlebens um ca. 8% sowohl bei ≥4, als auch bei 1-3 befallenen Lymphknoten nachweisen [818]. Zahlreiche Kohortenstudien belegen jedoch im Kontext moderner Systemtherapien und verbesserter radiologischer und pathologischer Diagnostik lokoregionäre Rezidivraten < 10% für Patientinnen mit pN1- oder pT3 pN0-Stadium [833], [834].

Generell ist der Nutzen einer Radiotherapie der Brustwand bei Patientinnen mit hohem lokoregionärem Rückfallrisiko (insbesondere pT4, pN2-3) gesichert und wird in dieser Situation international einheitlich empfohlen. Für Patientinnen mit intermediärem Risiko (pN1) kann sich ein Überlebensvorteil durch die Radiotherapie ergeben. Für Patientinnen mit pN0 und intermediärem Risiko ist die Indikation zur Strahlentherapie nach Mastektomie aufgrund ausstehender Daten nicht abgesichert.

Im Rahmen des San Antonio Breast Cancer Symposium 2024 wurde die 10-Jahresdaten der SUPREMO-Studie präsentiert, die den Stellenwert der Thoraxwandbestrahlung bei über 1600 Patientinnen mit intermediärem Risiko untersuchte. Dies betraf folgende Stadien: pT1-2 pN1, pT3 pN0, pT2 pN0 bei G3 und/oder L1. Das Gesamtüberleben wurde nicht verbessert. Das Rezidivrisiko im Bereich der Thoraxwand wurde zwar signifikant gesenkt, allerdings absolut betrachtet um < 2%. Einschränkend muss festgestellt werden, dass ca. 25% der Patientinnen ein pT2 pN0-Stadium hatten und mehr als die Hälfte der Patientinnen mit Lymphknotenbefall nur eine Lymphknotenmetastase aufwiesen. Nur 7 Patientinnen hatten ein T3 N0-Stadium. Es wurden keine Subgruppenanalysen hinsichtlich T-Stadium, Tumorbiologie oder systemischer Therapie präsentiert. Daher kann die Frage der adjuvanten Radiotherapie bei T1-2 N1 und T3 N0 nicht abschließend beantwortet werden.

Auch die Bestrahlung der Thoraxwand sollte mittels moderater Hypofraktionierung erfolgen [717]. In einigen der randomisiert-kontrollierten Studien zur moderaten Hypofraktionierung waren Patientinnen nach Mastektomie berücksichtigt [723]. Eine chinesische randomisiert-kontrollierte Studie schloss ausschließlich Patientinnen nach Mastektomie ein und zeigte eine Nicht-Unterlegenheit der moderaten Hypofraktionierung an Thoraxwand und Lymphabfluss hinsichtlich der lokoregionären Rezidivrate [730]. Eine aktuelle Meta-Analyse bestätigte auch für Patientinnen nach Mastektomie eine geringere Akuttoxizität bei moderater Hypofaktionierung bei vergleichbarer Spättoxizität [729].

Die amerikanische FABREC-Studie schloss Patientinnen nach Brustrekonstruktion mit Implantat ein und fand keine signifikanten Unterschiede in der lokoregionären Rezidivrate und Komplikationen im Bereich der rekonstruierten Brust bei moderater Hypofraktionierung [731]. Die Daten der RT-CHARM-Studie wurden beim ASTRO-Jahreskongress 2024 präsentiert [732]. Diese Nicht-Unterlegenheitsstudie schloss Patientinnen nach Implantatrekonstruktion oder autologer Rekonstruktion ein. Die Nicht-Unterlegenheit der moderaten Hypofraktionierung hinsichtlich rekonstruktions-assoziierter Komplikationen nach zwei Jahren konnte demonstriert werden. Somit stellt

auch eine Rekonstruktion keine Kontraindikation gegen den Einsatz der moderaten Hypofraktionierung dar.

4.6.4 Postmastektomie-Radiotherapie nach primär systemischer Therapie

4.111	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	Nach primärer (neoadjuvanter) systemischer Therapie soll sich die Indikation zur Postmastektomie-Radiotherapie am prätherapeutischen klinischen Stadium orientieren; bei pCR (ypT0 und ypN0) soll die Indikation im interdisziplinären Tumorboard abhängig vom Risikoprofil festgelegt werden.	
Evidenzlevel **1**	[835], [836], [837], [838], [839], [840], [841], [842]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Das Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie, insbesondere das Vorliegen einer pCR, ist ein entscheidender Prognosefaktor [679]. Auch das lokoregionäre Rezidivrisiko wird durch das Therapieansprechen beeinflusst [843]. Ob das Therapieansprechen jedoch auch ein prädiktiver Faktor für den Benefit durch eine lokoregionäre Radiotherapie ist, bleibt bislang ungeklärt. Die Datenlage war bislang sehr heterogen und nahezu ausschließlich auf retrospektive monozentrische oder Datenbankanalysen beschränkt [839]. Alle diese Analysen sind von einem Indikationsbias geprägt, d.h. Patientinnen mit Strahlentherapie hatten deutlich ungünstigere Prognosefaktoren (u.a. fortgeschrittenere klinische Tumorstadien, schlechteres Therapieansprechen).

In den Analysen zeichnet sich ab, dass Patientinnen im klinischen Stadium III unabhängig vom Therapieansprechen von einer adjuvanten lokoregionären Radiotherapie nach Mastektomie profitieren [844], [845], [846] während dies im klinischen Stadium II bei Vorliegen eines ypN0-Stadiums möglicherweise nicht uneingeschränkt gilt [847], [848], [838]. Eine große Datenbankanalyse aus den USA zeigte jedoch für Patientinnen mit cT1-3 cN1-Stadium eine signifikante Gesamtüberlebensverbesserung durch die Post-Mastektomie-Bestrahlung unabhängig vom postoperativen Nodalstatus [835]. Zwei Metaanalysen zeigten für Patientinnen mit ypN0-Stadium bzw. pCR jeweils eine signifikante Senkung des lokoregionären Rezidivrisikos, jedoch ohne Verbesserung des krankheitsfreien oder des Gesamtüberlebens [840], [841].

Die RAPCHEM-Studie ist die bislang einzige publizierte, prospektive Kohortenstudie aus den Niederlanden, die bei Patientinnen mit cT1-2 cN1-Stadium eine anhand des postoperativen ypN-Stadiums stratifizierte Ausdehnung der Bestrahlung der Lymphabflusswege anwendete [842]. Die Ergebnisse belegten, dass die lokoregionären Rezidivraten nach 5 Jahren sämtlich um die 2% betrugen. Dies legt nahe, dass eine Individualisierung anhand des Therapieansprechens möglich ist. Einschränkend muss jedoch festgestellt werden, dass es sich hier nicht um einen randomisierten Vergleich

handelte und dass in allen 3 Strata in bis zu 30% der Fälle ausgedehnter bestrahlt wurde als gemäß Protokoll empfohlen.

Erste Daten aus der randomisiert-kontrollierten NSABP B-51/RTOG 1304-Studie wurden 2023 beim San Antonio Breast Cancer Symposium präsentiert [849]. In diese Studie konnten Patientinnen eingeschlossen werden, die nach neoadjuvanter Standardtherapie bei initialem cT1-3 cN1-Stadium ein ypN0-Stadium aufwiesen. Nach brusterhaltender Therapie erhielten die Patientinnen gemäß Randomisation entweder eine alleinige Bestrahlung der Brust oder der Brust und der Lymphabflusswege. Nach Mastektomie wurde entweder keine Strahlentherapie durchgeführt oder eine Behandlung der Thoraxwand und Lymphabflusswege. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 58,5 Monaten wurde durch die erweiterte lokoregionäre Strahlentherapie keine Verbesserung des primären Endpunkts (invasive breast cancer recurrence-free survival) erreicht. Die Ergebnisse sind aus einigen Gründen nur bedingt verwertbar. Die Studie litt unter einer deutlich zu niedrigen Ereignisrate für den primären Endpunkt. In vergleichbaren Studien und Metaanalysen wurde eine Verbesserung der onkologischen Endpunkte erst nach 10-15 Jahren nachgewiesen. Außerdem waren einige Subgruppen nicht ausreichend repräsentiert. Dies galt v.a. für Patientinnen mit cT3-Stadium und solche mit Resttumor in der Brust zum Zeitpunkt der Operation.

Folgend werden einige Überlegungen und Hilfestellungen für die Beurteilung im klinischen Alltag präsentiert.

Brusterhaltende Therapie: Unabhängig vom Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie ist die Radiotherapie der Brust im Rahmen der brusterhaltenden Therapie generell indiziert [850].

Komplettremission: Bei pathologisch nachgewiesener Komplettremission (ypT0/is ypN0) werden die meisten Patientinnen brusterhaltend operiert. In der Diskussion steht die Indikation zur Bestrahlung der Lymphabflusswege. Argumente für die Bestrahlung der Lymphabflusswege sind zentraler Tumorsitz, negativer Hormonrezeptorstatus, prämenopausaler Hormonstatus, non-pCR in der Brust, residuelle Mikrometastasierung in den axillären Lymphknoten, cT3-Stadium [845], [846], [851], [848], [852].

Als Faustregel könnte gelten [827], [850], [853]:

1. Bei pathologisch kompletter Remission primär klinisch positiver Lymphknoten (im Allgemeinen durch Nadelbiopsie histologisch gesichert) kann die Strahlentherapie der Lymphabflusswege auf die Hochrisikofälle nach den derzeitigen Vorgaben begrenzt werden (siehe Tab.*).

2. Bei Patientinnen mit pathologisch kompletter Remission (ypT0/is ypN0) mit primär klinisch-negativen Lymphknoten sollte die Strahlentherapie im Rahmen der BET wie bei Situation ohne neoadjuvante Therapie durchgeführt werden (Radiotherapie der Brust mit Standard-Tangente). Auf eine Radiotherapie der Thoraxwand sollte in dieser Situation verzichtet werden.

3. Keine eindeutige Empfehlung kann für die Situationen gegeben werden, in denen eine Mastektomie durchgeführt worden ist und primär keine Hochrisikosituation vorlag. Dies ist in der Regel gegeben bei Vorliegen eines cT3 cN0- oder eines cT1-2 cN1-Stadiums, da auch in der Primärsituation bei Fehlen weiterer Risikofaktoren keine klare Empfehlung zur Bestrahlung nach Mastektomie besteht. Liegt in dieser Situation eine pCR nach neoadjuvanter Therapie

vor, sollte dies als positiver Prognosefaktor für die Indikationsstellung und Prognoseabschätzung berücksichtigt werden. Andererseits sollten weitere Risikofaktoren (s.o.) mit einbezogen werden. Eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung mit der betroffenen Patientin ist zu empfehlen.

Keine Remission (non-pCR): Bei ausbleibender Remission des Primärtumors oder der axillären Lymphknoten besteht Einigkeit über ein erhöhtes Rückfallrisiko. Die Indikation zur postoperativen Strahlentherapie, inklusive der Lymphabflusswege und ggf. der Brustwand bei Mastektomie, sollte anhand des vor Therapiebeginn festgestellten Stadiums erfolgen und gegebenenfalls an die aktuelle Tumorentwicklung angepasst werden [827]. Bei Vorliegen eines ypT3/4- und/oder ypN+-Stadiums sollte eine Strahlentherapie der Thoraxwand regelhaft indiziert werden.

Bei inflammatorischem Mammakarzinom (IBC) und primär inoperablen Mammakarzinomen besteht das Therapiekonzept grundsätzlich aus primär systemischer Therapie, Mastektomie und Bestrahlung; eine Reduktion dieses Konzeptes ist mit einer kürzeren mittleren Überlebenszeit assoziiert [854], [855]. Eine postoperative Strahlentherapie (PMRT) ist daher als obligat anzusehen. Die Radiotherapie der Lymphabflusswege soll beim inflammatorischen Mammakarzinom ebenfalls grundsätzlich erfolgen.

In jedem Fall sollen die Indikation und das Ausmaß der adjuvanten Radiotherapie interdisziplinär diskutiert und für alle Behandlungspartner bindend festgelegt werden.

Tabelle 8: 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

4.112	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
ST	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.	
Evidenzlevel **1**	[707], [708], [709], [856], [857], [793], [363], [362], [794], [795], [796], [797], [798], [799], [800], [801], [802], [717], [750], [858], [859], [860]	
	Starker Konsens	

4.113	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **A**	Bei Nachweis von 4 und mehr befallenen axillären Lymphknoten soll eine Bestrahlung der regionalen Lymphabflussgebiete durchgeführt werden.	
Evidenzlevel **1**	[707], [708], [709], [856], [857], [861], [862], [750], [858], [859], [860]	
	Starker Konsens	

4.114	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	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.	
Evidenzlevel **1**	[707], [708], [709], [856], [857], [861], [862], [750], [858], [859], [860]	
	Starker Konsens	

4.115	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **0**	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	
Evidenzlevel **1**	[750], [859], [863], [864], [865], [866], [867], [861], [862]	
	Starker Konsens	

4.116	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei nachgewiesenem Befall der A. mammaria interna Lymphknoten oder der supra-/infraklavikulären Lymphknoten sollte eine Bestrahlung der regionalen Lymphabflussgebiete durchgeführt werden.	
Evidenzlevel **3**	[707], [708], [709], [856], [857], [868], [869]	
	Starker Konsens	

4.117	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **B**	Wenn eine Bestrahlung der Lymphabflusswege durchgeführt wird, sollte auch eine Bestrahlung der Brust bzw. Thoraxwand erfolgen.	
Evidenzlevel **3**	[750]	
	Starker Konsens	

4.118	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	Die Bestrahlung der A. mammaria interna Lymphknoten soll bei erhöhtem kardialen Risiko oder einer Therapie mit Trastuzumab/Pertuzumab individuell interdisziplinär entschieden werden.	
Evidenzlevel **4**	[870], [871]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die adjuvante Strahlentherapie der supra- und infraklavikulären und parasternalen Lymphknoten wurde in zahlreichen randomisiert-kontrollierten Studien untersucht, die in der 2023 publizierten EBCTCG-Metaanalyse zusammengefasst wurden. Für die Patientinnen, die in Studien ab 1989 behandelt wurden, fand sich eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens und des brustkrebs-spezifischen Überlebens. Die Senkung des Rezidivrisikos um ca. 3% nach 15 Jahren übertrug sich 1:1 in eine Verbesserung des Gesamtüberlebens. Der größte absolute Vorteil mit 4,5% bestand bei Frauen mit 4 und mehr befallenen Lymphknoten, während dieser bei 1-3 befallenen Lymphknoten 2,7% und bei pN0-Status 1,6% betrug. Von den eingeschlossenen Patientinnen erhielten 92% in den Studienarmen mit Lymphabfluss-Bestrahlung eine Therapie der Mammaria interna-Lymphabflusswege. In den Subgruppen-Analysen war der mediale Tumorsitz der stärkste Prädiktor für den Effekt der Lymphabflussbestrahlung. Weitere Faktoren waren ein negativer Hormonrezeptorstatus, ein Alter < 50 Jahre, sowie ein schlechter Differenzierungsgrad. Bemerkenswert ist, dass trotz der nicht mehr zeitgemäßen Techniken kaum vermehrte Toxizität auftrat. Anders als in den älteren Studien ging die Lymphabflussbestrahlung nicht mit einer Erhöhung der nicht-krebsbedingten Sterblichkeit einher.

Einschränkend muss festgestellt werden, dass die Behandlungsstandard der operativen und Systemtherapie in den eingeschlossenen Studien selbstverständlich nicht dem aktuellen Standard entsprachen und die Rezidivraten – und damit auch die Vorteile der Lymphabflussbestrahlung – in einem kontemporären Kontext sicher geringer ausfallen. Nicht erfasst ist weiterhin der Einfluss einer neoadjuvanten Systemtherapie.

Zusammenfassend überwiegt der Nutzen der Lymphabflussbestrahlung bei Patientinnen mit erhöhtem Rückfallrisiko damit klar gegenüber den Risiken. Da aus den derzeitig vorliegenden Studienergebnissen nicht gut differenziert werden kann, welcher Nutzen aus der Bestrahlung der supra- und infraklavikulären Lymphknoten und welcher Nutzen aus der Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten stammt, wurde die Indikation zur Lymphabflussbestrahlung in den Statements der Leitlinie weitgehend als Paket gesehen. Nur bei einem kleineren Teil der Patientinnen, insbesondere bei kardialen Vorerkrankungen und bei zusätzlicher adjuvanter Therapie mit Trastuzumab, wird eine isolierte Bestrahlung der supra- und infraklavikulären Lymphknoten empfohlen. Wenn bei der Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten die typischen Dosisbelastungen an Herz und Lungen überschritten werden [872], [873], welches insbesondere bei linksseitigen Tumoren als Problem vorkommen kann, sind Nutzen

und Risiko einer Bestrahlung individuell abzuwägen und ein Verzicht auf die parasternale Bestrahlung stellt in diesen Fällen eine sinnvolle Option dar. Eine Bestrahlung mit angehaltenem Atem in tiefer Inspiration kann in diesen Fällen die Dosis an Herz und Lungen häufig so reduzieren, dass eine risikoarme Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten doch möglich ist [874].

Isolierte Bestrahlungen der Lymphabflusswege ohne gleichzeitige Bestrahlung von Brust oder Thoraxwand zeigten in kleineren Studien keinen Vorteil, daher gibt es keine Empfehlung für diese Vorgehensweise [750].

4.6.6 Bestrahlung der axillären Lymphknoten

4.119	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	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.	
Evidenzlevel **4**	[534], [535], [875], [876]	
	Konsens	

4.120	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **2**	[876], [535], [741], [541], [877], [878]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Alle Bestrahlungstechniken für die gesamte Brust führen zur Mitbestrahlung von Teilen des ipsilateralen axillären Lymphabflussgebiets. Die erreichten Dosen in den Levels I und II variieren je nach Brustvolumen, individueller Lagerung der Patientin und Bestrahlungstechnik. Die durchschnittliche inzidentelle Dosis in Level I liegt bei Anwendung einer konventionellen Fraktionierung mit 50 Gy in 25 Fraktionen meist zwischen 20 und 40 Gy, für Level II zwischen 10 und 30 Gy [879]. Je höher das kraniale Feldende angesetzt wird, desto höher ist die Dosis in Level I und II. Der Begriff der sog. „hohen Tangente“ bezeichnet einen Abstand vom oberen Feldende zum

Humeruskopf von < 2 cm. In der Nomenklatur der europäischen Strahlentherapie-Gesellschaft ESTRO wird die Supraklavikularregion als Axilla-Level IV bezeichnet [880], [881].

Verschiedene Studien haben bei Patientinnen mit klinisch unauffälliger Axilla und Befall der Sentinellymphknoten den Verzicht auf die komplettierende Axilladissektion untersucht und eine Verbesserung der Lebensqualität bei vergleichbaren onkologjschen Ergebnissen gezeigt. In der ACOSOG Z0011-Studie sollte bei allen Patientinnen eine tangentiale Bestrahlung der Brust erfolgen [536]. Eine retrospektive Auswertung eines Subkollektivs ergab jedoch eine hohe Rate an Protokollverstößen: Knapp 20% hatten eine supraklavikuläre Bestrahlung erhalten und etwa 50% eine Bestrahlung mit hoher Tangente [877]. Daher stellte die Bestrahlung mit hoher Tangente über längere Zeit den Standard bei Sentinellymphknotenbefall dar, während bei weiteren Risikofaktoren eine Bestrahlung von Level III und IV ergänzt wurde [882]. In der Folge verglichen die AMAROS- und die OTOASOR-Studie die komplettierende Axilladissektion mit einer Bestrahlung von Level I-IV [875], [876]. Beide Studien ergaben deutlich reduzierte Lymphödemraten und vergleichbare onkologische Ergebnisse bei Verzicht auf die Axilladissektion. Während in der ACOSOG Z0011-Studie nur Patientinnen nach brusterhaltender Operation rekrutiert wurden, schlossen die Radiotherapie-Studien auch Patientinnen nach Mastektomie ein.

Im Jahr 2024 wurde die SENOMAC-Studie publiziert, die ebenfalls den Verzicht auf die Axilladissektion bei Patientinnen mit 1-2 befallenen Sentinellymphknoten untersuchte und mit 2540 Patientinnen die größte der publizierten Studien darstellte [535]. Im Gegensatz zu den bisherigen Studien wurden nur Patientinnen mit Makrometastasen rekrutiert, auch die Mastektomie und ein cT3-Stadium waren erlaubt. Der Verzicht auf die Axilladissektion war auch in dieser Studie nicht-unterlegen. Allerdings wurden ca. 95% der Patientinnen bestrahlt und 88% erhielten eine Radiotherapie der Lymphabflusswege. Während der Einschluss von Level I variabel war, wurden Level II-IV in 97% der Patientinnen mit erfasst [883].

Nur die OPTIMAL-Studie verglich direkt die alleinige tangentiale Bestrahlung mit einer Bestrahlung von Level I-IV bei Patientinnen mit Sentinellymphknotenbefall [884]. Die Nicht-Unterlegenheit der alleinigen tangentialen Radiotherapie konnte bei vorzeitigem Abbruch der Rekrutierung nicht gezeigt werden, die Ergebnisse waren aber in beiden Studienarmen insgesamt sehr günstig.

Während bei Mikrometastasierung in den Sentinellymphknoten keine weitere Therapie der Axilla erforderlich ist, stellt die Radiotherapie von Axilla-Level I-IV den Standard bei Verzicht auf die Axilladissektion dar. Bei günstiger Prognose und ansonsten fehlender Indikation zur Lymphabflussbestrahlung kann in Anlehnung an die ACOSOG Z0011-Studie auch eine Bestrahlung von Level I/II mittels hoher Tangente (Planungszielvolumen bis 5 mm unterhalb der Vena axillaris) erfolgen.

4.6.7 Dosis und Fraktionierung bei Bestrahlung des regionären Lymphabflusses

4.121	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	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.	
Evidenzlevel **1**	[730], [885], [886], [887], [888]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Studien aus der o.g. EBCTCG-Metaanalyse zur Bestrahlung der Lymphabflusswege wurden fast ausschließlich in konventioneller Fraktionierung durchgeführt. In den Studien zur moderat hypofraktionierten Strahlentherapie der Brust bzw. Brustwand erhielten weniger als 864 Patientinnen eine Lymphabflussbestrahlung [722], [723]. Bisher wurde nur ein Fall einer Armnervenplexopathie berichtet. Bei Verwendung der heutigen Standardschemata für die moderate Hypofraktionierung zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich Toxizität und patient-reported outcomes für Arm- und Schultersymptome [887].

Eine randomisiert-kontrollierte Studie aus China [730] belegte die Nicht-Unterlegenheit einer Bestrahlung der Brustwand und Lymphabflusswege mit 15x2,9 Gy gegenüber einer konventionell fraktionierten Bestrahlung in Hinblick auf die lokoregionäre Rezidivrate. Die Toxizität war in beiden Studienarmen vergleichbar bei geringen Raidodermatitis-Raten mit moderater Hypofraktionierung. Ergebnisse zweier weiterer randomisiert-kontrollierter Studien, die jeweils 40 Gy in 15 Fraktionen am Lymphabfluss verabreichten, wurden bereits auf internationalen Kongressen berichtet [885], [886], jedoch noch nicht im Volltext publiziert. Beide Studien fanden nach 3 Jahren keine Unterschiede im primären Endpunkt, der Lymphödemrate, wohingegen die französische HypoG-01-Studie eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens aufwies (sekundärer Endpunkt).

Gemäß der aktuellen Datenlage gibt es also keinen Anhalt für ein erhöhtes Komplikationsrisko nach moderat hypofraktionierter Radiotherapie im Bereich des Lymphabflusses. Wiederum bestehen Anhaltspunkte für eine Verbesserung der onkologischen Endpunkte.

4.6.8 Radiotherapie bei lokal weit fortgeschrittenem Tumor und bei primärer Inoperabilität

4.122	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	Bei Patientinnen mit primär inoperablen bzw. inflammatorischen Karzinomen soll eine primäre Systemtherapie, gefolgt von Operation und postoperativer Strahlentherapie, oder bei weiter bestehender Inoperabilität eine Strahlentherapie mit erneuter Evaluation einer Operation nach Abschluss der Strahlentherapie durchgeführt werden.	
Evidenzlevel **1**	[889], [890], [891], [892], [893]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Das lokal fortgeschrittene Mammakarzinom (LABC, locally advanced breast cancer) beschreibt eine Gruppe von Tumoren, die zwei Kriterien vereinen: 1. Eine primäre Resektion ist nicht möglich oder wird als nicht sinnvoll erachtet. 2. Primär wird eine neoadjuvante Therapie in Betracht gezogen. In der Regel liegen diese Umstände vor bei großen, lokal infiltrierenden Primärtumoren (cT3-4) und/oder fixierten axillären Lymphknotenkonglomeraten (cN2) bzw. supra-/infraklavikulären oder parasternalen Lymphnotenmetastasen (cN3 [891]). Das inflammatorische Karzinom ist durch charakteristische Hautveränderungen (peau d'orange, kutanes Ödem/Schwellung) sowie eine extensive dermale Lymphangiose gekennzeichnet. Da das Erscheinungsbild variabel ist, wurden Diagnosekriterien entwickelt [894].

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

Typischerweise wird bei Vorliegen eines LABC eine neoadjuvante Systemtherapie (angepasst an den biologischen Subtyp) eingeleitet. Wird eine Operabilität erreicht, folgt die Therapie prinzipiell den onkologischen Grundsätzen des primär operablen Mammakarzinoms. Die Indikation zur adjuvanten Radiotherapie sollte bei LABC streng gemäß des klinischen Erkrankungsstadiums gestellt werden. Multiple Kohortenstudien haben gezeigt, dass eine strahlentherapeutische Deeskalation im klinischen Stadium III mit einer Prognoseverschlechterung einhergeht [895], [896], [897]. Dies gilt insbesondere auch für das inflammatorische Mammakarzinom.

Wird durch eine neoadjuvante Systemtherapie keine Operabilität erreicht, oder besteht gar ein Progress der Erkrankung, sollte eine Radio(chemo)therapie zum Einsatz kommen. In diesem Setting gibt es keine randomisiert-kontrollierten Studien und die Beurteilbarkeit wird häufig dadurch eingeschränkt, dass die Kollektive eine Mischung aus Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, resektablen und irresektablen Karzinomen einschlossen und häufig eine primäre Radiochemotherapie durchführten [898],

[899]. Zumindest eine prospektive Studie fokussierte sich aber explizit auf eine Radiochemotherapie nach neoadjuvanter Systemtherapie bei LABC [892]. Als Radiosensitizer kam Capecitabine zum Einsatz. Trotz Irresektabilität nach neoaduvanter Systemtherapie wurde bei 80% der eingeschlossenen Patientientinnen eine Resektabilität erreicht. Eine weitere Arbeit [893] schloss irresektable Karzinome ein, jedoch waren nur 15% vorbehandelt. Bei der simultanen Systemtherapie handelte es sich ebenfalls um Capecitabine. Nach Radiochemotherapie wurden 75% der eingeschlossenen Patientinnen operiert.

4.6.9 Therapiesequenz von adjuvanter Systemtherapie und Radiotherapie

4.123	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **1**	[900], [901], [902], [903]	
	Starker Konsens	

4.124	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei alleiniger Strahlentherapie sollte diese innerhalb einer 8-wöchigen Frist postoperativ eingeleitet werden.	
Evidenzlevel **2**	[904], [905]	
	Starker Konsens	

4.125	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **0**	Eine adjuvante endokrine Therapie kann unabhängig von der Radiotherapie eingeleitet werden.	
Evidenzlevel **1**	[906], [907], [908], [909], [910], [911], [912], [913], [914]	
	Starker Konsens	

4.126	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **1, 4**	1: ohne A. mammaria interna 4: mit A. mammaria interna [710], [870], [871], [912], [915], [916], [917], [918], [919], [920], [921], [922]	
	Starker Konsens	

4.127	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **1**	[923], [924], [925], [926], [912]	
	Starker Konsens	

4.128	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **0**	Eine Therapie mit Pembrolizumab kann während einer adjuvanten Strahlentherapie fortgeführt werden.	
Evidenzlevel **2**	[927], [928], [912]	
	Starker Konsens	

4.129	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **B**	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.	
Evidenzlevel **4**	[929], [912]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bisher gibt es keine Evidenz, dass in der adjuvanten Situation eine spezifische Sequenz von Strahlentherapie und medikamentöser Therapie eindeutig überlegen ist. Grundsätzlich gilt, dass sowohl medikamentöse Therapie als auch Strahlentherapie so früh wie möglich begonnen und nicht unnötig verzögert werden sollen [851], [930], [931].

Eine endokrine Therapie kann unabhängig von der Strahlentherapie (auch zeitgleich) durchgeführt werden; mittlerweile ist dies auch durch randomisierte Studien belegt [906], [932], [933], [934], [935], [936]. Falls nur eine endokrine Therapie (ohne Chemotherapie) und eine Strahlentherapie indiziert sind, sollte die Strahlentherapie also im Regelfall innerhalb von 4 bis 6 Wochen nach der Operation beginnen; die endokrine Therapie kann schon vor, während oder auch kurz nach der Strahlentherapie eingeleitet werden. Ein verzögerter Beginn der Strahlentherapie (Zeitintervall zwischen OP und Beginn der Strahlentherapie 8 -12 Wochen) ist möglicherweise nicht nachteilig; bei begründeten Verzögerungen (z.B. interkurrente Erkrankungen) kann ein längeres Zeitintervall akzeptiert werden. Unnötige Verzögerungen sollten aber vermieden werden.

Für die Kombination von Chemotherapie und Strahlentherapie wird ein sequentielles Vorgehen empfohlen (erst Chemotherapie, dann Strahlentherapie oder umgekehrt); randomisierte Studien und Metaanalysen zeigten keinen Vorteil für eine spezielle zeitliche Abfolge [900], [901], [902], [903]. Die Sequenz der Therapieverfahren sollte das

dominierende individuelle Rezidivrisiko (systemisch oder lokoregional) berücksichtigen und interdisziplinär festgelegt werden. Meistens wird zunächst die Chemotherapie durchgeführt und danach (im Regelfall innerhalb von 2 bis 4 Wochen nach dem letzten Chemotherapie-Kurs) die Strahlentherapie angeschlossen [937]. Dies ist insbesondere für Patientinnen mit hohem systemischen Rückfallrisiko sinnvoll. Bei sehr langen adjuvanten Therapieregimen kann dadurch ein Zeitintervall von etwa 6 Monaten bis maximal zwischen Operation und Beginn der Strahlentherapie resultieren. Befürchtungen, dass diese lange Verzögerung der Strahlentherapie (die bei alleiniger Strahlentherapie ohne Chemotherapie als eindeutig nachteilig gilt) mit einer verminderten Wirkung der Strahlentherapie und erhöhter lokoregionaler Rückfallrate verbunden sein könnten, haben sich nicht bestätigt. Wenn allerdings die geplante Chemotherapie aus individuellen Gründen nicht innerhalb der üblichen Frist postoperativ begonnen werden kann, sollte ggf. die Strahlentherapie vorgezogen werden. Dies ist insbesondere bei Verwendung hypofraktionierter Strahlentherapieregime zu diskutieren.

Eine Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab bei HER2-positiven Tumoren kann während einer Strahlentherapie fortgeführt werden. Sämtliche Studien zeigen keine erhöhte Toxizität oder erhöhte Rate von kardialen Ereignissen, auch nicht bei linksseitiger Strahlentherapie [915], [710], [921]. In den Zulassungsstudien wurde Trastuzumab bzw. Trastuzumab/Pertuzumab simultan zur Strahlentherapie verabreicht. Sehr wenige Daten gibt es allerdings bezüglich der Kombination von Trastuzumab/Pertuzumab und gleichzeitiger Strahlentherapie der linksseitigen parasternalen Lymphknoten [916]; in diesen Fällen sollten Indikation und Therapiesequenz interdisziplinär festgelegt werden.

T-DM1 wurde in der Zulassungsstudie KATHERINE ebenfalls simultan mit der Strahlentherapie verabreicht. Es zeigte sich eine geringe Zunahme pulmonaler Toxizitäten, wobei <5% der Patientinnen in beiden Studienarmen eine radiogene Pneumonitis entwickelten [923]. Auch in der randomisierten Phase II-Studie ATEMPT fand sich eine vergleichbare Verträglichkeit zwischen Trastuzumab und T-DM1 [924].

Pembrolizumab kam in der KEYNOTE-522-Studie bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom neoadjuvant und adjuvant zum Einsatz [938]. Im Studienprotokoll war zunächst eine Pausierung während der Strahlentherapie vorgesehen. Nach einem Amendment wurde jedoch auch ein simultaner Einsatz parallel zur Strahlentherapie erlaubt. Ein nicht-randomisierter Vergleich dieser beiden Applikationsarten ergab keinen Anhalt für eine erhöhte Toxizität mit simultaner Gabe von Pembrolizumab [927].

Die CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib) wurden in den Zulassungsstudien PALLAS [939], Penelope [940] -B und monarchE [538] jeweils erst nach Abschluss der adjuvanten Radiotherapie verabreicht. Zwar gibt es einige retrospektive Kohortenstudien aus der Palliativsituation, die kein wesentlich erhöhtes Toxizitätsrisiko in Kombination mit einer palliativen Radiotherapie zeigen, eine simultane Gabe wird jedoch in der adjuvanten Situation in der Regel nicht empfohlen [929].

Der PARP-Inhibitor Olaparib wurde in der OlympiA-Studie [176] ebenfalls erst nach Abschluss der adjuvanten Radiotherapie eingeleitet. Zwar fand sich in einer Dosiseskalationsstudie [941] mit 24 Patientinnen und simultaner Gabe von Olaparib während der Strahlentherapie kein Anhalt für eine erhöhte Toxizität, die maximale Dosis in der RadioPARP-Studie lag aber bei 200 mg 2x täglich (gegenüber der Standarddosis von 300 mg 2x täglich). Weiterhin fanden sich in einer Studie mit dem PARP-Inhibitor Veliparib und simultaner Gabe zur Strahlentherapie exzessive Fibroseraten nach 3

Jahren [942], sodass eine simultane Gabe von PARP-Inhibitoren und adjuvanter Strahlentherapie nicht empfohlen ist.

4.7 Beeinflussbare Lebensstilfaktoren

Bewegungstherapie und körperliche Aktivität

4.130	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	Patientinnen sollen zu körperlicher Aktivität und zur Normalisierung des Körpergewichts (bei erhöhtem BMI) motiviert werden. Hilfestellungen sollten vermittelt werden. Insbesondere wird empfohlen: a.) körperliche Inaktivität zu vermeiden und so früh wie möglich nach der Diagnosestellung zu normaler Alltagsaktivität zurückzukehren b.) das Ziel 150 min moderater oder 75 min anstrengender körperlicher Aktivität pro Woche zu erreichen.	
Evidenzlevel **2**	[943], [944], [945], [946], [947], [948], [949]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Nachsorge sollte sich nicht nur auf die Detektion eines Erkrankungsrückfalls, sondern auch auf die generelle Gesundheitserhaltung mit Schulung und Beratung konzentrieren. Hierzu gehört die Information über Lebensführung, z. B. Bewegung und Ernährung, insbesondere bei Adipositas mit einem BMI ≥ 30 kg/m². Das steigende Körpergewicht steht in Relation zur Mortalität infolge einer Mammakarzinomerkrankung [950]. In retrospektiven Studien konnte nachgewiesen werden, dass Patientinnen mit einem BMI ≥ 30 kg/m² im Vergleich zu einem BMI < 25 kg/m² ein signifikant um 46% höheres Risiko für die Entwicklung einer Fernmetastasierung innerhalb der ersten zehn Jahre und ein 38% erhöhtes Risiko für Tod infolge des Mammakarzinoms nach zehn Jahren und mehr nach Primärdiagnose aufweisen [951]. Der Erhalt der physischen Aktivität als auch des Köpergewichts im Normalbereich führt zur signifikanten Verbesserung der Lebensqualität, weniger Fatigue und einer höheren körperlichen Funktion [947]. Es gibt Hinweise, dass durch regelmäßige sportliche Aktivität ein Überlebensvorteil erzielt werden kann [952]. Ein verbesserter Outcome infolge aktiver Maßnahmen im Rahmen der Nachsorge konnte allerdings bisher nicht in prospektiven Studien nachgewiesen werden.

Unzureichende körperliche Aktivität erhöht das Risiko von Osteoporose [953]. Zu den initialen Strategien zur Verringerung der Morbidität, verbunden mit Osteoporose, gehört die Aufklärung über Risikofaktoren und einer gesunden Lebensweise. Dazu gehört auch die körperliche Aktivität [953]. Darüber hinaus sollten übergewichtige und fettleibige Überlebende beraten werden, den Konsum kalorienreicher Nahrungsmittel und Getränke zur reduzieren, körperliche Aktivität zu fördern und dadurch einen Gewichtsverlust zu erreichen.

Es wird empfohlen, dass die medizinische Grundversorgung vor dem Hintergrund von Muskeloskeletal-Symptomen, einschließlich Schmerzen, folgenden Interventionen auf der Grundlage klinischer Indikation anbieten: Akupunktur, körperliche Aktivität, Empfehlung für physikalische Therapie und Rehabilitation. Bewegungstherapie könnte darüber hinaus das Risisko zur Entstehung einer Kardiotoxizität wie auch kardiovaskuläre Erkrankung reduzieren [943].

Kategorie	BMI (kg/m²)	
starkes Untergewicht	< 16,00	
mäßiges Untergewicht	16,0 - < 17	Untergewicht
leichtes Untergewicht	17,0 - < 18,5	
Normalgewicht	18,5 - < 25	Normalgewicht
Präadipositas	25,0 - < 35	Übergewicht
Adipositas Grad I	30,0 - < 35	
Adipositas Grad II	35,0 - < 40	Adipositas
Adipositas Grad III	≥ 40,0	
Quelle: WHO, 2003		

Inzwischen dokumentieren zahlreiche systematische Reviews und Metaanalysen die vielen gesundheitlichen Einflüsse von körperlicher Aktivität bei Brustkrebspatientinnen, einschließlich der Reduzierung behandlungsspezifischer Symptome (z. B. Fatigue), Verbesserung der Lebensqualität und körperlichen Funktionen. Die Daten einer Metanalyse mit 16 Studien suggerieren ein durchschnittliches relatives Risiko von 0,72 für körperlich aktive Brustkrebspatientinnen (95 % CI, 0,60-0,85) und 0,52 für die Gesamtmortalität (95% CI, 0,42 0,64) [954].

Brustkrebspatientinnen sollten nach der Diagnose so früh wie möglich zu normalen Alltagsaktivitäten zurückkehren und darüber hinaus auf weitere regelmäßige körperliche Tätigkeit hingewiesen werden. Brustkrebspatientinnen sollten mindestens 150 Minuten moderate oder 75 Minuten intensive körperliche Aktivität pro Woche ausüben. Die Bewegungstherapie sollte an mindestens 2 Tagen pro Woche Krafttraining umfassen [948], [955], [956][957], [949].

Grundlage für die Beratung und Versorgung ist die **S3-Leitlinien** Bewegungstherapie bei onkologischen Erkrankungen **AWMF-Registernummer 032-058OL**.

Zu Lebensstilfaktoren bei Brustkrebs gibt es eine laienverständliche Empfehlung Gemeinsam Klug Entscheiden-Empfehlung "Gesunde Lebensweise bei Brustkrebs" basierend auf dieser Leitlinie.

4.131	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **B**	Patientinnen und Patienten sollten Krafttrainingsprogramme insbesondere unter Chemo- und Hormontherapie angeboten werden.	
Evidenzlevel **2**	[943], [958], [959], [960], [961]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bewegungstherapie, einschließlich Stretching und andere Methoden der Bewegungstherapie, zeigen wirksame Effekte in der Behandlung von postoperativen Muskelo-Skeletal-Symptomen [962], [963]. Jüngste Daten aus der Hormones and Physical Exercise Trial, einer prospektiven RCT-Studie, zeigen, dass die Teilnahme an einem intensiven Trainingsprogramm die Aromatasehemmer-assoziierten Schmerzen um 20 % reduzierten [960]. Bis dato weist neben der Akupunktur [964] nur die Bewegungstherapie statistisch signifikante Verbesserungen der Aromatasehemmer-assoziierten Symptome nach [960]. Diese RCT-Studie konnte nachweisen, dass in erster Linie intensive Krafttrainingseinheiten zur Reduktion der Schmerzsituation sowie der Aromatasehemmer-assoziierte Symptome führten. Auch Brustkrebspatientinnen unter Bestrahlung profitieren vom Krafttraining, das sicher, machbar und eine wirksame Methode zur Reduktion des Fatigue-Syndroms ist [961].

Körperliche Aktivitäten bewirken Schmerzreduktion bei Brustkrebspatientinnen, wie in einer Metaanalyse von RCT-Studien gezeigt wurde [965].

Grundlage für die Beratung und Versorgung ist die **S3-Leitlinien** Bewegungstherapie bei onkologischen Erkrankungen **AWMF-Registernummer 032-058OL**.

4.132	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **B**	Patientinnen und Patienten nach operativer Behandlung des Brustkrebses und Auftreten eines Lymphödems sollten in ein betreutes, langsam progressives Krafttraining zur Lymphödembehandlung eingeführt werden.	
Evidenzlevel **2**	[946], [966], [967], [968], [969], [970], [971]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Patientinnen nach operativer Behandlung des Brustkrebses und Auftreten eines Lymphödems sollten in ein betreutes, langsam progressives Krafttraining zur Lymphödembehandlung eingeführt werden. Das ist sicher und wirksam in der Verminderung von Armschwellung bei Brustkrebs-Überlebenden mit hohem Risiko (fünf oder mehr Lymphknoten). Bei bestehendem Ödem kann eine Komplexe Lymphtherapie (Lymphdrainage, Kompression entstauende Bewegungen) eingesetzt werden [972], [973].

In der Vergangenheit wurden Patientinnen mit axillären Lymphonodektomien/Strahlungen geraten, körperliche Aktivität und schweres Heben mit dem Arm der betroffenen Seite zu vermeiden. Eine Studie ergab jedoch, dass betreutes, langsam progressives Krafttraining nach Brustkrebs sicher und wirksam ist. Darüber hinaus kann diese Art von körperlicher Aktivität die Wahrscheinlichkeit einer Armschwellung bei Brustkrebs-Überlebenden mit hohem Risiko (fünf oder mehr Lymphknoten) reduzieren sowie die Symptome bei bestehendem Lymphödem verbesser [946].

Grundlage der Beratung und Versorgung bei Mammakarzinom ist die **S3-Leitlinie** Diagnostik und Therapie der Lymphödeme **AWMF-Registernummer 058-001**.

Körpergewicht und Ernährung

4.133	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **5**	[943]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Ein erhöhtes Körpergewicht geht mit einer Verkürzung der Lebenserwartung einher. Als Todesursachen stehen dabei kardiovaskuläre Krankheiten im Vordergrund, aber auch Krebserkrankungen insgesamt erhöhen die Mortalität [974]. Eine neuere Analyse des IARC hatte kürzlich bestätigt, dass eine Zunahme der Fettmasse das Risiko für das postmenopausale Mammakarzinom und andere Krebserkrankungen erhöht [975]. In einer anderen Analyse unter Einbeziehung der GLOBOCAN-Datenbasis waren 10,2% aller postmenopausalen Mammakarzinome auf Adipositas (Populationsattributable Fraktion) zurückzuführen [976].

Besteht ein Mammakarzinom, dann erhöht das Vorliegen von Adipositas (BMI 30 ≥ kg/m²) das Gesamtsterblichkeitsrisiko um 75 % für Frauen mit prämenopausalem Mammakarzinom und um 34% für Frauen mit postmenopausalem Mammakarzinom.

Pro BMI-Erhöhung um 5 kg/m² wurde eine Risikoerhöhung für die Gesamtmortalität um 8–17% und für die brustkrebsbezogene Mortalität um 17–29% beobachtet [977].

In den letzten Jahren wurden mehrere Gewichtsreduktionsstudien bei adipösen Frauen mit Mammakarzinom durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass mit mäßig Energie-reduzierten Kostformen und Bewegungssteigerung eine moderate Gewichtssenkung mit Besserung verschiedener Begleitphänomene (Biomarker, psychosoziale Parameter, Lebensqualität) möglich ist und keine besonderen Nebenwirkungen zu erwarten sind [978]. In einer neueren Auswertung des ENERGY-Trials wurde berichtet, dass ein Programm mit Ernährungsumstellung und Bewegungssteigerung bei adipösen Frauen mit Mammakarzinom die Lebensqualität bessert, allerdings schwächte sich dieser Effekt über die Zeit ab [979].

Bei älteren Personen mit Adipositas (BMI 30 kg/m²) existiert nur eine schwache Evidenz, dass diese Personen von einer Gewichtsreduktion mit Reduktionskost und Bewegungssteigerung profitieren [980].

Ernährung

4.134	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **5**	[943]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Es gibt bisher nur wenige Ernährungsinterventionsstudien bei Frauen mit Mammakarzinom. Diese Studien waren überwiegend von kurzer Dauer und erfassten nahezu ausschließlich Surrogatparameter. Zwei größere Interventionsstudien, die vor mehr als 20 Jahren gestartet wurden, führten zu widersprüchlichen Ergebnissen, was möglicherweise durch eine unterschiedliche Compliance erklärt werden kann [981], [982]. Die Intervention hatte in beiden Studien eine deutliche Reduktion der Fettzufuhr zum Ziel. In der WHEL-Studie war zudem ein hoher Verzehr von Gemüse, Obst und Vollkornprodukten empfohlen worden [982].

Aus prospektiven Kohortenstudien finden sich für das Mammakarzinom ähnliche Befunde wie für chronische Krankheiten allgemein. Demnach erhöht eine fett- und zuckerreiche westliche Ernährung auch das Risiko für Brustkrebs, während eine gesundheitsförderliche Ernährung das Risiko senkt. Der WCRF empfiehlt daher auch für Krebspatientinnen eine ausgewogene Mischkost. Kürzlich wurde in einer Sekundäranalyse der PREDIMED-Studie berichtet, dass eine Mittelmeerkost, supplementiert mit Olivenöl oder Nüssen, mit einer um 62% bzw. 34% niedrigeren Brustkrebsinzidenz assoziiert war [983].

Zur spezifischen Rolle einzelner Lebensmittelgruppen gibt es aus Kohortenstudien inzwischen eine Reihe von Analysen und Metaanalysen, die im Wesentlichen eine inverse Beziehung zwischen Ballaststoffverzehr und Brustkrebsrisiko [984] zeigen, während ein hoher Konsum von Fleisch und prozessierten Fleischwaren mit einem erhöhten Risiko für Mammakarzinom assoziiert war [985]. Der Konsum von Milch und Milchprodukten war in einer anderen Metaanalyse mit einem erniedrigtem Risiko assoziiert [986]. In der Summe ergibt sich daraus, dass eine Ernährung nach dem Ernährungskreis der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) [987] auch für Frauen mit Brustkrebs zu empfehlen ist. Alternativ kann eine Mittelmeerkost oder eine Kost nach den Prinzipien der Mittelmeerkost angeraten werden.

Die Beratung und Versorgung der Patientinnen richtet sich nach den Empfehlungen der **S3-Leitlinie** Ernährung und Ernährungsmedizin in der Medizin **AWMF Register-Nummer 073-006OL**.

Vermeidbare Noxen

4.135	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	Patientinnen und Patienten sollen dahingehend beraten werden, nicht zu rauchen, ggf. sollen Raucherinnen Entwöhnungsprogramme empfohlen werden.	
Evidenzlevel **2**	[943], [988]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Metaanalyse von diversen Beobachtungsstudien von Berube et al. [989] zeigt ein um 33% erhöhtes Brustkrebsspezifisches Mortalitätsrisiko bei Patientinnen, die bei der Erstdiagnose rauchten, im Vergleich mit früheren Raucherinnen. Bereits während der Primärtherapie und später auch bei der Nachsorge sollte mit geeigneten Mitteln auf die Patientinnen dahingehend eingewirkt werden, dass sie eine Tabakabstinenz einhalten. In diesem Zusammenhang wird auf die S3-Leitlinie „Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums" AWMF-Register Nr. 076-006 hingewiesen.

4.136	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	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.	
Evidenzlevel **3**	[990], [991], [992], [993], [994]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Der Anstieg der Brustkrebsinzidenz bei gesunden Frauen ist bereits in 2 Meta-Analysen nachgewiesen. Chen et al. berechneten mittels Random Effekt-Modell das kombinierte RR mit 1,0059 (95%CI=0,9670-1,0464, p=0,6156) und zeigten einen Anstieg des Brustkrebsrisikos um 0,59 % bei Genuss von jedem weiteren 1 g Ethanol/Wein pro Tag. Das Risiko sank bei Frauen, die geringere Mengen als 10 g Ethanol bzw. 80 g Wein pro Tag konsumierten und sank weiter bis zum Schwellenwert von 5 g/Tag Ethanol bzw. 40 g/Tag Wein [995]. Zudem berichtet die Arbeitsgruppe, dass die tägliche Zufuhr von 5 g Wein pro Tag im nicht-linearen Rechenmodell einen protektiven Effekt auf die Brustkrebsinzidenz zu haben scheint [993] zeigten in der Dosis-Wirkungs-Analyse einer gepoolten Analyse prospektiver Kohortenstudien, einen statistisch signifikanten linearen Trend mit dem Anstieg der Brustkrebs-Inzidenz um 1,05 % pro 1 g Alkohol oder Wein pro Tag und dies bereits ab einer Menge von 1 g Alkohol oder Wein pro Tag. Bei Einnahme von 10 g Alkohol pro Tag steigt das Brustkrebsrisiko um 10,5 % (RR=1,10, 95%CI=1,08-1,13) und um 8,9 % (RR=1,08, 95%CI=1,04-1,14) bei Genuss von Wein. Bei postmenopausalen Frauen steigt das Brustkrebsrisiko um 11,1 % (RR=1,11, 95%CI=1,09-1,13) mit jeder Zunahme von 10 g Alkohol [993].

Bei Frauen mit einer Brustkrebserkrankung hingegen sieht die Datenlage wie folgt aus:

Eine ältere Arbeit von Kwan et al (2010) kommt zu dem Ergebnis, dass 3 – 4 Gläser alkoholischen Getränke oder mehr pro Woche nach der Diagnose Brustkrebs zum Anstieg des Wiederauftretens der Erkrankung, insbesondere bei postmenopausalen (HR, 1,51; 95% CI, 1,05 bis 2,19) und adipösen (HR, 1,60; 95% CI, 1,08 bis 2,38) Frauen führen. Den Cut-off beschrieben die Autoren ab einer Menge von 6 g Alkoholkonsum pro Tag verglichen ohne Alkoholkonsum. Bei dieser täglichen Alkoholmenge fand sich ein erhöhtes Risiko für das Wiederauftreten von Brustkrebs (HR, 1,35; 95% CI, 1,00 bis 1,83) und eine erhöhte Todesrate durch Brustkrebs (HR, 1,51; 95% CI, 1,00 bis 2,29) [991].

Hingegen wirkte sich der Genuss von Alkohol durch eine kardioprotektive Wirkung auf Nicht-Brustkrebs-assoziierte Mortalität positiv aus.

Eine aktuelle Meta-Analyse von Nomura et al. (2023) hingegen, die in die „Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guideline“ eingegangen ist, relativieren die Empfehlungen der vorhergehenden Studie und kommen zu folgendem Ergebnis: Es sei unwahrscheinlich, dass Alkoholkonsum ein Wiederauftreten von Brustkrebs oder eine erhöhte Brustkrebsmortalität zur Folge hätten. Jedoch erhöht ein übermäßiger Alkoholkonsum das relative Risiko der Gesamtmortalität. Folglich empfehlen die Autoren den Alkoholkonsum auf ein moderates Maß zu beschränken. Die Ergebnisse im Einzelnen: 19 Studien: Brustkrebsbedingte Mortalität mit Alkoholkonsum vor Diagnosestellung Brustkrebs (RR 1,02, 95 % CI 0,93-1,11, p = 0,69); 3 Studien: Alkoholkonsum nach Diagnosestellung Brustkrebs ohne signifikante Erhöhung oder Senkung des Risikos eines Wiederauftretens von Brustkrebs (RR 0,96, 95% CI 0,85-1,10, p = 0,57) und weitere 9 Studien: Alkoholkonsum nach der Diagnosestellung Brustkrebs ohne signifikante Erhöhung oder Senkung des Risikos eines Wiederauftretens von Brustkrebs (RR 0,96, 95 % CI 0,77-1,19, p = 0,70; 18 Studien: Gesamtmortalität mit Alkoholkonsum vor (RR 0,90, 95 % KI 0,82-0,99, p = 0,02) und 8 Studien nach Diagnosestellung Brustkrebs (RR 0,88, 95 % KI 0,74-1,02, p = 0,08); zusätzlich 2 Studien: Mortalität durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Alkoholkonsum war mit einem geringeren Risiko (RR 0,47, 95 % KI 0,28-0,79, p = 0,005) verbunden [992].

4.8 Systemische Therapie frühes Mammakarzinom

4.8.1 Allgemeine Empfehlungen und Therapieentscheidungen

Die Entscheidung über eine systemische Therapie berücksichtigt das individuelle Rückfallrisiko abhängig von Tumormasse und Tumorbiologie sowie die Sensitivität gegenüber möglicher Behandlungsarten (Chemotherapie, endokrine Therapie, andere zielgerichtete Therapie). Die individuelle Entscheidung muss kurz- und langfristige Toxizitäten, das biologische Alter, den allgemeinen Gesundheitszustand, Komorbiditäten und Präferenzen der Patientin/des Patienten berücksichtigen. Dies erfordert eine differenzierte Aufklärung.

Eine Indikation zur Chemotherapie ergibt sich immer dann, wenn der individuell zu erwartende Nutzen höher ist als mögliche Nebenwirkungen und Spätschäden. Sie berücksichtigt das TNM-Stadium sowie die Klassifizierung von Tumoren auf der Grundlage von ER, PgR, HER2, Ki67 und genomischer Signatur. Wenn eine systemische adjuvante Chemotherapie indiziert ist, kann auch die neoadjuvante Chemotherapie mit dem selben Regime in Betracht gezogen werden, um die Morbidität der loko-regionären Behandlung zu senken (mehr Brusterhaltung, weniger axilläre Lymphonodektomie) und basierend auf dem pathologischen Ansprechen die post-neoadjuvante Therapie zu adaptieren [452], [996], [382].

4.137	Evidenzbasiertes Statement	2025
ST	Zytostatika können zeitlich simultan oder sequenziell verabreicht werden (entsprechend evidenzbasierter Protokolle). Bei hohem tumorbedingtem Mortalitätsrisiko und dafür geeigneten Patientinnen sollten dosisdichte Therapien eingesetzt werden.	
Evidenzlevel **2**	[997], [998]	
	Starker Konsens	

4.138	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem, primär inoperablem oder inflammatorischem Mammakarzinom soll eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes durchgeführt werden.	
	Konsens	

4.139	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **0**	Ist eine Chemotherapie indiziert, kann diese vor der Operation (neoadjuvant) oder danach (adjuvant) durchgeführt werden. Beide Verfahren sind hinsichtlich des Gesamtüberlebens gleichwertig. Die neoadjuvante Therapie kann zu einer höheren Rate an brusterhaltenden Therapien führen und erlaubt basierend auf das Therapieansprechen eine risikoadaptierte postneoadjuvante Therapie. Diese kann mit einem Überlebensvorteil assoziiert sein.	
Evidenzlevel **2**	[668], [679], [999]	
	Starker Konsens	

4.8.2 Hormonrezeptor-positives Mammakarzinom (HR+)

Indikationen für eine endokrine Therapie

4.140	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven invasiven Tumoren sollen eine endokrine Therapie erhalten.	
Evidenzlevel **1**	[260], [1000], [1001], [1002]	
	Starker Konsens	

4.141	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	Eine endokrine Therapie soll erst nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden, kann aber parallel zur Strahlentherapie erfolgen.	
Evidenzlevel **1**	[1003], [1000], [1001], [260], [1002]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen führte bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom zu einer Senkung der Rezidivwahrscheinlichkeit von bis zu 50% und einer Senkung der Mortalität von bis zu einem Drittel [653], [1004]. Die relativen Effekte scheinen in allen Gruppen ausgeprägt zu sein. Die Aromatasehemmertherapie für 5 Jahre oder in der Sequenz mit Tamoxifen ist der alleinigen 5-jährigen Tamoxifen-Therapie bei Frauen mit postmenopausalem Mammakarzinom mit einer Senkung der Rezidivwahrscheinlichkeit um zusätzliche 30% und der Sterblichkeit um ca. 20% überlegen [1005], so dass eine Aromatasehemmer-haltige Therapie bei den meisten postmenopausalen Patientinnen durchgeführt werden soll.

Das Problem der späten Metastasierung beim HR+ Mammakarzinom, bis zu 20 Jahre und später nach der Primärdiagnose, ist klinisch höchst relevant [1006], die 10-jährige Tamoxifen-Therapie ist der 5 jährigen Therapie bzgl. der Rezidivwahrscheinlichkeit und der Sterblichkeit (Senkung um ca. 20%) überlegen [1007], wobei sich die Effekte vor allem nach dem Jahr 10 der Therapie manifestieren. Aktuell wird diese v.a. bei prämenopausalen Patientinnen mit erhöhtem Risikoprofil empfohlen. Als weitere Option in der postmenopausalen Situation besteht die Möglichkeit, nach 5-jähriger Tamoxifen-Therapie (beispielsweise begonnen in der Prä/Peri-Menopause) einen

Aromatasehemmer für weitere bis zu 5 Jahre zu geben. Diese Strategie war in der MA-17 und anderen kleineren Studien mit einer Senkung der Rezidivwahrscheinlichkeit um zirka ein Drittel assoziiert [1008].

Nach einer 5-jährigen Aromatasehemmertherapie nach Primärdiagnose, ist die Wirksamkeit der erweiterten endokrinen Therapie mit einem Aromatasehemmer für zusätzliche bis zu 5 Jahre geringer ausgeprägt. Die meisten Studien zeigen eine Rezidivrisiko-Reduktion von 10-30%, ohne signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Eine 10-jährige Aromatasehemmer-haltige Therapie ist ebenfalls nicht mit einem Überlebensvorteil gegenüber der 7 bis 8-jährigen Therapie assoziiert [1009], [1010]. Somit sollte die erweiterte endokrine Therapie über 7-8 Jahre bei postmenopausalen Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko durchgeführt werden.

4.142	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **0**	Die alleinige Ovarialsuppression kann entweder durch Gabe eines GnRHa oder durch eine bilaterale Ovarektomie für prämenopausale Frauen mit einem Östrogenrezeptor-positiven-Mammakarzinom erwogen werden, die kein Tamoxifen erhalten können oder wollen.	
Evidenzlevel **1**	[1011]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei prämenopausalen Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko sollte Tamoxifen für 5 Jahre weiterhin als Standard empfohlen werden. Bei Patientinnen mit einer Kontraindikation gegenüber Tamoxifen kann die alleinige ovarielle Suppression erwogen werden [1012].

Bei prämenopausalen Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko (v.a. bei denjenigen, die nach einer (neo)adjuvanten Chemotherapie trotzdem noch einen prämenopausalen Status aufweisen bzw. denjenigen mit Lymphknotenbefall, Tumorgröße>2 cm, G3 oder anderweitig tumorbiologisch erhöhtem Rezidivrisiko, Alter < 35 Jahre) soll die ovarielle Suppression für 2-5 Jahre eingesetzt werden. Diese kann mit Tamoxifen oder mit einem Aromatasehemmer (in diesem Fall durchgehend für die gesamte Behandlungsdauer) kombiniert werden. In der 12-Jahres Analyse der SOFT/TEXT Studie scheint die Kombination mit dem Aromatasehemmer einen stärkeren Effekt auf die Senkung des Fernmetastasenrisikos (4-7% je nach Studie) bei jedoch im Verglich zu der Kombination mit Tamoxifen schlechterer Verträglichkeit zu haben. Bis dato gibt es keinen signifikanten Unterschied bzgl. der Mortalität in der Metaanalyse der 8-Jahres-Daten [1013] (absoluter Unterschied in der Hochrisiko (Chemotherapie)-Kohorte von ca. 3% nach 12 Jahren in der SOFT/TEXT Analyse) [1014]. Bei Hochrisiko-Patientinnen mit Chemotherapie-induzierter Amenorrhoe erscheint die Überwachung des Hormonstatus sinnvoll, um im Fall der biochemisch nachweisbaren prämenopausalen Hormonwerte eine ovarielle Suppression auch noch bis zu 2 Jahre nach dem Beginn der endokrinen Therapie zu indizieren [1015].

Falls eine ovarielle Suppression durchgeführt wird, soll die Knochendichte regelmäßig überwacht werden bzw. sollte der Einsatz der Bisphosphonate (z.B. Zoledronsäure 4 mg halbjährlich) erwogen werden [1016].

4.143	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **B**	Die adjuvante endokrine Therapie für postmenopausale Patientinnen mit einem Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinom sollte einen Aromatasehemmer enthalten.	
Evidenzlevel **2**	[1017]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Gerade bei längerer endokriner Therapie ist die Compliance eine der größten klinischen Herausforderungen, weil bis zu 40% der Patientinnen die Behandlung aufgrund der Toxizität früher abbrechen [1018]. Diese Non-Adhärenz ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [1019]. Es ist wichtig, die Patientinnen von der Notwendigkeit der Therapie zu überzeugen, durch sorgfältige Anamnese das Bewusstsein für Nebenwirkungen und für therapieunabhängig auftretende Beschwerden zu schärfen und diese adäquat zu behandeln.

Eine besondere, relativ seltene Subgruppe (2-3% von allen Mammakarzinomen) sind die Fälle mit schwacher ER-Expression (1-10%). Diese verhalten sich ähnlich wie triple-negative Mammakarzinome, weisen häufig eine aggressive Biologie auf [1020], [1021] und retrospektive Analysen weisen eine sehr begrenzte Effektivität der endokrinen Therapie nach [1022], [1023]. Demgegenüber weisen die Ergebnisse der Meta-Analyse der adjuvanten Tamoxifen Studien [1000] auf die Effektivität der Therapie ab einem ER Wert ≥ 10 fmol/mg (in der ELISA Bestimmung) hin, der wiederum am ehesten mit dem Cut-Off von >1% in den meisten Studien korreliert [1024]. An dieser Stelle sollte jedoch auf die relativ hohe Interobserver Diskordanz innerhalb dieser Gruppe hingewiesen werden [1025], so dass eine Qualitätskontrolle, auch durch die ASCO/CAP Leitlinie, streng empfohlen wird [561]. Die endokrine Therapie sollte individuell (auch angesichts der Nebenwirkungen) abgewogen werden, vor allem vor dem Hintergrund der aktuellen Register-Daten aus den USA, die trotz niedrigem ER auf einen Überlebensvorteil nach der endokrinen Therapie in dieser Kohorte hinweisen [1026].

4.144	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die endokrine Therapie kann auch in einigen Situationen neoadjuvant durchgeführt werden (z.B. eingeschränkte Operabilität/Notwendigkeit der Tumorverkleinerung zwecks Brusterhalt), v.a. in den Fällen, in denen eine ansonsten infrage kommende neoadjuvante Chemotherapie aufgrund der gesichert günstigen Tumorbiologie (bei Patientinnen mit Nodalnegativität oder vor allem bei postmenopausalen Patientinnen mit bis zu 3 befallenen Lymphknoten) oder aufgrund der Co-Morbiditäten/eingeschränkten Lebenserwartung nicht durchführbar ist. Ein optimales klinisches Ansprechen wird am ehesten 6-8 Monate nach der neoadjuvanten endokrinen Therapie erreicht [1027].

4.145	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	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 ≤ 10% ist mit einer verbesserten Prognose (vs. Ki67 > 10%) assoziiert.	
	Starker Konsens	

Hintergrundtext

Demgegenüber steht die kurze endokrine (Induktions)-Therapie, die präoperativ (oder vor der möglichen neoadjuvanten Chemotherapie) für 2-4 Wochen gegeben wird, um anhand des Ki67-Verlaufs deren Effektivität abzuschätzen. Ein postendokrines Ki67 ≤ 10% ist in allen Studien mit einer guten Langzeit-Prognose assoziiert [623], [636], [1028].

4.146	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **B**	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.	
Evidenzlevel **1**	[1029]	
	Starker Konsens	

4.147	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	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.	
	Konsens	

4.148	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
ST	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.	
Evidenzlevel **2**	[1030]	
	Starker Konsens	

4.149	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei Patientinnen mit HR+/HER2-Mammakarzinom und hohem Rückfallrisiko (bei N2-3 oder N1 mit G3 oder Tumorgröße >/= 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 ≥ 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.	
Evidenzlevel **⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊖⊖⊖**	⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊖⊖⊖: siehe Evidenzbericht zu Abemaciclib und den Evidenzbericht zu Ribociclib oder das zusammenfassende Evidenzkurzprofil zu Abemaciclib und Ribociclib [1031]	
	Konsens	

Hintergrund

Bei Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko (N1-Situation mit einem G3-Tumor oder T3-Tumor bzw. N2-3 Stadium) sollte eine adjuvante endokrine Therapie in Kombination mit 2 Jahren Abemaciclib erhalten. Im Rahmen der MonarchE Studie konnte nach einer 54-monatigen medianen Nachbeobachtungszeit eine signifikante Senkung der invasiven Rezidivwahrscheinlichkeit (bzw. der Fernmetastasierungsrate) um ein Drittel erreicht werden (absoluter Unterschied in der 5 Jahres Rate von zirka 8-7%). Die Unterschiede im Gesamtüberleben sind bis dato nicht signifikant [538]. Ähnliche Effektivität wurde auch für die Kombination aus einem Aromatasehemmer (+ GnRH Analoga bei prämenopausalen Patientinnen) und 3-jähriger Ribociclib Therapie (vs. AI +/- GnRH allein) in der NATALEE Studie nach 33,3-monatiger Nachbeobachtungszeit gezeigt (Hazard ratio für krankheitsfreies bzw. fernmetastasenfreies Überleben von 0,749, 95% Konfidenzintervall (KI) 0,628-0,892; P = 0,0012, Gesamtüberleben-Unterschied aktuell noch nicht signifikant). Die Studienpopulation umfasste alle nodal-positiven oder Stadium IIb Patientinnen und eine kleinere Subgruppe derjeningen mit Stadium IIa, N0 mit zusätzlichen Risikofaktoren (Ki67≥20%, G3 oder hohes genomisches Risiko) [1032], [537].

4.150	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem und HER2/neu negativem Mammacarcinom mit hohem Rückfallrisiko (z.B. N2-3 oder CPS Score ≥3 nach neoadjuvanter Chemotherapie) und einer Keimbahn BRCA1/2 Mutation sollte Olaparib für 1 Jahr in Kombination mit der endokrinen Standard-Therapie durchgeführt werden.	
Evidenzlevel **⊕⊕⊕⊖ bis ⊕⊕⊖⊖**	⊕⊕⊕⊖ bis ⊕⊕⊖⊖: siehe Evidenzbericht oder das zusammenfassende Evidenzkurzprofil zu Olaparib [1031]	
	Konsens	

Hintergrund

Bei Patientinnen mit HR+/HER2- Mammakarzinom (N2-3 Situation oder s.g. CPS Score>3 nach der neoadjuvanten Chemotherapie) und erhöhtem Rezidivrisiko sowie Nachweis einer Keimbahnmutation in den BRCA1/2 Genen sollte die endokrine Therapie um Olaparib für 1 Jahr ergänzt werden. Im Rahmen der OlympiaA Studie (die jedoch nur ca. 20% der Patientinnen mit HR+/HER2- Mammakarzinom inkludiert hatte) konnte nach 4-jähriger medianer Nachbeobachtungszeit die Rezidiv- bzw. Fernmetastasierungswahrscheinlichkeit um ca. 40% gesenkt. In der Gesamtstudie war auch das Gesamtüberleben signifikant besser als in der Placebogruppe, wobei sich hier aufgrund der relativ kleinen Größe der HR+/HER2- Subgruppe, keine abschließende Aussage ableiten lässt [176].

Aktuell kann keine Empfehlung zum Stellenwert einer Olaparib- vs. einer Abemaciclib-Therapie bei Patientinnen mit einem in der Keimbahn *BRCA1/2*-mutierten HR+/HER2- Mammakarzinom und hohem Rückfallrisiko gemacht werden. Eine kleine explorative Subgruppenanalyse aus der MonarchE Studie zeigt einen adjuvanten Effekt von Abemaciclib, auch bei Patientinnen mit einer *BRCA1/2* Mutation [1033]

4.8.3 Chemotherapie Triple-negatives Mammakarzinom (TNBC)

4.151	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) im Stadium II-III sollten Platinsalze zusätzlich zu einer Kombinationschemotherapie unabhängig vom BRCA-Status eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Ein Cochrane-Review widmete sich der Fragestellung, ob die Hinzunahme von Platinsalzen in der perioperativen Situation beim frühen tripel negativen Mammakarzinom

(TNBC) zu einer signifikanten Verbesserung des DFS und OS führt. In der Metaanalyse wurden 20 publizierte Studien ausgewertet, wobei weniger als 20% der Studienteilnehmerinnen eine “nicht-TNBC”-Histologie aufgewiesen haben durften (in einem geringen Teil der Studien bis 50%). Bei den meisten Therapieprotokollen war Carboplatin (17 Studien), deutlich seltener Cisplatin (2 Studien) bzw. Lobaplatin (1 Studie) eingesetzt worden. In 8 Studien war ein Anthrazyklin-freies Regime im interventionellen Arm verwendet worden (davon 5 Studien mit Carboplatin plus Taxan).

Die Anwendung einer Platin-basierten Chemotherapie verbesserte das DFS (neoadjuvant: HR 0,63, 95% CI 0,53-0,75; 7 Studien, 1966 Studienteilnehmerinnen; gewertet als hochsicherer Beweis; adjuvant: HR 0,69, 95% CI 0,54-0,88; 4 Studien; 1256 Studienteilnehmerinnen; gewertet als hochsicherer Beweis).

Auch das OS erschien durch den Einsatz von Platin verbessert (neoadjuvant: HR 0,69, 95% CI 0,55- 0,86; 7 Studien, 1973 Studienteilnehmerinnen; gewertet als hochsicherer Beweis; adjuvant: 0,70, 95% CI 0,50-0.96; 4 Studien, 1256 Teilnehmerinnen; gewertet als hochsicherer Beweis). Die mediane Beobachtungsdauer betrug zwischen 36 und 97,6 Monate. Dabei zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich des positiven Effekts einer Platin-basierten Chemotherapie in wichtigen Subgruppen (BRCA-Mutationsstatus, HRD- und Lymphknotenstatus oder ob der interventionelle Arm ein Anthrazyklin enthielt oder nicht).

Die Platin-basierte Chemotherapie führte im Vergleich zu den Kontrollgruppen häufiger zur Verminderung der Dosisintensität durch Therapieverzögerungen und Dosisreduktionen und frühere Therapiebeendigung. Die hämatologische Toxizität stand dabei im Vordergrund; febrile Neutopenien traten jedoch in etwa gleich oft nach Standard- bzw. nach Platin-basierter Chemotherapie auf (HR 1,15; 95% CI 0,89-1,49; 3771 Teilnehmerinnen; gewertet als moderat sicherer Beweis).

Der Cochrane-Review [1034] überzeugte nicht die vorliegende Empfehlung von konsensusbasiert zu evidenzbasiert zu ändern, da angesichts der heterogenen Datenlage und der sehr unterschiedlichen Therapieprotokolle in den einzelnen Studien (z.B. anthrazyklinfrei oder mit Anthrazyklin) der ermittelte potentielle Überlebensvorteil durch eine Platin-basierte Chemotherapie zu unkritisch dargestellt wird. Daher bleibt es bei einer Konsensus-basierten Empfehlung.

4.152	**Konsensbasierte Empfehlung**	**neu 2025**
EK	Bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) Tumor >10mm und nodal negativ sollte eine Chemotherapie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei Patientinnen mit kleinem nodal negativem triple negativem Mammakarzinom (pT1 pN0, Stadium 1) gibt es keine randomisierten Daten zur Beurteilung der Wertigkeit einer adjuvanten Chemotherapie. In unterschiedlichen nationalen Richtlinien (AGO, NCCN) wird eine adjuvante Chemotherapie ab einer Tumorgröße von 1 cm empfohlen, zwischen 5 und 10 mm sollte dies erwogen werden, wobei es gibt keine generelle Empfehlung zu einer adjuvanten Chemotherapie bei dieser Gruppe der Patientinnen

mit pT1b pN0 Erkrankung gibt. Dies wird unterstützt durch Daten einer populationsbasierten Studie aus der USA [1035]. Dabei wurden 8601 Patientinnen mit triple negativem Mammakarzinom Stadium 1 ausgewertet. Ein Stadium pT1a, pT1b und pT1c (jeweils pN0) hatten 23%, 26% und 45 % der Patientinnen. Assoziiert mit einer adjuvanten Chemotherapie waren junges Alter, schlechtes Grading, größere Tumore und duktale Histologie. 5295 Patientinnen (62%) hatten eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Die Prognose der Patientinnen war in beiden Gruppen gut, einen Benefit durch eine adjuvante Chemotherapie konnte nur bei Patientinnen mit pT1c Tumore gesehen werden. Das 5 Jahres brustkrebsspezifische Überleben war bei Patientinnen mit pT1b Tumor 95,8% bzw. 96,6% ohne und mit Chemotherapie (delta 0,8%, HR 0,87, p=0,61) und bei Patientinnen mit pT1c Tumoren 91.2% versus 94,5% ohne und mit Chemotherapie (delta 3,3%, HR 0,63 p=0,002) [1035].

Dosisdichte Chemotherapie

4.153	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **B**	Sofern bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) die Indikation zu einer alleinigen anthrazyklin-/taxanhaltigen Chemotherapie besteht, sollte diese dosisdicht erfolgen.	
Evidenzlevel **2**	[997]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In einer auf individuellen Patientendaten beruhenden Metaanalyse der EBCTCG wurden 2 mit 3 wöchentlichen Regimen verglichen und Studien mit sequentieller versus gleichzeitiger Gabe von Anthrazyklinen und Taxanen verglichen [997]. Primäre Endpunkte waren das rezidivfreie Überleben und die brustkrebsbedingte Mortalität. In die Analyse sind die Daten von 37 298 randomisierten Frauen eingschlossen. Die meisten Frauen waren jünger als 70 Jahre und hatten eine nodal positive Erkrankung. Es zeigten sich weniger Brustkrebsrezidive mit dosaisdichter Therapie versus Standard-Chemotherapy Regimen (10-Jahres Rezidivrisiko 28·0% vs 31·4%; RR 0·86, 95% CI 0·82–0·89; p<0·0001). Die 10 Jahres brustkrebsbedingte Mortalität war auch vermindert durch die dosidichte Therapie (18·9% vs 21·3%; RR 0·87, 95% CI 0·83–0·92; p<0·0001), wie auch die Gesamtmortalität (22·1% vs 24·8%; RR 0·87, 95% CI 0·83–0·91; p<0·0001). Risikoreduktionen für ein Rezidiv waren ähnlich in den 7 Studien (n=10 004) die 2-wöchentliche Chemotherapie mit der gleichen Chemotherapie 3-wöchentlich gegeben vergleichen (10-Jahres Risiko 24·0% vs 28·3%; RR 0·83, 95% CI 0·76–0·91;p<0·0001). Und auch in den 6 Studien (n=11 028) wo sequentielle mit gleichzeitiger Anthrazykline plus Taxan Chemotherapie verglichen wurde (28·1%vs 31·3%; RR 0·87, 95% CI 0·80–0·94; p=0·0006), und auch in den 6 Studien (n=6532) wo kürzere Intervalle und sequentielle Administrationen verglichen wurden (30·4% vs 35·0%; RR 0·82, 95% CI 0·74–0·90; p<0·0001). Die proportionalen Reduktionen für ein

Rezidiv mit dosisintensivierter Chemotherapie waren unabhjängig vom Hormonrezeptorstatus.

Unterrepräsentiert waren in dieser Metaanalyse Patientinnen mit negativem Nodalstatus und über 70 Jahre. In beiden Gruppen waren die Unterschiede zwischen dosisdichter Therapie und konventioneller Chemotherapie nicht signifikant. Ob das wegen der geringen Fallzahl war oder bei diesen Patientinnen die dosisdichte Therapie nicht effektiver war ist nicht eindeutig zu sagen. Auf diese Gruppen können daher die Ergebnisse der Metaanalyse nicht eindeutig übertragen werden.

Immuncheckpointinhibitoren in der neoadjuvanten und postoperativen adjuvanten Therapie

4.154	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **B**	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.	
Evidenzlevel **⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊖⊖**	⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊖⊖: siehe Evidenzbericht oder das zusammenfassende Evidenzkurzprofil zu Pembrolizumab [1031]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Pembrolizumab, ein PD-1-Inhibitor, hat sich in der neoadjuvanten Therapie des triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC) als wirksam erwiesen. Die Phase-III-Studie KEYNOTE-522 untersuchte die Kombination von Pembrolizumab mit einer etablierten neoadjuvanten Chemotherapie. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Erhöhung der Rate an pathologischen Komplettremissionen (pCR) sowie ein verlängertes ereignisfreies Überleben (EFS) sowie des Gesamtüberlebens im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie [928], [1036], [1037].

Erhaltungstherapie mit Capecitabin

4.155	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **B**	Patientinnen mit einem triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) mit non-pCR nach anthrazyklin- / taxanhaltiger Chemotherapie sollten adjuvant Capecitabin für 6-8 Zyklen erhalten.	
Evidenzlevel **2**	[1038]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In der CreateX Studie wurde bei 910 Patientinnen Her2-negativem Mammakarzinom bei non-PCR nach neoadjuvanter anthrazyklin und/oder taxanhaltiger Chemotherapie zwischen Capecitabine (1250mg/m² 2 mal/die, Tag 1-14 für 6 oder 8 Zyklen) versus keine Therapie randomisiert. Keine der Patientinnen war Platin vorbehandelt.. Bei den 37% Patientinnen mit einem TNBC zeigte sich eine signifikant verbesserte 5 Jahres DFS Rate von 69.8% versus 56.1% (HR 0.58) sowie OS Rate mit 78.8% versus 70.3% (HR=0.52) [1039]. Die Metaanalyse [1038] zum Stellenwert von Capecitabine in der (neo-)adjuvanten Situation bei über 15.000 Patientinnen in 12 Studien zeigte für die TNBC Subgruppe, dass sowohl unabhängig vom therapeutischen Konzept (overall) als auch für die additive Hinzunahme (added) der Substanz zur Standardtherapie ein verbesserten DFS (overall: HR 0.886; 95%CI 0.789-0.994; added: HR 0.818; 95%CI 0.713-0.938) und OS (overall: HR 0.828; 95% CI 0.720-0.952; added: HR 0.778; 95%CI 0.657-0.921) erreicht werden konnte. Die Datenlage lässt keine eindeutige Empfehlung für Patientinnen zu, die zuvor Platin möglichweise dann auch in Kombination mit Pembrolizumab erhalten haben.

(Post)neoadjuvanten Therapie bei gBRCA-1/2 Mutation

4.156	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **B**	Patientinnen mit einem triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) und pathogener *BRCA-1* oder *BRCA-2* 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.	
Evidenzlevel **⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊕⊖**	⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊕⊖: siehe Evidenzbericht oder das zusammenfassende Evidenzkurzprofil zu Olaparib [1031]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Patientinnen mit einem TNBC, ohne pCR nach neoadjuvanter Chemotherapie oder nach adjuvanter Therapie mit einem erhöhten Rezidivrisiko (Tumoren größer 2 cm und/oder positiven Lymphknoten) sowie Nachweis einer BRCA1/2 Keimbahnmutation sollten Olaparib für 1 Jahr erhalten. Im Rahmen der OlympiA Studie konnte nach 4-jähriger medianer Nachbeobachtungszeit die Rezidiv- bzw. Fernmetastasierungswahrscheinlichkeit um 40% gesenkt werden (absoluter Unterschied von 8%). Auch das Gesamtüberleben konnte gegenüber der Placebogruppe signifikant um 3.4 % mit einer HR von 0.68 verbessert werden [176]. Aktuell kann keine Empfehlung zum Stellenwert einer Kombinationstherapie von Olaparib plus Pembrolizumab oder Capecitabine als Erhaltungstherapie gegeben werden, da hierfür keine Studiendaten vorliegen.

4.8.4 HER2-positives Mammakarzinom (HER2+)

4.157	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	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	
Evidenzlevel **2**	[1040]	
	Starker Konsens	

4.158	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei HER2-positiven Tumoren ist die Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab über die Dauer von 1 Jahr in Kombination mit einer (neo)adjuvanten Chemotherapie Standard. Voraussetzung für die Trastuzumab-Therapie ist die qualitätsgesicherte Bestimmung des HER2-Status (siehe Kapitel 4.5).

Die Kombination aus Trastuzumab und Chemotherapie führt zu einer signifikanten und anhaltenden Reduktion von Rezidiven und Sterblichkeit über einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren, unabhängig von individuellen Tumoreigenschaften. In einer Metaanalyse wurden individuelle Patientendaten aus sieben randomisierten Studien bewertet, die Chemotherapie plus Trastuzumab vs. Chemotherapie ohne

Trastuzumab verglichen [1040]. Es wurden insgesamt 13.864 Patientinnen, die zwischen Februar 2000 und Dezember 2005 behandelt wurden, analysiert. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 10,7 Jahren. Trastuzumab plus Chemotherapie reduzierte das Risiko für ein Brustkrebsrezidiv um 34% (RR 0,66; 95% CI 0,62–0,71; p<0,0001). Das brustkrebsspezifische Mortalitätsrisiko war um 33% niedriger (RR 0,67; 95% CI 0,61–0,73; p<0,0001) im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie. Die absolute Risikoreduktion nach 10 Jahren betrug 9,0% für das Rezidivrisiko (95% CI 7,4–10,7; p<0,0001), 6,4% für die Brustkrebssterblichkeit (95% CI 4,9–7,8; p<0,0001) und 6,5% für die Gesamtmortalität (95% CI 5,0–8,0; p<0,0001). Es gab keinen Anstieg von nicht krebsbedingten Todesfällen (0,4%, p=0,35). Die Reduktion des Rezidivrisikos war unabhängig von den Patienten- und Tumoreigenschaften, einschließlich des Hormonrezeptor-Status. Je höher das Tumorrisiko, desto größer war die absolute Risikoreduktion nach 5 Jahren: 5,7% für N0-Erkrankung, 6,8% bei 1–3 positiven Lymphknoten und 10,7% bei vier und mehr positiven Lymphknoten.

4.159	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **B**	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.	
Evidenzlevel **2**	[1041]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In einer Metaanalyse mit einer Nachbeobachtungszeit von 2,9 bis 5,5 Jahren (Medianwerte der untersuchten Studien) konnte gezeigt werden, dass die simultane Therapie (Trastuzumab simultan zur Taxan-Phase des eingesetzten adjuvanten Chemotherapieschemas) der sequenziellen Therapie mit Trastuzumab nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie wahrscheinlich überlegen ist: für DFS HRsim = 0,62 vs. HRseq = 0,74, für OS signifikanter Benefit nur bei simultaner Applikation mit einer HRsim = 0,68 [1041] (HR= Hazard Ratio). Allerdings konnte dieser Unterschied zwischen simultaner und sequentieller Trastuzumabgabe in der Cochrane-Analyse nicht gezeigt werden [1042].

Mehrere retrospektive Fallserien zeigen, dass auch bei Patientinnen mit kleinen Tumoren (Durchmesser < 1 cm) mit HER2-Überexpression ein vergleichsweise erhöhtes Rezidivrisiko besteht (im Vergleich zu Patientinnen mit HER2-negativen Tumoren). Aus Fallserien und aus den vorhandenen Studien kann geschlossen werden, dass auch diese Patientinnen von einer Trastuzumab-Therapie profitieren können. Daher sollte auch bei Patientinnen mit kleinen Tumoren ab einem Durchmesser von 6mm und pN0 eine Chemotherapie und damit Trastuzumab-Gabe durchgeführt werden [1042], [1043], [1044], [1045], [1046], [1047], [1048], [1049], [1050], [1051], [1052].

4.160	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A/0**	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.	
Evidenzlevel **4**	[1053]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In einer offenen, einarmigen Phase-2-Studie [1054], [1053] wurden 410 Patientinnen mit kleinem (≤3 cm), HER2-positivem, histologisch nodal-negativem Brustkrebs und einem ECOG-Performance-Status von 0–1 rekrutiert. Sie erhielten 12 Wochen Paclitaxel + Trastuzumab wöchentlich und anschließend Trastuzumab für insgesamt 1 Jahr. Die 10-Jahres-Überlebensdaten zeigten ein invasives krankheitsfreies Überleben von 91,3% (95% CI 88,3–94,4), ein Gesamtüberleben von 94,3% (95% CI 91,8–96,8) und ein Brustkrebs-spezifisches Überleben von 98,8% (95% CI 97,6–100). Das Durchschnittsalter lag bei 55 Jahren und 67,0% hatten ein hormonrezeptor-positives Mammakarzinom. Bei 91% der Patientinnen war die Tumorgröße £ 2cm.

4.161	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **B**	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.	
Evidenzlevel **2**	[1055], [1056]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Gründe für den Einsatz der neoadjuvanten Chemotherapie (NACT) beim HER2-positiven Mammakarzinom sind, neben der weniger radikalen Operation bzw. der Erhöhung der Rate brusterhaltender Operationen, der Erkenntnisgewinn über die

Wirksamkeit der Therapie und die damit verbundene therapeutische Strategie nach der Operation. Daraus resultiert die Möglichkeit, die postneoadjuvante Therapie je nach pCR-Status entsprechend anzupassen. Bei Patientinnen mit HER2-positiver/Hormonrezeptor-negativer Erkrankung kann im Falle einer pathologischen Komplettremission (pCR) von einer sehr günstigen Langzeitprognose ausgegangen werden [679].

Eine Metaanalyse konnte zeigen, dass die präoperative duale Anti-HER2-gerichtete Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab simultan zur Chemotherapie die pCR-Rate im Vergleich zur alleinigen Trastuzumab-Gabe plus Chemotherapie signifikant erhöhte [1056]. Die Trastuzumab-Therapie sollte postoperativ auf die Dauer von einem Jahr komplettiert werden.

4.162	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In einer retrospektiven gepoolten Analyse von fünf neoadjuvanten GBG/AGO-B-Studien zeigte sich, dass trotz pathologischer Komplettremission gerade die ursprünglich nodalpositiven Patientinnen bzw diejenigen mit einem T3 oder T4 Tumor noch ein erhöhtes Risiko hatten, weshalb intensivierte postneoadjuvante Therapiestrategien in dieser Patientinnengruppe besonders relevant sind. In der randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III APHINITY Studie wurden 4805 Patientinnen mit nodal-positivem oder high-risk nodal-negativem HER2-positivem Mammakarzinom rekrutiert. Nach Operation (brusterhaltend oder Mastektomie plus axillärer Lymhknotenentfernung) erhielten sie entweder für ein Jahr Pertuzumab oder Placebo zusätzlich zu einer Standardchemotherapie und einem Jahr Trastuzumab. Das Hinzufügen von Pertuzumab verbesserte das invasive krankheitsfreie Überleben (iDFS) signifikant [1057]. In der dritten Interimsanalyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,4 Jahren zeigte sich kein Unterschied im Gesamtüberleben: 92,7% in der Pertuzumab-Gruppe vs. 92,0% in der Placebo-Gruppe (HR: 0,83 (95% CI, 0,68–1,02; p = 0,078). Das 8-Jahres-iDFS für nodal-positive Patientinnen zeigte eine absolute Verbesserung um 4,9% zugunsten von Pertuzumab (86,1 % vs. 81,2 %; HR: 0,72 (95% CI, 0,60–0,87). Der iDFS-Vorteil war sowohl in der Hormonrezeptor-negativen als auch in der Hormonrezeptor-positiven Subgruppe zu sehen. Nodal-negative Patientinnen hatten keinen Benefit von einer einjährigen Pertuzumabtherapie bezüglich iDFS und Gesamtüberleben (iDFS: 93,3 %; OS: 96,4 %) [1058].

4.163	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Neben den anthrazyklin-/ taxanhaltigen Schemata kommen auch anthrazyklinfreie Regime (Taxane, Carboplatin, Trastuzumab +/- Pertuzumab) zum Einsatz.

In der Phase-II-TRYPHAENA-Studie wurden folgende neoadjuvante Regime untersucht: 6 Zyklen Trastuzumab/Pertuzumab in Kombination mit 3 Zyklen FEC gefolgt von 3 Zyklen Docetaxel (Arm A), 3 Zyklen FEC gefolgt von 3 Zyklen Trastuzumab + Pertuzumab + Docetaxel (Arm B) sowie 6 Zyklen Trastuzumab + Pertuzumab + Docetaxel und Carboplatin (Arm C). Das 3-Jahres-kranheitsfreie (DFS) -und progressionsfreie Überleben (PFS) war gleich zwischen den Gruppen: DFS 87% (95% KI: 79-95), 88% (80-96) bzw. 90% (82-97); PFS 89% (81-96), 89% (81-96) bzw. 87% (80-95). Die pCR-Rate (ypT0/ypN0) lag bei 50.7% (Arm A), 45.3% (Arm B) und 51.9% (Arm C). Patientinnen, die eine pCR erreichten, hatten ein besseres DFS. Während der neoadjuvanten Behandlung entwickelten zwei Patientinnen (2,7 %; Arm B) eine symptomatische linksventrikuläre systolische Dysfunktion (LVSD). Ein Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) um ≥10 Prozentpunkte auf <50 % wurde bei 11 Patientinnen beobachtet: Arm A: 4 Patientinnen (5,6 %), Arm B: 4 Patientinnen (5,3 %) und Arm C: 3 Patientinnen (3,9 %). Die häufigste Nebenwirkung war Diarrhö [1059], [1060].

In der Phase-III-Train2-Studie wurden 438 Patientinnen mit Stadium II-III HER2-positivem Brustkrebs randomisiert und erhielten entweder drei Zyklen 5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid alle 3 Wochen gefolgt von 6 Zyklen Paclitaxel (Tag 1 and 8) und Carboplatin (AUC 6 Tag 1 oder AUC 3 Tag 1 und 8) alle 3 Wochen oder neun Zyklen Paclitaxel und Carboplatin. Alle Patientinnen erhielten Trastuzumab und Pertuzumab simultan zur Chemotherapie. Die pCR-Rate war in beiden Gruppen vergleichbar: 67% im anthrazyklinhaltigen Arm (95% KI 60-73) und 68% im anthrazyklinfreien Arm (95% KI 61-74, p=0·95). Die 3-Jahres-Ereignisfreie-Überlebensraten (EFS) betrugen 92,7% (95% KI: 89,3 %-96,2 %) in der Anthrazyklin-Gruppe versus 93,6% (95% KI: 90,4 %-96,9 %) in der anthrazyklinfreien Gruppe. Die 3-Jahres-Gesamtüberlebensraten (OS) lagen in der Anthrazyklin-Gruppe bei 97,7% (95% KI: 95,7%-99,7%) und in der anthrazyklinfreien Gruppe bei 98,2% (95% KI: 96,4%-100%). Die Ergebnisse waren unabhängig vom Hormonrezeptor- und Lymphknotenstatus. Ein Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) um ≥10% auf <50% trat häufiger bei Patientinnen im anthrazyklinhaltigen Arm auf (17 von 220; 7,7%) im Vergleich zu denen im anthrazyklinfreien Arm (7 von 218; 3,2%; p = 0,04). Zwei Patientinnen im Anthrazyklinarm entwickelten eine akute Leukämie. Auch febrile Neutropenien waren häufiger im anthrazyklinhaltigen Arm, andere Nebenwirkungen (wie Diarrhoe oder periphere Neuropathien) waren vergleichbar zwischen den Armen [1061], [1062], [1063].

Im adjuvanten BCIRG-006 Trial wurden 3222 Patientinnen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs randomisiert und erhielten entweder Doxorubicin/Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel (AC-T) oder Doxorubicin/Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel in Kombination mit 1 Jahr Trastuzumab (AC-T plus Trastuzumab) oder Docetaxel/Carboplatin plus 1 Jahr Trastuzumab (TCH). Die geschätzten 5-Jahres-krankheitsfreien Überlebensraten (DFS) betrugen: 75% bei Patientinnen, die AC-T erhielten, 84% bei Patientinnen mit AC-T plus Trastuzumab und 81% bei Patientinnen mit TCH. Die geschätzten 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten (OS) betrugen: 87% in der AC-T-Gruppe, 92% in der AC-T + Trastuzumab-Gruppe und 91% in der TCH-Gruppe. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit (DFS oder OS) zwischen den beiden Trastuzumab-haltigen Regimen (AC-T + Trastuzumab vs. TCH). Die Rate an Herzinsuffizienz und kardialer Dysfunktion war in der Gruppe AC-T + Trastuzumab signifikant höher als in der TCH-Gruppe ($p < 0,001$). Es wurden acht Fälle von akuter Leukämie berichtet: Sieben in den Gruppen mit Anthrazyklin-basierten Therapien, ein Fall in der TCH-Gruppe, allerdings nach der Gabe eines Anthrazyklins außerhalb der Studie [1064].

4.164	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **B/0**	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.	
Evidenzlevel **2**		
	Starker Konsens	

Hintergrund

Drei Metaanalysen haben eine kürzere Trastuzumabgabe gegenüber der 12-monatigen Trastuzumabapplikation untersucht. In der Metaanalyse von Gulia et al. wurden sechs randomisierte Studien (RCTs) einbezogen mit einer medianen Nicht-Unterlegenheitsgrenze für das krankheitsfreie Überleben (DFS) von 1,3 (Spanne: 1,15–1,53). Unter Verwendung veröffentlichter Studienergebnisse aus diesen RCTs mit insgesamt 11.603 Patienten, 1.760 DFS-Ereignissen und 930 Todesfällen betrug die HR für DFS 1,15 (95% CI: 1,04–1,26; einseitiges p für Nicht-Unterlegenheit = 0,002) und demnach war die kürzere Therapiedauer nicht unterlegen. Die HR für das OS lag bei 1,17 (95% CI: 1,03–1,33). Zudem war das Risiko für eine kongestive Herzinsuffizienz bei kürzerer Trastuzumab-Behandlungsdauer signifikant geringer (relatives Risiko: 0,53; 95% CI: 0,38–0,74).

Die Metaanalyse von Cheng et al. betrachtet dieselben sechs RCTs und kommt zu vergleichbaren HRs für DFS (HR = 1,13; 95% CI: 1,03–1,25; p = 0,01) und OS (HR = 1,16; 95% CI: 1,01–1,32; p = 0,03). Es wird in dieser Arbeit keine Nicht-Unterlegenheitsgrenze angegeben. Damit waren bei der konventionellen einjährigen Trastuzumab-Behandlung die Ergebnisse signifikant besser im Vergleich zu kürzeren Therapie-Dauern. Auch in dieser Metaanalyse hatten Patientinnen mit kürzerer Behandlungsdauer signifikant weniger kardiale Ereignisse (OR = 0,52; 95% CI: 0,43–0,62; p < 0,00001).

Die dritte Metaanalyse von Wang et al. umfasste nur die drei RCTs, die 6 Monate versus 12 Monate Trastuzumab verglichen (3974 Patienten in der 6-Monats-Gruppe und 3976 in der 12-Monats-Gruppe). Die Hazard Ratio (HR) für das DFS betrug 1,18 (95% CI: 0,97–1,44; p = 0,09), wobei die Nicht-Unterlegenheitsgrenze innerhalb des 95 %-Konfidenzintervalls lag. Die HR für das OS betrug 1,14 (95% CI: 0,98–1,32; p = 0,08), wobei hier die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls die festgelegte Nicht-Unterlegenheitsgrenze nicht überschritt.

Alle drei Metaanalysen belegen, dass 12 Monate Trastuzumab die Standardtherapie für Patientinnen mit frühem HER2-positivem Brustkrebs bleibt. Allerdings kann eine 6-monatige Trastuzumabtherapie im Falle von niedrigem Risiko oder kardialen Komorbiditäten erwogen werden.

4.165	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **2**	[1065]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In der KATHERINE-Studie wurden Patientinnen mit HER2-positivem frühen Brustkrebs, die nach neoadjuvanter taxan-basierter Chemotherapie sowie Trastuzumab noch residuellen Tumor in Brust und/oder Axilla hatten, randomisiert zu T-DM1 oder Trastuzumab für 14 Zyklen. Bereits die primäre Analyse zeigte, dass das Risiko für Rezidiv oder Tod im T-DM1 (Trastuzumab Emtansin) -Arm um 50% geringer war als mit Trastuzumab allein.

Die finale Analyse des invasiven krankheitsfreien Überlebens (iDFS) sowie die zweite Zwischenanalyse des Gesamtüberlebens (OS) zeigt mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,4 Jahren eine anhaltende Verbesserung des iDFS im T-DM1-Arm im Vergleich zu Trastuzumab (HR: 0,54; 95% KI: 0,44–0,66). Das 7-Jahres-DFS lag bei 80,8% unter T-DM1 und bei 67,1% unter Trastuzumab, was einem Unterschied von 13,7 Prozentpunkten entspricht. T-DM1 führte außerdem zu einem signifikant geringeren Sterberisiko im Vergleich zu Trastuzumab (HR: 0,66; 95% KI: 0,51–0,87; P = 0,003). Das 7-Jahres-Gesamtüberleben betrug 89,1% mit T-DM1 und 84,4% mit Trastuzumab, was einem absoluten Unterschied von 4,7 Prozentpunkten entspricht. Nebenwirkungen des Grades 3 oder höher traten häufiger unter T-DM1-Therapie auf: bei 26,1% der Patienten in der T-DM1-Gruppe und bei 15,7% der Patienten in der Trastuzumab-Gruppe. Die Analyse der Nebenwirkungen, die in der Nachbehandlungsphase auftraten, zeigte jedoch, dass kardiale und andere toxische Effekte in beiden Gruppen selten auftraten [923], [1065].

4.166	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **0**	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-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.	
Evidenzlevel **⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊖⊖**	⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊖⊖: siehe Evidenzbericht oder das zusammenfassende Evidenzkurzprofil zu Neratinib [1031]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In der ExteNET-Studie wurden 2840 Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom nach neo/adjuvanter Chemo- und Trastuzumabtherapie aufgenommen und zu 1 Jahr Neratinib oder Placebo randomisiert. Nach einer 5-jährigen Nachbeobachtungszeit zeigte die einjährige erweiterte adjuvante Therapie mit Neratinib eine signifikante Reduktion der Rate klinisch relevanter Brustkrebsrezidive. Das 5-Jahres iDFS lag in der Neratinib-Gruppe bei 90,2% (95% KI 88,3-91,8) vs. 87,7% (KI 85,7-89,4) in der Placebo-Gruppe. Das Gesamtüberleben in der erweiterten adjuvanten Therapie war nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,1 Jahren nicht signifikant verschieden zwischen Neratinib und Placebo (für Neratinib: 90,1% (95% KI 88,3–91,6) und für Placebo: 90,2 % (95 % CI 88,4–91,7)). Im Neratinib-Arm traten deutlich mehr Nebenwirkungen auf, insbesondere Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen [1066], [1067]. Bei Patientinnen, die adjuvant 12 Monate Trastuzumab/Pertuzumab oder T-DM1 erhalten haben, ist der Benefit einer (postneo-) adjuvanten Therapie mit Neratinib unklar.

4.167	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

4.8.5 Knochengerichtete Therapie

Bei Brustkrebserkrankungen können Interaktionen zwischen dem Knochen und dessen Stoffwechsel auf der einen und den Tumorzellen auf der anderen Seite beobachtet werden. Diese Effekte können direkt durch die Mammakarzinomzellen oder indirekt über die systemischen Therapeutika erzielt werden.

Eine knochengerichtete Therapie (bone targeted treatment) spielt beim Mammakarzinom in mehrerer Hinsicht eine wichtige Rolle:

- Therapie und Prävention des Krebstherapie-induzierten Knochendichte und Strukturverlustes (Cancer treatment induced bone loss) mit dem Ziel einer Verringerung osteoporosetypischer Frakturen.
- Adjuvante Therapie des primären Mammakarzinoms zur Verbesserung des knochenmetastasenfreien und des Gesamtüberlebens.
- Präventive Therapie der knochenbezogenen Ereignisse (skeletal related events (SRE)) beim ossär metastasierten Brustkrebs.

Knochengerichtete Medikamente (bone modifying agents), die beim Mammakarzinom eingesetzt werden, sind Bisphosphonate und der Antikörper Denosumab, der gegen den Liganden des Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B (RANK-Ligand) gerichtet ist. Orale Bisphosphonate sind teilweise zur Osteoporosebehandlung zugelassen. Teriparatid ist bei Zustand nach Radiatio kontraindiziert und Osteoanabolika allgemein sollten bei erhöhtem Risiko für Knochenmetastasen kritisch beurteilt werden.

Therapie und Prävention des Krebstherapie-induzierten Knochenverlusts (Cancer treatment induced bone loss)

Bei malignen Erkrankungen ist das Risiko eines Verlusts der Knochendichte, der Zerstörung der Knochenstruktur und somit einer therapieassoziierten Osteoporose mit einem konsekutiv erhöhten Frakturisiko signifikant erhöht [1068], [1069]. Neben der häufig festzustellenden Immobilisation und der Veränderung der Lebensweise (z.B. Absetzen einer Östrogentherapie) sind vor allem die medikamentösen Therapien ausschlaggebend für die ossären Veränderungen. Supportive Therapien (z.B. Cortison-Präparate) können ebenso den Knochen schädigen wie zytotoxische oder endokrine Medikamente. Insbesondere die hohen Heilungsraten bei zahlreichen soliden Tumoren und insbesondere dem Mammakarzinom lassen das Problem immer mehr in den Vordergrund treten.

Bei prämenopausalen Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs führen eine Suppression der ovariellen Funktion (Ovarian Function Suppression, z.B. durch GnRH-Analoga) alleine sowie in Kombination mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer sowie die Therapie mit Tamoxifen alleine zu einem Verlust der Knochendichte und zu einer erhöhten Inzidenz der Osteoporose gegenüber einem gesunden Kontrollkollektiv [1070], [1071], [1072]. Die Kombination aus ovarieller Suppression verbunden mit einem Aromatasehemmer führt zum stärksten Abfall der Knochendichte [1070].

Bei postmenopausalen Frauen führt eine Therapie mit Aromatasehemmern ebenfalls zu einem Verlust der Knochendichte und einer erhöhten Frakturinzidenz gegenüber denjenigen Frauen, die mit Tamoxifen behandelt werden [1073], [1074], [1075], [1076].

Die Metaanalyse von Tseng et al. 2018 [1077] beschreibt unter Aromataseinhibotoren (AI) eine odds ratio von 1,35 (95 % Konfidenzintervall 1,21-1,51) für alle Frakturen, was einer NNH hinsichtlich Frakturen von 72 entsprach, bzw. im Vergleich zu Tamoxifen mit einem RR von 1,17 (95 % Konfidenzintervall 1,07-1,28) erhöht lag. In einer Metaanalyse von Goldvaser et al. [1078] zeigte sich eine ähnliche Risikosteigerung für Frakturen unter AI von 1,34 (95 % Konfidenzintervall 1,16-1,55). Nach Absetzen wurde kein erhöhtes Risiko mehr beobachtet [1077], wobei in den Analysen der

Einsatz von Antiresoptiva nicht berücksichtig wurde. Die Metaanalyse von Quian [1030] beziffert das relative Risiko für alle Frakturen bei verlängerter Behandlung auf 1,59. Hier sollte entsprechend der aktuellen DVO S-III Leitlinien (2023) möglichst vor der Einleitung einer Therapie mit Aromatasehemmern eine Knochendichtemessung durchgeführt werden (http://www.dv-osteologie.org) [1079].

Auch Chemotherapien können zu einem relevanten Knochendichteverlust führen [1080], [1081].

Eine Indikation zur Prävention osteoporosetypischer Frakturen sollte entsprechend dem geschätzten Risiko für solche Frakturen innerhalb der nächsten 3 Jahre gestellt werden. Dieses lässt sich anhand des in der S-III Leitlinie 2023 des Dachverband der deutschsprachigen wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaft e.V., (http://www.dv-osteologie.org) [1079] beschriebenen Risikomodells einschätzen. Dort sind auch die empfohlenen Therapieschwellen angegeben.

Knochengerichtete Therapie

4.168	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Patientinnen mit einem erhöhten Anamnese- oder Krebstherapie-basierten 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.	
	Starker Konsens	

4.169	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Zur Vermeidung von Krebstherapie-induzierten osteoporose-assoziierten Frakturen sollte eine präventive Behandlung in Abhängigkeit der individuellen Risikokonstellation (http://www.dv-osteologie.org) durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

4.170	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **2**	[1070], [1073], [1075], [1082]	
	Konsens	

Hintergrund

Eine präventive Behandlung des Krebstherapieassoziierten Knochenverlusts und des damit verbundenen Frakturrisikos unterscheidet sich kaum gegenüber der Therapie der nicht krebstherapie-assoziierten Osteoporose. Folgende allgemeine Empfehlungen können betroffenen Patientinnen gegeben werden:

- Vermeidung von Untergewicht
- Vermeidung von Noxen (z.B. Nikotin(ab)usus)
- Vermeidung von Cortisonpräparaten sowie den Knochenstoffwechsel negativ beeinflussende medikamentöse Therapien soweit möglich
- Vermeidung eines Vitamin-D-Mangels sowie einer verminderten, täglichen Calciumaufnahme sowie Mangelernährung
- Vermeidung der Immobilisation bzw. Erhöhung der körperlichen Aktivität soweit möglich

Das Risiko für osteoporoseassoziierte Frakturen kann anhand von Alter und Geschlecht, der mittels DXA gemessenen Knochendichte und spezifischen Risikofaktoren ermittelt werden. Wegen besserer Anwendbarkeit auf den Kontext in deutschsprachigen Ländern und besserer Granularität empfiehlt die DVO-Leitlinie die Anwendung des dort neu etablierten Modells. Dafür liegt bisher allerdings nur eine Papierversion vor. Die Freigabe eines validierten Rechners wird angestrebt. In das Risikomodell geht der T-Wert gemessen an total hip (es zählt der niedrigere Wert aus beiden Seiten) sowie eine mehr als 30 Items umfassende Liste von Risikofaktoren ein, von denen dann aber nur die beiden stärksten zu berücksichtigen sind. Darüber hinaus sollen weitere Risikomarker beachtet werden, die in der Leitlinie benannt sind. Dazu zählen auch vorzeitige Menopause sowie eine antihormonelle Therapie. Eine spezifische frakturrisikosenkende (in diesem Fall antiresorptive) Therapie wird ab einen so kalkulierten Risiko für typische ostoporotische Frakturen (proximale Hüft- und klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen) von mindestens 5% bezogen auf die nächsten 3 Jahre dringend empfohlen. Außerdem gibt es eine schwächere Empfehlung für den Bereich ab 3%/3 Jahre, sofern Risikofaktoren vorliegen oder das Frakturrisiko im 1. Jahr besonders hoch ist (imminentes Risiko).

Das Intervall für eine wiederholte Knochendichtemessung soll laut DVO-Leitlinie ohne spezifische Osteoporose-Therapie entsprechend der Höhe des zuvor ermittelten Risikos sowie Hinzukommen weiterer Risikofaktoren bestimmt werden (Details siehe

dort). Unter spezifischer Therapie solten entsprechende Kontrollen durchgeführt werden.

4.171	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	Eine Hormontherapie mit Östrogenen soll bei Brustkrebspatientinnen zur Prävention der Krebstherapie-assoziierten Osteoporose nicht eingesetzt werden, insbesondere bei Hormonrezeptor-positiver Erkrankung.	
Evidenzlevel **1**	[1083]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Systemisch wirkende Östrogene sind bei Frauen mit und nach Hormonrezeptor positiven Mammakarzinom kontraindiziert, auch wenn ältere reine Beobachtungsstudien einen solchen Zusammenhang nicht eindeutig nachweisen konnten [1084].

4.172	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
ST	Bei Patientinnen mit endokriner Therapie, die einen therapieassoziierten Knochenmasseverlust hervorruft, sollte eine Therapie mit Denosumab oder Bisphosphonaten zur Risikoreduzierung von Frakturen durchgeführt werden.	
Evidenzlevel **1**	[1085], [1086]	
	Konsens	

4.173	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Beendigung der endokrinen Therapie soll auch die Indikation für eine begleitende osteoprotektive Therapie überprüft werden.	
	Starker Konsens	

Therapie der Krebstherapie-induzierten Osteoporose

4.174	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Wenn eine Fraktur ohne adäquates Trauma auftritt, soll eine Knochenmetastase ausgeschlossen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei der Vorgeschichte eines Mammakarzinoms muss zunächst an eine Knochenmetastase als Auslöser einer Fraktur ohne adäquates Trauma gedacht werden. Nach Ausschluss der Knochenmetastase sollte eine adäquate Basisdiagnostik und Therapie der dann in der Regel vorliegenden manifesten Osteoporose gemäß der DVO-Leitlinie Osteoporose erfolgen.

Adjuvante Therapie zur Verbesserung des knochenmetastasenfreien und Gesamtüberlebens

Gemäß der „Seed and soil"-Theorie metastasieren insbesondere luminale Mammakarzinomzellen bevorzugt in den Knochen und lassen sich dort als disseminierte Tumorzellen nachweisen [1087], [1088], [1089]. Bisphosphonate und ggf. auch Denosumab scheinen einen therapeutischen Effekt bezüglich der Persistenz dieser Zellen und damit der Inzidenz von sekundären Knochenmetastasen zu haben [1090], [1091].

Vier Metaanalysen untersuchten Studien zum adjuvanten Einsatz verschiedener Bisphosphonate. In einer aktuellen gepoolten meta-analysis von Wang S-F et al. (2013) führte bei Frauen mit Mammakarzinom unter endokriner Therapie der adjuvante Einsatz einer Therapie mit Bisphosphonaten und Denosumab mit zu einer signifikanten Reduktion des disease recurrence (RR 0.78, 95% CI 0.67-0.90) sowie des locoregional recurrence (RR 0.69, 95% CI 0.49-0.95) [1092]. Von Coleman et al wurde eine Verringerung von Knochenmetastasen und Verbesserung des brustkrebsspezifischen Überlebens (letzteres lediglich bei Frauen, die zu Therapiebeginn postmenopausal waren bzw. prämenopausal unter eine GnRH Therapie +/- Tamoxifen bzw. AI) ohne Verbesserung der Gesamtmortalität nachgewiesen [1093].

Eine aktuelle Metaanalyse prospektiver epidemiologischer Studien von Liu et al. unter Einschluss von 81.508 Patientinnen aus 23 Studien ergab eine signifikante Erniedrigung der knochenmetastasenfreie Überleben von 29% und das Gesamtüberleben von 28% wobei dieser Effect auch nach Abschluss der Behandlung noch für mindestens 1-2 Jahre anhielt [1094]. Für prämenopausale Patientinnen (ohne Ovarsuppression mittels GnRH-Analoga) konnte in den Metaanalysen kein signifikanter Vorteil bezüglich des krankheitsfreien, knochenmetastasenfreien und des Gesamtüberlebens festgestellt werden. Hierbei zeigte sich in einer Auswertung des sekundären Endpunkts bei einer Subpopulation von prämenopausalen Patientinnen (weitestgehend ohne Ovarsuppression) trotz höherer Therapiedichte zu Beginn der Behandlung kein Effekt auf die Prognose (AZURE-Studie [1082]).

Bisher wurde jedoch kein Bisphosphonat für die Indikation zur adjuvanten Therapie in der Europäischen Union zugelassen, sodass eine Behandlung nur außerhalb des

Zulassungsstatus (off-label use) aber auf Kosten der GKV (siehe GBA Beschluss Banz AT 16.07.2024) vom durchgeführt werden kann.

4.175	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei postmenopausalen Patientinnen unter Aromatase-Inhibitor Therapie sowie bei prämenopausalen Patientinnen unter Ovarsupression sollte zur Verlängerung des knochenmetastasefreien Überlebens eine adjuvante Bisphosphonattherapie durchgeführt werden. * *off-label use, siehe Hintergrundtext	
Evidenzlevel **2**	[1095], [1093], [1096]	
	Starker Konsens	

Eine präventive Wirkung von Denosumab gegen das Auftreten von Knochenmetastasen und der Verlängerung des Gesamtüberlebens konnte bisher nicht eindeutig gezeigt werden. Prospektive Studien mit dieser Fragestellung ergeben aktuell ein unklares Bild [1085], [1096].

Bisphosphonate mit Nachweis eines adjuvanten therapeutischen Nutzens (gemäß Metaanalyse von Coleman [1097]):

- Alendronat p.o. 70 mg/w
- Clodronat p.o. 1600 mg/d
- Clodronat p.o. 1040 mg/d
- Ibandronat p.o. 50 mg/d
- Pamidronat p.o. (in oraler Form in D nicht verfügbar)
- Risedronat p.o. 35 mg/w
- Zoledronat i.v. 4 mg/6 m

Knochengerichtete Therapie bei Patientinnen mit Knochenmetastasen

Beim Mammakarzinom werden am häufigsten Metastasen in den knochenmarkführenden Knochen festgestellt. Vor allem die luminalen Tumoren zeigen eine Affinität zum Skelettsystem. Die häufigsten Komplikationen bei Knochenmetastasen sind Schmerzen, pathologische Frakturen, Wirbelkompressionssyndrome und Hyperkalzämien [1097]. Treten die oben genannten Symptome (bis auf den Schmerz) ein, ist die Morbidität deutlich erhöht. Um diese schwerwiegenden Komplikationen zu verhindern, können unterschiedliche Maßnahmen eingeleitet werden.

In der interdisziplinären AWMF-S3-Querschnittleitlinie 032-054OL „Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen“ (Version 2.01, 2024) werden die Diagnostik und Therapie der Knochenmetastasen ausführlich besprochen.

Osteoprotektive Therapie

Hintergrund

Zur Begründung dieser Empfehlung siehe S3-Leitlinie "Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen".

Durch die Therapie mit Bisophosphonaten/RANK-Ligand Antikörpern bei ossären Manifestationen kann das Auftreten von skelettbezogenen Ereignissen (SREs) verzögert oder verhindert werden [1098], [1099]. Zur Prävention von Komplikationen bei ossären Manifestationen sollte daher eine osteoprotektive Therapie mit Bisphosphonaten/Denosumab erfolgen. Bei Patientinnen mit ossären Metastasen bei Mammakarzinom und Zustand nach einjähriger Zoledronattherapie in 4-wöchentlichen Abständen soll die anschließende Gabe von Zoledronat alle 12 Wochen erfolgen [1100].

Bei Patientinnen mit ossären Metastasen bei Mammakarzinom führt die Gabe von Denosumab gegenüber Zoledronat zu einer zahlenmäßig geringen, statistisch signifikanten Reduktion der SREs [1101]. Bei anderen Outcomeparametern (wie z.B. Schmerz, QoL, Rückenmarkkompression, Mortalität, AE Kieferosteonekrose) besteht keine Evidenz für einen Unterschied. Daten zum Vergleich von Denosumab gegenüber den anderen Bisphosphonaten liegen nicht vor. Zur Prävention von Kieferosteonekrosen sollen vor der Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab eine zahnärztliche Untersuchung und die ggf. erforderliche zahnärztliche Sanierung sowie eine Unterweisung und Motivation der Patientin zu überdurchschnittlicher (sorgfältig und regelmäßig) Mundhygiene stattfinden. Daneben sollten im Verlauf regelmäßige risikoadaptierte zahnärztliche Untersuchungen erfolgen [1102].

Verträglichkeit der Bisphosphonate

Mögliche Nebenwirkungen der Bisphosphonate sind:

Bei der intravenösen Gabe

- grippeähnliche Symptome („Flu like symptoms“) besonders bei der ersten i. v.-Gaben
- Verschlechterung der Nierenfunktion besonders bei bereits vor Therapiebeginn eingeschränkter Nierenfunktion bis zur Ausbildung eines Nierenversagens

Bei der peroralen Gabe

- gastrointestinale Beschwerden (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe).

Die Rate an Kieferknochennekrosen durch die Bisphosphonate und Denosumab war in den Studien zum adjuvanten Einsatz nicht erhöht [1073], [1103], [1104]. Nur in der AZURE-Studie, welche in den ersten 30 Monaten der Behandlung eine höhere Dosisdichte aufweist (siehe oben), wurden vermehrt Kieferknochennekrosen beschrieben [1082].

4.176	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Vor Beginn einer adjuvanten osteoprotektiven Therapie soll eine Vorstellung bei einem Zahnarzt erfolgen. Ansonsten gelten die Empfehlungen der S3-Leitlinie zur "Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen".	
	Starker Konsens	

5 Das rezidivierte oder metastasierte Mammakarzinom

5.1 Das lokale/lokoregionale Rezidiv

5.1.1 Definition und Prognose

Als lokale, regionäre und lokoregionäre Rezidive (Lokalrezidive) werden das Wiederauftreten des Mammakarzinoms in der ipsilateralen Brust, an der ipsilateralen Thoraxwand inklusive der darüberliegenden Haut (lokal), der regionären Lymphknoten der Axilla, der Supra- und Infraklavikularregion und entlang der Mammaria-interna-Gefäße und der Kombination aus beiden Lokalisationen (lokoregionär) bezeichnet.
Das Lokalrezidiv kann isoliert oder in Kombination mit Fernmetastasen in anderen Organsystemen vorliegen.

Die Früherkennung dieser Lokalrezidive in einem Stadium der möglichen Resektion im Gesunden hat einen positiven Einfluss auf das Überleben. Damit ist die regelmäßige Überprüfung der lokalen und axillären Tumorfreiheit eine bedeutsame Aufgabe der Nachsorge.

Lokalrezidive nach brusterhaltender Operation und Bestrahlung (BET) treten mit einer Häufigkeit von 5–10% (nach 10 Jahren) auf. Rezidive an der Thoraxwand nach Mastektomie werden in 4 (2–20)% und Rezidive in der Axilla in 1 (0,1–8)% beobachtet.

Der Verlauf und das biologische Verhalten des In-Brust-Rezidivs nach BET und des Lokalrezidivs nach Mastektomie unterscheiden sich nicht wesentlich Für beide Konstellationen finden sich die gleichen prognostischen Faktoren für den klinischen Verlauf. Beim Auftreten eines lokalen Rezidivs gelten die primären Prognosefaktoren weiter, Unterschiede bestehen zwischen „frühen“ (< 2 Jahre) und „späten“ (> 2 Jahre) Lokalrezidiven. Die „frühen“ Rezidive haben eine höhere Zweitrezidiv- und Fernmetastasierungsrate [1105], [1106], [1107], [1108], [1109].

Ein Lokalrezidiv (lokal, regionär, lokoregionär) wird zunächst lokal therapiert. Bei operablen Fällen ist eine komplette Exzision des Rezidivtumors anzustreben. Eine postoperative Radiotherapie nach Exstirpation kann die lokale Tumorkontrolle verbessern [1110]. Wird hiermit eine lokale Tumorkontrolle bewirkt, ist ein Langzeit-Überleben bzw. die Kuration möglich [1111].

Aufgrund des hohen Risikos für eine nachfolgende systemische Progression kann neben der lokalen Therapie des Rezidivs (Operation und/oder Radiotherapie) eine systemische Therapie zusätzlich erwogen werden [1106]. Der Effekt einer systemischen Chemotherapie ist hierbei allerdings bisher nicht durch prospektive randomisierte Studien belegt [1106].

Prognostische Faktoren für den Krankheitsverlauf (Re-Rezidiv) nach Auftreten eines lokalen/lokoregionalen Rezidivs nach Mastektomie oder BET:

- Resektionsstatus des Lokalrezidivs (R0, R1, R2)
- Multikokalität
- Tumorgröße des Lokalrezidivs
- Lokalisation (Narben vs. Narben-fern)

- Fokalität
- Grading
- Hormonrezeptorstatus und der HER2-Status
- Länge des krankheitsfreien Intervalls
- primärer Lymphknotenstatus
- Vortherapie (Verzicht auf Radiotherapie beim ersten Rezidiv; unzureichende Systemtherapie beim ersten Rezidiv)

Bei Inoperabilität ist je nach strahlentherapeutischer Vortherapie die Radiotherapie das Therapieverfahren der Wahl [1110]. Zudem erfolgt bei inoperablem Rezidiv die medikamentöse Therapie analog zur metastasierten Situation.

5.1.2 Diagnostik des lokalen/lokoregionalen Rezidivs

5.1	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **B**	Weitere diagnostische Methoden neben denen im Rahmen der Nachsorge empfohlenen sollten bei asymptomatischen Patientinnen nicht durchgeführt werden.	
Evidenzlevel **5**	[20], [943]	
	Starker Konsens	

5.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	Für die bildgebende Abklärung bei Verdacht auf ein lokales/lokoregionäres Rezidiv sollen - wie auch in der Diagnostik des primären Mammakarzinoms - die Mammographie und der Brustultraschall eingesetzt werden.	
Evidenzlevel **2**	[1112], [1113]	
	Starker Konsens	

5.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **B**	Die Brust-MRT sollte eingesetzt werden, wenn mit anderen Methoden im Hinblick auf die Risikosituation der Frau keine ausreichend sichere diagnostische Aussage getroffen werden kann.	
Evidenzlevel **2**	[253], [1114], [1115]	
	Starker Konsens	

5.4	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2025
EK	Für die histologische Abklärung eines lokoregionären Rezidivs gelten die gleichen Vorgehensweisen wie im Kapitel 4.1.	
	Starker Konsens	

5.5	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	Staginguntersuchungen sollen bei allen PatientInnen mit einem lokoregionären Rezidiv durchgeführt werden. Für die Wahl der bildgebenden Verfahren s. Kapitel 4.1.	
Evidenzlevel **2**	[260], [1112], [310]	
	Starker Konsens	

5.6	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	Ein PET-CT sollte nur eingesetzt werden, wenn mit anderen Methoden bei symptomatischen Patientinnen der dringende Verdacht auf eine Fernmetastasierung vorliegt und diese Metastasierung nicht sicher nachgewiesen oder ausgeschlossen werden kann.	
Evidenzlevel **2**	[260], [310]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Ziele der Nachsorge sind im Kapitel 6 genannt. Dazu gehört die Diagnostik des kurablem Lokalrezidive und lokoregionären Rezidivs.

Da es unterschiedliche Definitionen zum Rezidiv gab, wurde eine internationale Konsensusgruppe gebildet, die die unterschiedlichen Lokalisationen des Rezidivs definiert hat [1116]:

Lokalrezidiv: Jedes epitheliale invasive wiederaufgetretene Mammakarzinom und jedes DCIS in der ipsilateralen Brust oder in der Haut oder dem subkutanen Gewebe im ipsilateralen Thorax

Regionales Rezidiv: Auftreten des Rezidivs in den ipsilateralen Lymphknoten der Axilla und um die Klavikula

Das lokoregionäre Rezidiv fasst das Lokalrezidiv und das regionale Rezidiv zusammen.

In Deutschland werden entsprechend der vorangegangenen S3-Leitlinien zur Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms folgende Konstellationen als lokale bzw. lokoregionale Rezidive bezeichnet:

Das Wiederauftreten des Mammakarzinoms in der ipsilateralen Brust, an der ipsilateralen Thoraxwand inklusive der darüberliegenden Haut, der regionalen Lymphknoten der Axilla, der Supra- und Infraklavikularregion und/oder entlang der Mammaria-interna-Gefäße.

Beim lokalen und beim lokoregionären Rezidiv ohne Fernmetastasierung besteht in der Regel ein kurativ Therapieziel. Faktoren für eine gute Prognose der Patientinnen bzw. Patienten mit einem lokalen und lokoregionären Rezidiv sind das Alter unter 70 Jahre, ein möglichst kleiner Befund bei Diagnose des Rezidivs, ein längeres erkrankungsfreies Intervall (> 2-3 Jahre) und die vollständige Entfernung des Rezidives [1117], [1118], [1119].

Deshalb ist eine frühe Erkennung dieser Rezidive wichtig. Patientinnen und Patienten in der Nachsorge nach abgeschlossener lokoregionaler Primärtherapie werden deshalb regelmäßige Untersuchungen zur möglichst frühzeitigen Detektion eines

intramammären bzw. lokoregionalen Rezidivs angeboten. Zugleich müssen die Patientin bzw. Patienten über die typischen klinischen Zeichen eines lokalen und lokoregionären Rezidivs aufgeklärt werden [260], [20], [943].

Nach einer Mastektomie soll mindestens jährlich eine klinische und sonographische Untersuchung zur Überwachung der ipsilateralen Thoraxwand und der regionalen Lymphknotenstationen erfolgen. Für die gesunde kontralaterale Brust soll jährlich zusätzliche eine Mammographie angeboten werden.

Nach brusterhaltender Therapie wird zusätzlich zur klinischen Untersuchung die regelmäßige Durchführung einer Mammographie mit ergänzender Mammasonographie empfohlen [260], [1112], [1120], [1121].

Die apparative Diagnostik (Mammographie, Sonographie) zur Beurteilung der ipsilateralen und kontralateralen Brust/Thoraxwand und Axilla sollte in den ersten fünf Jahren mindestens einmal pro Jahr und folgend bis zum 10. Jahr jährlich erfolgen.

Obwohl grundsätzlich eine Stratifizierung der Nachsorge bezüglich der eingesetzten bildgebenden Verfahren und der Untersuchungsfrequenz nach individueller Risikokonstellation sinnvoll erscheint, liegen hierzu in der Literatur keine ausreichenden Daten vor [1122]. Empfehlungen zur Indikation und Durchführung der verschiedenen diagnostischen und interventionellen Verfahren für die Primärdiagnostik des Mammakarzinoms (siehe Kapitel 4.1) lassen sich weitgehend auf die Nachsorgesituation übertragen. Unterschiede bestehen jedoch dadurch, dass Veränderungen der Brust nach Operation und Strahlentherapie zu einer eingeschränkten Beurteilbarkeit in der Mammographie und Sonographie führen können. Ist bei Verdacht auf ein Rezidiv nach BET in der Mammographie und Sonographie die Differenzierung zwischen einer narbigen und einer karzinomatösen Läsion nicht zu treffen, sollte eine kernspintomographische Untersuchung (MRT) der Mamma durchgeführt werden. Auf einen ausreichenden zeitlichen Abstand zur Operation sollte geachtet werden. Wie bei der Primärdiagnostik eines Mammakarzinoms sollte vor Festlegung der Therapie auch beim Rezidiv die histologische Sicherung – sofern technisch durchführbar mittels perkutaner minimalinvasiver Biopsieverfahren – immer angestrebt werden.

Ist das Rezidiv histologisch gesichert, sollten eine Mammographie und Sonographie auch der kontralateralen Mamma sowie ein Re-Staging durchgeführt werden [260], [1112]. Dieses Re-Staging umfasst eine kontrastmittelverstärkte Computertomographie von Thorax und Abdomen [310] und kann durch ein PET-CT ergänzt werden, wenn der Verdacht auf eine Fernmetastasierung mit anderen diagnostischen Methoden nicht bestätigt oder widerlegt werden kann [310]. Diese Durchführung des Re-Staging ist dadurch begründet, dass vor Therapiebeginn beurteilt werden muss, ob ein kurativ oder ein palliativ Therapieziel besteht [1123], [1124], da sich hier die therapeutischen Ansätze deutlich unterscheiden, und ein Rezidiv aufgrund der relativen schlechten Prognose (21-65% 5-Jahres-Überlebensrate) immer eine Hoch-Risiko-Situation darstellt.

5.1.3 Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs

5.1.3.1 Lokales (intramammäres) Rezidiv

5.7	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	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. Bei einem lokal-fortgeschritten und inoperablem HER2-negativen Rezidiv sollte zudem die diagnostische *BRCA*-Keimbahntestung zur Therapieplanung durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

5.8	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

5.9	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **0**	Bei günstiger Ausgangssituation, z. B. DCIS oder invasives Karzinom mit langem rezidivfreiem Intervall und fehlendem Hautbefall, kann nach sorgfältiger Aufklärung erneut brusterhaltend operiert werden.	
Evidenzlevel **4**	[1125], [1126], [1127], [1128], [1129]	
	Starker Konsens	

5.10	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

5.11	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei brusterhaltender Operation soll die Patientin auf ein erhöhtes Risiko für ein erneutes intramammäres Rezidiv hingewiesen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Therapie von intramammären Lokalrezidiven besteht, falls möglich, in der operativen Intervention mit dem Ziel der R0-Resektion. Die höchste Tumorkontrolle wird hierbei durch die Mastektomie erzielt [1130].

Wird erneut organerhaltend operiert, besteht ein erhöhtes Risiko für ein erneutes intramammäres Rezidiv. Ein erneutes brusterhaltendes Vorgehen kann bei günstiger Ausgangsposition – DCIS oder invasives Karzinom mit langem rezidivfreien Intervall oder bei fehlendem Hautbefall bzw. großem Abstand zur primären Tumorlokalisation – erfolgen [1131]. Die höchste lokale Kontrolle wird erzielt, wenn das krankheitsfreie Intervall über 5 Jahre beträgt und bei der erneuten brusterhaltenden Operation eindeutig negative Resektionsränder vorliegen [1127], [1132]. Im Falle der erneuten brusterhaltenden Operation sollten distante Lappenplastiken, wie z. B. M.-latissimus-dorsi-Flap, zurückhaltend und nach ausführlicher Aufklärung eingesetzt werden, da ein Überlebensnachteil nicht ausgeschlossen werden kann und reduzierte kosmetische Resultate erzielt werden. Bei einer notwendigen Systemtherapie sollte diese nicht durch Komplikationen einer onkoplatsichen Operation verzögert werden. Bei klinisch unauffälliger Axilla ist eine erneute axilläre Intervention (dazu zählt auch die SNB) unabhängig von der vorherigen axillären Intervention (axilläre Lymphonodektomie, SNB oder TAD) nicht empfohlen. Falls im Rahmen der Primärtherapie keine Bestrahlung erfolgt ist, sollte eine postoperative Bestrahlung der Brust angeschlossen werden. Nach erfolgter Strahlentherapie bei initialem brusterhaltendem Vorgehen können in der Rezidivsituation bei erneuter lokaler Exzision ggf. eine wiederholte externe Bestrahlung oder Brachytherapie zur Rezidivreduktion und Vermeidung der Mastektomie in Erwägung gezogen werden [1125], [1133], [1134], [1135].

Das Überleben nach einem lokalen oder lokoregionalen Rückfall variiert erheblich. Nachgewiesene unabhängige und signifikante Prognosefaktoren für das Überleben mit oder ohne zusätzliche medikamentöse Therapie sind das krankheitsfreie Intervall und die Lokalisation als auch Tumorgröße des Rezidivs, Multifokalität sowie das Ausgangstumorstadium und der Zeitraum zur Metastasierung [1136], [1137], [1138],

[1139], [1140], [1141], [1142]. Weitere prognostische Faktoren sind Grading, Resektabilität (R0 versus R1 versus R2), Hormonrezeptorstatus und HER2-Status des Rezidivtumors [1136], [1141], [1143], sowie der Verzicht auf die Radiotherapie bei entsprechender Indikation und eine unzureichende Systemtherapie.

Patientinnen sollten über die Möglichkeit eines erneuten brusterhaltenden Vorgehens bei entsprechenden Ausgangsbedingungen informiert und aufgeklärt werden. Dabei weist ein lokales Rezidivgeschehen auf die Biologie der Erkrankung hin und die Vermeidung der Salvage-Mastektomie muss damit nicht zwingend mit einer Verschlechterung des Gesamtüberlebens einhergehen.

5.1.3.2 Lokalrezidiv nach Mastektomie

5.12	Konsensbasierte Empfehlung	2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Inzidenz von lokalen/lokoregionalen Rezidiven nach Mastektomie in Abhängigkeit von der Tumorbiologie und der Nachbeobachtungszeit beträgt 9–20% [1144], [1145]. Unter diesen ist bei etwa einem Drittel der Rückfall lokoregional begrenzt und – in absteigender Häufigkeit – an der Thoraxwand, in der Supraklavikularregion, in der Axilla sowie in 10–30% multilokal manifestiert [1109], [1138], [1146], [1147].

Die komplette Exzision des Tumors/der Tumore ist anzustreben. Kleine Narbenrezidive können durch weite Exzision im Gesunden, größere Thoraxwandrezidive durch Brustwandresektionen behandelt werden. Bei größeren Brustwandexzisionen können Defektdeckungen notwendig werden. Ggf. ist ein interdisziplinäres operatives Vorgehen erforderlich. Präoperativ ist eine Vorstellung in der interdisziplinären Tumorkonferenz notwendig. Wird eine R0-Resektion erreicht, beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 40–60%.

Falls im Rahmen der Primärtherapie keine Bestrahlung erfolgt ist, sollte eine postoperative Bestrahlung angeschlossen werden. Bei Vorliegen ungünstiger Risikofaktoren kann auch nach Rezidivoperation eine erneute kleinvolumige Bestrahlung indiziert sein [1148], [1149].

Bei Vorliegen von Fernmetastasen kann eine erneute operative Intervention als palliative Operation des Lokalrezidivs bei Schmerzen, Ulzeration oder aus psychosozialen Gründen erwogen werden, insbesondere wenn die medikamentöse Tumortherapie und/oder Bestrahlung keine Besserung der Symptomatik erreichen kann [1150].

5.13	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei symptomatischem Lokalrezidiv (z.B. Ulzeration, Schmerzen) kann eine lokale Therapie (operative Intervention, Radiotherapie) auch bei Vorliegen von Fernmetastasen mit dem Ziel der Symptomreduktion erwogen werden.	
	Starker Konsens	

5.1.3.3 Axilläres Lymphknotenrezidiv

5.14	Konsensbasierte Empfehlung	2025
EK	Im Fall eines axillären Lymphknotenrezidivs sollte eine lokale Kontrolle der Erkrankung durch erneute operative axilläre Intervention ggf. mit Radiotherapie erfolgen. Wie bei jedem lokalen/lokregionären Rezidiv sollte ein komplettes Staging erfolgten.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Axilläre Rezidive treten nach axillärer Dissektion oder Sentinel-Node-Biopsie in ca. 1% auf. Das 5-Jahres-Überleben beim ipsilateralen axillären Rezidiv nach axillärer Dissektion beträgt ca. 55% [1151]. Im Falle eines Rezidives nach Sentinel-Node-Biopsie ist das 5-Jahres-Überleben mit 93% deutlich höher [1152].

Bei isolierten lokoregionalen Rezidiven ist die operative Entfernung die Methode der ersten Wahl. Sind bei lokoregionalen Lymphknotenrezidiven (im Gegensatz zu den Lokalrezidiven) operative Behandlungsmöglichkeiten limitiert bzw. nicht kurativ durchführbar, stellt die Radiotherapie in Kombination mit der systemischen Therapie die aussichtsreichste lokale Therapiemodalität zur Tumorkontrolle dar, durch die die Chance einer Kuration erhalten werden kann [1153].

5.1.3.4 Medikamentöse Therapie

5.15	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Eine Systemtherapie nach R0-Resektion eines lokoregionären Rezidivs soll für ein verlängertes krankheitsfreies Intervall als auch ein verlängertes Gesamtüberleben erwogen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Grundsätzlich ist auch ein lokoregionales Rezidiv wie die Primärerkrankung als systemische Erkrankung zu betrachten und bedarf einer Systemtherapie.

Eine zusätzliche systemische endokrine Therapie nach operativer Therapie und R0-Situation kann bei Patientinnen bzw. Patienten mit einem Hormonrezeptor-positiven Rezidiv das krankheitsfreie Intervall verlängern; die Verbesserung der Überlebensrate ist nicht belegt [1154], [1155], [1156], [1157], [1158], [1159].

Bei hormonsensitiven Rezidiven sollte eine postoperative endokrine Therapie begonnen werden bzw. eine Umstellung der laufenden endokrinen Therapie erfolgen. Hierdurch kann das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben verbessert werden.

Die Datenlage zur Chemotherapie nach isoliertem lokoregionären Rezidiv und operativer Therapie ist schwach. Allerdings sind die Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten Studie verfügbar [1160].

Im Rahmen der CALOR-Studie, veröffentlicht 2014, wurde Patientinnen mit operativ freien Tumorrändern nach Mastektomie oder brusterhaltender Therapie und freien Rändern in einen Studienarm mit Chemotherapie (n=85) oder und einen ohne Chemotherapie (n=77) randomisiert (1:1). Die Auswahl der Chemotherapie lag in der Entscheidung der Studienzentren, sollte aber mindestens zwei Therapeutika beinhalten und über 3-6 Monate durchgeführt werden. Im Falle positiver Östrogenrezeptoren erfolgte die adjuvante endokrine Therapie. Eine Strahlentherapie wurde bei mikroskopisch betroffenen Tumorrändern durchgeführt. Eine Anti-HER2-Therapie war bei positivem HER2-Status optional möglich. Das primäre Studienziel war das krankheitsfreie Überleben (DFS). Patientinnen mit Metastasen wurden ausgeschlossen. Nach einem medianen Follow-up von 4,9 Jahren zeigte sich ein 5-Jahres-DFS von 69% (95% KI 56-79) in der Gruppe mit Chemotherapie und 57% (95% KI 44-67) ohne Chemotherapie (HR 0,59, 95% KI 0,35-0,99), p=0,046). Der Vorteil war bei negativem Östrogenrezeptor signifikant größer als bei positivem Östrogenrezeptor des Lokalrezidivs [ER-negativ: DFS 67% versus 35%, HR 0,32 (95% KI 0,14-0,73); ER-positiv: 70% versus 69%, HR 0,94 (95% KI 0,47-1,89)]. In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich zudem ein signifikanter Vorteil für das Gesamtkollektiv durch den Einsatz der Chemotherapie. Das 5-Jahres-Überleben lag bei 88% mit Chemotherapie versus 76% ohne Chemotherapie [HR 0,41 (95% KI 0,19-0,89), p=0,024)], allerdings ohne signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen ER-positiv und -negativ. In einem Update der Studie [1161] zeigte sich in Bezug auf das 10-Jahres-DFS durch die Chemotherapie ein Unterschied von 50% mit Chemotherapie versus 59% ohne Chemotherapie bei ER-Positivität [HR 1,07 (95% KI 0,57-2,00)] und von 70% versus 34% bei ER-Negativität [HR 0,29 (95% KI 0,13-0,67)]. Das 10-Jahres-Überleben lag bei 76% zu 66% [ER+, HR 0,70 (95% KI 0,32-1,55)] bzw. 73% zu 53% [ER-, HR 0,48 (95% KI 0,19-1,20)].

Auch wenn die Gruppen insgesamt klein waren, zeigt die Studie einen signifikanten Vorteil durch den Einsatz einer Systemtherapie nach operativer Entfernung. Somit sollten Patientinnen bzw. Patienten über die Datenlage informiert, Vor- und Nachteile abgewogen und der Einsatz einer Chemotherapie bei ER-Negativität erwogen werden.

Die Datenlage zur Chemotherapie nach isoliertem lokoregionären Rezidiv und operativer Therapie ist übersichtlich. Dies gilt insbesondere für Patientinnen bzw. Patienten mit unzureichender adjuvanter Primärtherapie (z. B. Trastuzumab-naive, HER2-

positive Patientinnen, triple-negative Patientinnen bzw. Patienten). Im Falle eines HER2-positiven Lokalrezidivs soll eine Anti-HER2-Therapie erwogen werden [1160], [1162].

Wenn im Rahmen eines lokoregionären Rezidivs eine R0-Resektion unwahrscheinlich ist und somit der Lokalbefund nicht operabel ist, sollte bei endokrin responsiven Tumoren (basierend auf dem immunhistochemischen Befund des Lokalrezidivs) die endokrin-basierte Therapie analog zur metastasierten Situation eingeleitet werden, da die Patientinnen bzw. Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem (inoperablen) Tumor in den entsprechenden Zulassungsstudien für metastasierte Mammakarzinome eingeschlossen waren. Bei ausgedehnten Thoraxwandrezidiven kann eine Chemotherapie die lokale Kontrolle verbessern. Ggf. ist eine operative Entfernung im Anschluss möglich. Bei HER2-überexprimierenden Tumoren sollte eine HER2-zielgerichtete Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie oder einer antihormonellen Therapie (bei ER+) erwogen werden (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).

5.1.3.5 Strahlentherapie

Bestrahlung nach Rezidivoperation

5.16	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Eine Bestrahlung nach Rezidivoperation sollte interdisziplinär diskutiert und entschieden werden. Eine postoperative Radiotherapie sollte durchgeführt werden, wenn keine vorangegangene Radiotherapie erfolgt war oder das Lokalrezidiv nicht radikal operiert wurde (R1–2).	
	Starker Konsens	

5.17	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei inoperablem Lokalrezidiv kann eine palliative Radiotherapie zur Symptomkontrolle sinnvoll sein.	
	Starker Konsens	

5.18	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Vorliegen eines intramammären Rezidivs beziehungsweise Thoraxwandrezidivs ohne Vorbestrahlung nach brusterhaltender Operation (R0) beziehungsweise nach Mastektomie (R0) sollte die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie analog zu den Empfehlungen in der Primärsituation erfolgen.	
	Starker Konsens	

5.19	Konsensbasierte Empfehlung	2025
EK	Bei Vorliegen eines intramammären Rezidivs nach Vorbestrahlung nach brusterhaltender Operation (R0) soll die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie interdisziplinär diskutiert werden und kann insbesondere bei Patientinnen ohne gravierende Spätfolgen von der 1. Strahlentherapie gestellt werden.	
	Starker Konsens	

5.20	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Vorliegen eines Thoraxwandrezidivs nach Vorbestrahlung nach Mastektomie (R0) sollte eine erneute Bestrahlungsindikation zur lokalen Kontrolle interdisziplinär diskutiert werden.	
	Starker Konsens	

5.21	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei einem Brustwandrezidiv nach primärer Mastektomie mit nachfolgender Strahlentherapie nach Resektion des Rezidivs (R0) sollte bei Vorliegen von Risikofaktoren (knappe Resektion, rpN+, G3, Lymphgefäßinvasion) die Indikation zu einer erneuten adjuvanten Strahlentherapie interdisziplinär diskutiert werden. Diese kann bei Patientinnen ohne gravierende Spätfolgen von der 1. Strahlentherapie gestellt werden.	
	Starker Konsens	

5.22	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

5.23	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Vorliegen von Rezidiven nach R1/R2-Resektion und erfolgter Vorbestrahlung ohne Möglichkeit, mit vertretbarem Risiko operativ eine R0-Situation zu erzeugen, sollte die Indikation zu einer erneuten Strahlentherapie interdisziplinär diskutiert werden. Diese kann bei Patientinnen ohne gravierende Spätfolgen von der 1. Strahlentherapie gestellt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Falls im Rahmen der Primärtherapie keine Bestrahlung erfolgt ist, kann eine postoperative Bestrahlung diskutiert werden. Bei Vorliegen von zusätzlichen ungünstigen Risikofaktoren kann auch nach einer zuvor im Rahmen der Primärtherapie durchgeführten adjuvanten Radiotherapie erneut eine kleinvolumige Bestrahlung indiziert sein. Bei Inoperabilität können die Radiotherapie als auch die systemische medikamentöse Tumortherapien jeweils als alleinige Maßnahme oder auch in Kombination eingesetzt werden. Es liegen Hinweise dafür vor, dass eine simultane Chemotherapie oder Hyperthermie als strahlensensibilisierende Verfahren höhere Ansprechraten erzielen können.

Im zuvor bestrahlten Gebiet kann eine niedriger dosierte Re-Bestrahlung mit simultaner Oberflächenhyperthermie zu einer besseren lokalen Tumorkontrolle als eine Re-Bestrahlung allein führen. Die Überlebensraten werden nicht verbessert [1163], [1164].

5.2 Systemische Therapie metastasiertes Mammakarzinom

Das metastasierte Mammakarzinom ist eine unheilbare, aber behandelbare Erkrankung [1165]. Die wesentlichen therapeutischen Ziele sind zum einen die Kontrolle der Erkrankung mit Verzögerung einer Progression und zum anderen die Erhaltung der Lebensqualität (QoL) [1165]. Zur rationalen Auswahl der Therapie werden neben den Hormonrezeptoren (HR) auch der humane epidermale Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2), Keimbahnmutationen im Breast Cancer-1 (*BRCA-1*) oder *BRCA-2* Gen, somatische Genmutationen im Östrogenrezeptor-alpha (ESR1) und in der Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat 3-Kinase-alpha (PIK3CA), AKT1, PTEN auf inaktivierende Alterationen sowie Immuncheckpoints wie der Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) berücksichtigt [1165], [1166], [1167]. Nicht zuletzt durch darauf aufbauende zielgerichtete Therapien konnte das Gesamtüberleben beim metastasierten Mammakarzinom nicht nur in klinischen Studien sondern auch in der Routineversorgung relevant verlängert werden [1168], [1169].

5.2.1 Systemische Therapie HER2-positives Mammakarzinom

5.24	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	Metastasierte HER2-positive Mammakarzinome sollen, sofern keine kardialen Kontraindikationen bestehen, mit einer Anti-HER2-Therapie behandelt werden.	
Evidenzlevel **1**	[1170], [1171], [1166]	
	Starker Konsens	

5.25	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei einem metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom sollte in der Erstlinientherapie eine duale Blockade mit Trastuzumab / Pertuzumab und einem Taxan eingesetzt werden.	
Evidenzlevel **1**	[1170], [1166], [1172]	
	Starker Konsens	

5.26	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	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.	
Evidenzlevel **1**	[1173]	
	Starker Konsens	

5.27	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **B**	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.	
Evidenzlevel **⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊖⊖, 1**	1: T-DM1 ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊖⊖: siehe Evidenzbericht oder die zusammenfassenden Evidenzkurzprofile zu Tucatinib und Trastuzumab Deruxtecan [1174], [1175], [1176], [1177], [1178], [1173]	
	Starker Konsens	

Hintergrundtext

Der HER2-Antikörper Trastuzumab verbessert sowohl das progressionsfreie (PFS) als auch das Gesamtüberleben (OS) beim metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom [1179]. Eine signifikante Verbesserung der Effektivität bei Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom konnte durch Hinzunahme von Pertuzumab, einem monoklonalen Antikörper, der die Dimerisierung von HER2 mit HER3 und anderen Mitgliedern der HER-Familie und damit die Signaltransduktion blockiert, beim metastasierten Mammakarzinom erzielt werden [1180]. In der CLEOPATRA-Studie konnte eine substantielle Verlängerung des medianen OS der HER2-positiven Patientinnen auf 57,1 Monate durch die duale Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab als Erstlinientherapie erzielt werden [1181].

Als Zweitlinientherapie beim HER2-positiven fortgeschrittenen Mammakarzinom hat sich das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC) Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) etabliert. T-DXd, ein ADC der 3. Generation, besteht aus Trastuzumab, an das über eine spaltbare Verbindung (Linker) ein Topoisomerase-I-Hemmer als Nutzlast (Payload) gekoppelt ist. Nach Endozytose von T-DXd erfolgt die Spaltung intrazellulär durch die Proteasen Cathepsin B + L. Dadurch wird sehr rasch eine hohe intrazelluläre Konzentration erreicht, was zur Zerstörung der HER2-positiven Tumorzelle führt. Dadurch, dass die Nutzlast, der Topoisomerase-I-Hemmer, membranpermeabel ist, können auch Tumorzellen in der unmittelbaren Nachbarschaft erreicht werden (sog. Bystander-Effekt), die HER-2 geringer exprimieren. T-DXd konnte in einer Phase-II-Studie bereits seine hohe Effektivität bei HER2-positiven fortgeschrittenen Mammakarzinomen, die intensiv vorbehandelt waren, zeigen [1182]. Die mediane Dauer des PFS betrug trotz im Median 6 Vorbehandlungen 16,4 Monate. Bei 13,6% der Patienten wurde T-DXd mit einer interstitiellen Lungenerkrankung in Verbindung gebracht. Darauf aufbauend wurde die randomisierte Phase-III-Studie DESTINY-Breast03 bei Patientinnen mit fortgeschrittenen und bereits vorbehandelnden HER2-positiven Mammakarzinomen durchgeführt, die T-DM1 mit T-DXd verglich [1183]. Von den 524 nach dem Zufallsprinzip zugewiesenen Patientinnen betrug der Prozentsatz derjenigen, die nach 12 Monaten ohne Fortschreiten der Krankheit noch lebten, 75,8% mit T-DXd und 34,1% mit T-DM1 (Hazard Ratio [HR] 0,28; 95% Konfidenzintervall [KI] 0,22 bis 0,37; P<0,001). Das mediane PFS lag bei 29,0 gegenüber 7,2 Monaten (HR 0,30; 95% KI 0,24-0,38), die 36-Monats-PFS-Rate bei 45,7% gegenüber 12,4% und das mediane OS bei 52,6 gegenüber 42,7 Monaten (HR 0,73; 95% KI 0,56-0,94) für T-DXd gegenüber T-DM. Die Inzidenz arzneimittelbedingter unerwünschter Ereignisse jeglichen Grades

betrug 99,6% bei T-DXd und 95,4% bei T-DM1. Eine arzneimittelbedingte interstitielle Lungenerkrankung oder Pneumonitis trat bei 16,7% der Patienten in der T-DXd-Gruppe und bei 3,4% der Patienten in der T-DM1-Gruppe auf.

In der prospektiven DESTINY-Breast12, einer single-arm Phase 3b/4-Studie, wurden Patientinnen ohne und mit Hirnmetastasen (aktiv und stabil) mit T-DXd behandelt. In der Hirnmetastasen-Kohorte lag das 12-Monats-PFS bei 61,6 % (95 % KI 54,9-67,6) und das 12-Monats-PFS im ZNS bei 58,9 % (95 % KI 51,9-65,3). T-DXd zeigt damit eine substanzielle und dauerhafte Gesamt- und intrakranielle Aktivität, was dessen Einsatz bei vorbehandelten Patientinnen mit HER2+ mBC unabhängig von stabilen/aktiven Hirnmetastasen unterstützt [1184].

Tucatinib ist ein oraler selektiver HER2-Tyrosinkinasehemmer. In der HER2CLIMB-Studie wurde bei mit zwei Therapielinien vorbehandelten HER2-positiven metastasierten Mammakarzinompatientinnen Trastuzumab und Capecitabin mit und ohne zusätzliche Gabe von Tucatinib untersucht [1175]. Bei 612 Patientinnen konnte gezeigt werden, dass Tucatinib signifikant sowohl das mediane PFS um 2,2 Monate (HR 0,54; 95% KI 0,42-0,71; P<0,001) als auch das mediane OS um 4,5 Monate (HR 0,66; 95% KI 0,50-0,88) verlängerte. Bei Patientinnen mit Hirnmetastasen betrug das PFS nach 1 Jahr 24,9% in der Tucatinib-Kombinationsgruppe und 0% in der Placebo-Kombinationsgruppe (HR 0,48; 95% KI 0,34-0,69, P<0,001). Das mediane PFS betrug 7,6 Monate bzw. 5,4 Monate. Häufige unerwünschte Ereignisse in der Tucatinib-Gruppe waren Diarrhö, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Übelkeit, Müdigkeit und Erbrechen. Durchfall und erhöhte Aminotransferase-Werte von Grad 3 oder höher waren in der Tucatinib-Kombinationsgruppe häufiger als in der Placebo-Kombinationsgruppe. Dennoch wurde die Therapie in weniger als 6% abgebrochen. In einer weiteren Auswertung der HER2CLIMB-Studie beschrieben Lin et al. 2020 in einer explorativen Analyse die intrakraniellen Wirksamkeit und das Überleben bei Patientinnen mit Hirnmetastasen [1185]. Achtzig Patientinnen (40,4 %) in der Tucatinib-Gruppe und 37 (39,8 %) in der Kontrollgruppe hatten zu Beginn der Studie stabile Hirnmetastasen. Aktive Hirnmetastasen (einschließlich unbehandelter und behandelter fortschreitender Hirnmetastasen), bei denen keine sofortige erneute lokale Behandlung indiziert war, wurden bei 118 (59,6 %) bzw. 56 Patienten (60,2 %) festgestellt [1185]. Lin et al. konnten bei Patientinnen mit Hirnmetastasen zeigen, dass Tucatinib die objektive intrazerebrale Ansprechrate (ORR-IC) verdoppelte, das Risiko einer intrakraniellen Progression um zwei Drittel reduzierte (HR 0.32; 95% KI 0,22-0,48) und das Risiko des Versterbens um fast die Hälfte verringerte (HR 0,58; 95% KI 0,40-0,85 , P<0,001).

Trastuzumab Emtansin (T-DM1) besteht aus dem humanisierten monoklonalen Antikörper Trastuzumab, der kovalent an das zytotoxische Emtansin (DM1) gebunden ist [1186]. T-DM1 verlängerte in der EMILIA-Studie sowohl das PFS um 3,1 Monate als auch das OS um 5,8 Monate mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu dem HER2 Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Lapatinib in Kombination mit Capecitabin. Das Prinzip der Antikörper-Wirkstoff-Konjugate konnte in den vergangenen Jahren weiterentwickelt werden [1187].

5.28	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	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.	
Evidenzlevel **1**	[1175], [1185], [1177]	
	Starker Konsens	

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

5.29	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	Bei Patientinnen mit metastasiertem Mammacarcinom 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.	
Evidenzlevel **1**	[1188], [1189]	
	Starker Konsens	

5.30	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **1**	[1190], [1191]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Eine endokrine Therapie kombiniert mit einer zielgerichteten Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor ist weniger toxisch als eine Chemotherapie und sollte daher grundsätzlich als Erstlinientherapie bei Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status eingesetzt werden [1192], [1193].

Die Hinzunahme von Inhibitoren der zyklinabhängigen Kinasen 4/6 (CDK4/6) hat zu einem verlängerten PFS in der metastasierten Situation geführt [1194] und in klinischen Phase-2 Studien im Vergleich zu Chemotherapie führte eine Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren zumeist zu einem verbesserten PFS [1192]. Auch Patientinnen mit einer endokrin-sensitiven Erkrankung, die zur kleinen Gruppe von Patientinnen gehören, bei denen ein sehr rascher Wirkeintritt von Nöten ist (z.B. bei Luftnot bei diffuser Lungenmetastasierung oder drohendem Leberversagen bei Lebermetastasierung oder möglichem Ileus bei Peritonealkarzinose), profitieren von einer endokrin-basierten Erstlinientherapie in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor, wie in der randomisierten Phase II-Studie RIGHT Choice für die Kombination von nicht-steroidalen Aromatasehemmern mit Ribociclib im Vergleich zu einer frei wählbaren Chemotherapie (Docetaxel plus Capecitabin oder Paclitaxel plus Gemcitabin oder Capecitabin plus Vinorelbin) gezeigt werden konnte. Das mediane PFS betrug 21,8 versus 12,8 Monate (HR 0,61; 95% KI 0,43-0,87; P = 0,003); die Ansprechraten und die mediane Zeit bis zum Ansprechen 66,1% und 61,8% und 4,9 bzw. 3,2 Monate (HR 0,76 95% KI 0,55-1,06) [1195].

Spricht eine Patientin auf eine endokrine Therapie an, wird diese bis zur Progression oder dem Auftreten intolerabler Nebenwirkungen durchgeführt. Bei Progression ist der Einsatz alternativer endokriner Substanzen indiziert und gerechtfertigt. Erst nach Ausschöpfung aller endokrinen Behandlungsmaßnahmen oder bei Nichtansprechen auf die endokrine Therapie sollte auf eine zytostatische Therapie umgestellt werden. Bei negativem Hormonrezeptorstatus sollte keine endokrine Therapie erfolgen.

Bei Vorliegen einer HER2-Überexpression ist mit einem schlechteren Therapieansprechen einer endokrinen Therapie zu rechnen. Studien zur Kombination endokriner Therapien mit HER2-gerichteter Therapien konnten keinen Überlebensvorteil durch die zusätzliche HER2-gerichtete Therapie zeigen [1196].

5.31	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **1**	[1190], [1191]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zur Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren zusätzlich zu einer endokrinen Therapie bei prä- oder perimenopausalen Patientinnen liegen Daten aus Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)- Nutzenbewertungen zu insgesamt drei randomisierten kontrollierten Studien (MONARCH-2 [1197], PALOMA-3 [1198] und MONALEESA-7 [1199]) zu drei Substanzen (Abemaciclib, Palbociclib und Ribociclib) vor. Bei diesen Studien handelt es sich um randomisierte, kontrollierte und verblindete klinische Studien. In PALOMA-3 und MONARCH-2 wurden dabei Patientinnen mit Versagen einer vorherigen Therapielinie unabhängig vom Menopausalstatus eingeschlossen, während MONALEESA-7 lediglich prä- und perimenopausale Patientinnen betraf.

Gesamtüberleben

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigten sich keine konsistenten Vorteile der Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren für die Gruppe der prä- oder perimenopausalen Patientinnen. Unter der Behandlung mit Abemaciclib oder Palbociclib bestand kein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber Placebo (Abemaciclib HR 0,69; 95% KI 0,38 - 1,25), Palbociclib HR 1,07; 95% KI 0,61 - 1,86) [1197], [1198]. Unter der Behandlung mit Ribociclib ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil für prä- oder perimenopausale Patientinnen (HR 0,71; 95% KI 0,54 - 0,95) [1200].

Progressionsfreies Überleben

In allen drei Studien zeigte sich ein deutlicher Vorteil unter der Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren vs. Placebo hinsichtlich des PFS: HR 0,41; 95% KI 0,25 - 0,70 unter Abemaciclib (Zweit- und Folgelinie) [1201], HR 0,44; 95% KI 0,23 - 0,83 unter Palbociclib (Zweit- und Folgelinie) [1202] und HR 0,52; 95% KI 0,38 - 0,70 unter Ribociclib in der Erstlinie bzw. HR 0,62; 95% KI 0,44; 0,89 in der Zweit- und Folgelinie [1203].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine generalisierende Aussage zum Effekt der CDK4/6-Inhibitoren auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde für alle Studien anhand des Fragebogens „European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire“ (EORTC QLQ-C30) und der Skala „globaler Gesundheitszustand“ getroffen. Dazu wurde eine minimale klinisch relevante Differenz von 10 Punkten angenommen [1204], [1205]. Aufgrund der heterogenen Ergebnisse für die bewerteten CDK4/6-Inhibitoren lassen sich für diese keine belastbaren Hinweise auf eine Verbesserung der Lebensqualität ableiten.

Unerwünschte Ereignisse

Die Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren war grundsätzlich mit einer signifikant höheren Inzidenz unerwünschter Ereignisse assoziiert. Die CDK 4/6 Hemmer unterscheiden sich im Nebenwirkungsspektrum, im Einnahmeintervall und der Einnahmehäufigkeit.

Insgesamt spricht die Evidenz insbesondere für einen Vorteil der Behandlung prä- und perimenopausaler Patientinnen mit CDK4/6-Inhibitoren in Form von signifikanten Effekten für das progressionsfreie Überleben. Die Ergebnisse zur Verträglichkeit der CDK4/6-Inhibitoren deuten hinsichtlich der UE mit CTCAE-Grad ≥3 auf signifikant höhere Ereignisraten gegenüber der Vergleichstherapie hin. Die CDK4/6-Inhibitoren

unterscheiden sich jedoch individuell hinsichtlich ihres Nebenwirkungsprofils. Speziell bei Palbociclib war die Rate an symptomatischen Nebenwirkungen aller Grade sowie routinemäßigen Monitoringanforderungen gemäß der Fachinformationen geringer ([1206]; Abemaciclib Fachinformation; Palbociclib Fachinformation, Ribociclib Fachinformation). Unerwünschte Ereignisse können durch ein sorgfältiges Therapiemanagement auf ein Minimum reduziert werden [1207].

5.32	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei sequenziellen endokrin-basierten Therapien sollten die verschiedenen endokrinen Substanzen in Abhängigkeit von vorhergehenden Therapien, Ansprechen, sowie Tumor- und Patientencharakteristika ausgewählt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Fazit prä- und perimenopausale Patientinnen

Sofern CDK4/6 Inhibitoren nicht gegeben werden, ist der initiale Therapieschritt die Ausschaltung der Ovarialfunktion (GnRH-Aanaloga, Ovarektomie oder Radiomenolyse) in Kombination mit Tamoxifen. Bei Progression des Tumorgeschehens oder Kontraindikation von Tamoxifen kann ein Aromatasehemmer der dritten Generation plus GnRH-Agonist eingesetzt werden und auch Fulvestrant plus GnRH-Agonist kommt infrage. Trotz spärlicher Daten sollte die Therapie unter Beibehaltung der ovariellen Suppression weitgehend in Analogie zu der Behandlung postmenopausaler Patientinnen durchgeführt werden [1208], [572].

5.2.3 Erstlinientherapie

5.33	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **1**	[1190], [1191], [1209], [1210]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Erstlinientherapie postmenopausaler Patientinnen mit CDK4/6-Inhibitoren

Für postmenopausale Patientinnen liegen zur Erstlinientherapie mit CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit einer endokrinen Therapie Daten aus insgesamt fünf randomisierten kontrollierten Studien zu drei Substanzen vor (Abemaciclib: MONARCH-3; Palbociclib: PALOMA-1 und PALOMA-2; Ribociclib: MONALEESA-2 und MONALEESA-3). Bei MONARCH-3, PALOMA-2, MONALEESA-2 und MONALEESA-3 handelt es sich um randomisierte, kontrollierte und verblindete klinische Studien, während PALOMA-1 als open label-Studie durchgeführt wurde und damit einem höheren Verzerrungspotenzial unterliegt.

Gesamtüberleben

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigten sich bislang bis auf eine Therapie mit Ribociclib [1211], [1212] keine signifikanten Vorteile für die postmenopausalen Patientinnen in der Erstlinientherapie (siehe Evidenztabellen im Leitlinenreport) [1213], [1214]. Daten aus der Versorgungsforschung weisen auf keinen signifikanten Unterschied zwischen den CDK4/6-Inhibitoren hin [1215], [1216].

Progressionsfreies Überleben

Dagegen zeigten sich in allen Studien deutliche Vorteile der Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens gegenüber Placebo. Unter Abemaciclib (HR 0,54; KI 0,42 - 0,70), unter Palbociclib (HR 0,49; KI 0,32 - 0,75) (PALOMA-1) bzw. (HR 0,58; 95% KI 0,46 - 0,72) (PALOMA-2) und unter Ribociclib (HR 0,57; 95% KI 0,43 - 0,74) (MONALEESA-2) bzw. (HR 0,58; 95% KI 0,42 - 0,80) (MONALEESA-3) [1217], [1218], [1219], [1220].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es gibt keine Anhaltspunkte für einen Effekt der Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität postmenopausaler Patientinnen in Form eines klinisch relevanten Unterschieds der Punktzahl auf dem EORTC QLQ-C30- oder FACT-B-Fragebogen (siehe Leitlinenreport).

Unerwünschte Ereignisse

Die Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren war auch für postmenopausale Patientinnen grundsätzlich mit einer signifikant höheren Inzidenz unerwünschter Ereignisse assoziiert: Unter Abemaciclib betrug der Effekt für UE mit CTCAE-Grad ≥3 HR 3,14; 95% KI 2,25 - 4,39 (MONARCH-3), unter Palbociclib (HR 5,47; 95% KI 3,15 - 9,51) (PALOMA-1) bzw. (HR 5,50; 95% KI 4,14 - 7,31) (PALOMA-2) und unter Ribociclib (HR 4,21; 95% 3,40 - 5,21). Patienten brachen die Behandlung unter der Behandlung mit Abemaciclib und Ribociclib signifikant öfter ab als unter Placebo. Die CDK4/6 Hemmer unterscheiden sich im Nebenwirkungsspektrum und in den routinemäßigen Monitoringanforderungen.

Fazit postmenopausale Patientinnen in der Erstlinientherapie

Insgesamt zeigt die Evidenz bei postmenopausalen Patientinnen in der Erstlinientherapie mit CDK4/6-Inhibitoren einen Behandlungsvorteil gegenüber der Vergleichstherapie für den Endpunkt progressionsfreies Überleben und für Ribociclib für den

Endpunkt Gesamtüberleben. Die Ergebnisse zur Verträglichkeit der CDK4/6-Inhibitoren waren für alle analysierten Patientenkollektive vergleichbar und deuteten auf signifikant höhere Ereignisraten gegenüber der Vergleichstherapie hin. Die CDK4/6-Inhibitoren unterscheiden sich jedoch individuell hinsichtlich ihres Nebenwirkungsprofils. Speziell bei Palbociclib war die Rate an symptomatischen Nebenwirkungen aller Grade sowie routinemäßigen Monitoringanforderungen gemäß der Fachinformationen geringer ([1206] Abemaciclib Fachinformation; Palbociclib Fachinformation, Ribociclib Fachinformation). Kommentare zu den Nutzenbewertungen durch das IQWiG und den Beschlüssen des G-BA sind dem Leitlinienreport zu entnehmen. Eine tabellarische Übersicht in Form von Evidenztabellen über die aufgeführten Effektschätzer befindet sich im Evidenzbericht zu dieser Leitlinie.

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

5.34	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **1**	[1190], [1191], [1210]	
	Starker Konsens	

5.35	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	Eine kombinierte chemo-endokrine Therapie wird nicht empfohlen. Sie kann zwar die Remissionsraten erhöhen, führt aber auch zu gesteigerter Toxizität ohne Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens.	
Evidenzlevel **1**	[1188], [1189]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Siehe Hintergrundtext zur Empfehlung 5.29.

5.2.4.1 Zweit- und Folgelinientherapie

5.36	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **B**	Sofern in der Erstlinie noch kein CDK4/6-Inhibitor eingesetzt worden war, sollte er in weiteren endokrin-basierten Therapielinien eingesetzt werden.	
Evidenzlevel **1**	[1190], [1191], [1209], [1210]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zweit- und Folgelinientherapie postmenopausaler Patientinnen mit CDK4/6-Inhibitoren

Für postmenopausalen Patientinnen liegen zur Zweit- und Folgelinientherapie mit CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit einer endokrinen Therapie Daten aus insgesamt drei randomisierten kontrollierten Studien zu drei Substanzen vor (Abemaciclib: MONARCH-2, Palbociclib: PALOMA-3; Ribociclib: MONALEESA-3). Bei diesen Studien handelt es sich um randomisierte, kontrollierte und verblindet durchgeführte klinische Studien. Die Population der postmenopausalen Patientinnen (82 %) in der Zweit- und Folgelinientherapie wurde für die Studie MONARCH-2 in Form von Subgruppen extrahiert, um die vom G-BA geforderte Patientengruppe abbilden zu können. Bei PALOMA-3 handelt es sich bei den postmenopausalen Patientinnen um eine stratifizierte Subgruppe, die 79 % der Gesamtpopulation ausmacht. Die im Folgenden aufgeführten Daten zu Abemaciclib und Palbociclib sind daher Resultate von Subgruppenanalysen. Diese verfügen bei nicht signifikanten Effektschätzern nicht über eine ausreichende Teststärke, um eine statistisch abgesicherte Interpretation zu ermöglichen und sind daher als explorative Ergebnisse zu sehen.

Gesamtüberleben

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigten sich Vorteile für die postmenopausalen Patientinnen in der Zweit- und Folgelinientherapie. Ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber Placebo bestand hier für Abemaciclib (HR 0,77; 0,61 - 0,98) [1221] und Palbociclib (HR 0,73; 95% KI 0,57 - 0,95) [1198]. Für Ribociclib lag das Hazard Ratio für das Gesamtüberleben knapp unter der Signifikanzschwelle (HR 0,73; 95% KI 0,53 - 1,00) [1222]. Für die Gruppe der postmenopausalen Patientinnen in der Zweit- oder Folgelinientherapie liegen keine Subgruppenanalysen (bspw. bezüglich Alter oder Ethnie) vor.

Progressionsfreies Überleben

Es zeigten sich in allen Studien deutliche Vorteile der Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens gegenüber Placebo. Unter Abemaciclib: HR 0,58; 95% KI 0,46 - 0,73, unter Palbociclib: HR 0,41; 95% KI 0,30 - 0,56 und unter Ribociclib HR 0,58; 95% KI 0,42 - 0,80 [1201], [1223], [1220].

Fazit Zweit- und Folgelinientherapie postmenopausaler Patientinnen mit CDK4/6-Inhibitoren

Insgesamt spricht die Evidenz für einen Vorteil der Behandlung postmenopausaler Patientinnen in der Zweit- und Folgelinientherapie mit CDK4/6-Inhibitoren in Form von in der Vergangenheit bisher nicht erzielten, signifikanten Effektschätzern sowohl für progressionsfreies Überleben als auch für das Gesamtüberleben. Die Ergebnisse zur Verträglichkeit der CDK4/6-Inhibitoren waren für alle analysierten Patientenkollektive vergleichbar und deuteten auf signifikant höhere Ereignisraten gegenüber Placebo hin. Kommentare zu den Nutzenbewertungen durch das IQWiG und den Beschlüssen des G-BA sind dem Leitlinienreport zu entnehmen. Eine tabellarische Übersicht in Form von Evidenztabellen über die aufgeführten Effektschätzer befindet sich im Evidenzbericht zu dieser Leitlinie.

Sequentieller Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren

Die Phase-III-Studie SONIA untersuchte bei 1050 HR-positiven, HER2-negativen fortgeschrittenen Brustkrebspatientinnen den Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren entweder als Erst- oder als Zweitlinientherapie [1224]. Der primäre Endpunkt war die Zeit von der Randomisierung bis zum Fortschreiten der Erkrankung nach der Zweitlinienbehandlung (progressionsfreies Überleben 2 [PFS2]). Es konnte kein statistisch signifikanter Vorteil für die Verwendung von CDK4/6-Inhibitoren als Erstlinienbehandlung im Vergleich zur Zweitlinienbehandlung festgestellt werden (Median 31,0 gegenüber 26,8 Monaten; HR 0,87; 95 % KI= 0,74–1,03; P = 0,10). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität war in beiden Gruppen ähnlich. Die Erstlinienanwendung von CDK4/6-Inhibitoren war mit einer längeren Behandlungsdauer mit CDK4/6-Inhibitoren im Vergleich zur Zweitlinienanwendung (mittlere Behandlungsdauer mit CDK4/6-Inhibitoren von 24,6 bzw. 8,1 Monaten) und mehr Nebenwirkungen des Schweregrads ≥3 (2.763 bzw. 1.591) verbunden.

Wenn auf die präferierte endokrin-basierte Therapie mit CDK4/6-Inhibitor verzichtet wird, sind Aromatasehemmer der dritten Generation Medikamente der ersten Wahl. Subgruppenanalysen für drei überwiegend angewendete Aromatasehemmer (Anastrozol, Exemestan und Letrozol) zeigen ähnliche Überlebensvorteile [1225].

Nach Versagen eines nicht-steroidalen Aromatasehemmers (Anastrozol oder Letrozol) hat die Gabe von Everolimus zusätzlich zu Exemestan zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens geführt. Dieser Ansatz stellt somit eine weitere Behandlungsoption dar.

Bei erneuter Progression des Tumorgeschehens können mutationsgerichtete Therapien (s.u.) sowie Antiöstrogene, Östrogenrezeptor-Antagonisten und schließlich hoch dosierte Gestagene bzw. Östrogene eingesetzt werden [1226], [1227].

Die Aromatasehemmer-Behandlung geht mit einer signifikanten Erhöhung von Nebenwirkungen einher, die durch den Hormonentzug induziert werden [1228]. Unter der Therapie mit Aromatasehemmern treten als Nebenwirkungen im Vergleich zu Tamoxifen weniger Hitzewallungen, thromboembolische Ereignisse und Endometriumkarzinome auf, jedoch ist die Rate an Arthralgien und Myalgien erhöht. Ferner ist mit einem höheren Knochendichteverlust und u.U. einer höheren Rate osteoporotischer Frakturen zu rechnen. Diese Aspekte stehen allerdings in der palliativen Behandlungssituation häufig nicht im Vordergrund.

Eine Kombination von Fulvestrant und Aromatasehemmern wird aufgrund der kontroversen Daten nicht empfohlen [1229], [1230], [1231], [1232], [1233], [1234], [1235], [1236], [1237], [1238], [1239].

Zusammenfassende Schlussfolgerung zum Einsatz von CK4/6-Inhibitoren bei Patientinnen mit Mammakarzinom

Die hier aufgeführten klinischen Studiendaten umfassen sowohl die Ergebnisse der a priori im Studienprotokoll definierten Populationen als auch die Ergebnisse von post-hoc, z.T. vom G-BA vorgeschriebenen Subgruppen. Sie wurden aufgeführt, um eine lückenlose Berichterstattung der verfügbaren Evidenz zu gewährleisten.

Eine abschließende Interpretation der dargestellten Subgruppenanalysen wird jedoch aufgrund statistischer Einschränkungen (multiples Testen, unzureichende Teststärke (Power)) erschwert. Daher fußen die von der Leitliniengruppe formulierten Empfehlungen zum Einsatz der CK4/6-Inhibitoren auf den Analysen der jeweiligen Gesamtpopulationen in den Studien (siehe siehe Leitlinenreport).

Bei diesen Patientinnen zeigten sich Vorteile der CDK4/6-Inhibitoren bezüglich eines verlängerten Gesamtüberlebens, insbesondere für Abemaciclib sowie Ribociclib. Darüber hinaus wurde für sämtliche Wirkstoffe eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens festgestellt [1201], [1202], [1203], [1217], [1220].

Diese Überlebensvorteile überwiegen etwaige fehlende Effekte bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie die gut therapierbaren Nebenwirkungen.

5.37	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	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.	
	Konsens	

Hintergrund

Inavolisib ist ein hochwirksamer und selektiver Inhibitor der Alpha-Isoform der katalytischen p110-Untereinheit des Phosphatidylinositol-3-Kinase-Komplexes (kodiert durch PIK3CA), der auch den Abbau von mutiertem p110α fördert. In einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie wurde Inavolisib (in einer oralen Dosis von 9 mg einmal täglich) plus Palbociclib-Fulvestrant (Inavolisib-Gruppe) als Erstlinientherapie mit Placebo plus Palbociclib-Fulvestrant (Placebogruppe) bei Patientinnen mit PIK3CA-mutiertem, Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der adjuvanten endokrinen Therapie einen Rückfall erlitten hatten, verglichen [1240]. Insgesamt wurden 161 Patientinnen der Inavolisib-Gruppe und 164 der Placebogruppe zugewiesen. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 15,0 Monate (95 % KI 11,3 - 20,5) in der Inavolisib-Gruppe und 7,3 Monate (95 % KI 5 ,6 - 9,3) in der Placebogruppe (HR 0,43; 95 % KI 0,32 - 0,59; P<0,001). Ein objektives Ansprechen trat bei 58,4 % der Patienten in der Inavolisib-Gruppe und bei 25,0 % der

Patienten in der Placebogruppe auf. Die Inzidenz von Neutropenie Grad III/IV betrug 80,2 % in der Inavolisib-Gruppe und 78,4 % in der Placebogruppe; Hyperglykämie 3. oder 4. Grades 5 ,6 % bzw. 0 %, Stomatitis oder Schleimhautentzündung Grad III/IV 5,6 % bzw. 0 % und Durchfall Grad III/IV 3,7 % bzw. 0 %. Es wurde kein Hautausschlag Grad III/IV beobachtet. Bei 6,8 % der Patientinnen in der Inavolisib-Gruppe und bei 0,6 % der Patientinnen in der Placebogruppe wurde die Behandlung mit einem Prüfpräparat aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen. Bei Patientinnen mit PIK3CA-mutiertem, Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs führte Inavolisib plus Palbociclib-Fulvestrant zu einem signifikant längeren progressionsfreien Überleben. Der Prozentsatz der Patientinnen, die einen der Prüfwirkstoffe aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrachen, war gering. Bei einer aktualisierten Auswertung mit längerer medianer Nachbeobachtungszeit von 34,2 Monaten in der Inavolisib-Gruppe und 32,3 Monaten in der Placebo-Gruppe betrug die mediane Gesamtüberlebenszeit 34,0 Monate (95 % KI) 28,4 bis 44,8) unter Inavolisib und 27,0 Monate (95 % KI 22,8 bis 38,7) unter Placebo (HR 0,67; 95 % KI 0,48 bis 0,94; P = 0,02 [1241].

Zweitlinientherapie

5.38	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	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.	
Evidenzlevel **⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊖⊖**	⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊖⊖: siehe Evidenzbericht oder das zusammenfassende Evidenzkurzprofil zu Elacestrant [1242], [1173]	
	Starker Konsens	

5.39	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	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.	
Evidenzlevel **⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊖⊖⊖**	⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊖⊖⊖: siehe Evidenzbericht oder das zusammenfassende Evidenzkurzprofil zu Capivasertib [1243]	
	Starker Konsens	

5.40	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Nach antihormoneller Vortherapie mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer sowie CDK4/6-Inhibitoren kann eine Folgetherapie mit Exemestan und dem mTOR-Inhibitor Everolimus durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

5.41	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2025
EK	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	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Mehrzahl unserer Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Mammakarzinom erleiden einen Progress, so dass die Untersuchung neuerer endokrin-basierter Therapiemodalitäten große Relevanz besitzt. Bei HR-positiven, HER2-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinomen spielt der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) Weg eine wesentliche Rolle [1244]. Der mTOR-Inhibitor Everolimus ist seit einigen Jahren in Kombination mit dem steroidalen Aromatasehemmer (AI) Exemestan eine zugelassene therapeutische Option nach Versagen einer Therapie mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer [1238]. Patientinnen mit Mutationen im Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-Kinase, katalytische Untereinheit alpha (PIK3CA)-Gen zeigten ein signifikant verlängertes PFS, wenn sie zusätzlich zu Fulvestrant noch mit dem PI3K-Inhibitor Alpelisib behandelt werden [1245]. In der randomisierten und doppelblinden SOLAR-1 Studie wurde die Wirkung des PI3K- Inhibitors Alpelisib bei HR-positiven, HER2-negativen metastasierten Mammakarzinomen untersucht [1245]. In dieser Phase III Studie wurden die Patientinnen mit Fulvestrant (500 mg/4 Wochen) +/- Alpelisib (300 mg/Tag) in zwei anhand des PIK3CA Mutationsstatus definierten Kohorten behandelt. Insgesamt 572 Patientinnen, davon 341 mit einer PIK3CA Mutation, wurden in die Studie mit dem primären Endpunkt PFS rekrutiert. Bei den Patientinnen mit nachgewiesener PIK3CA Mutation wurde durch Alpelisib das PFS von 5,7 auf 11 Monate verlängert. (HR 0,65; 95% KI 0,50-0,85; P < 0,001). Bei den Patientinnen ohne PIK3CA Mutation war dieser Effekt nicht signifikant (HR 0,85; 95% KI 0,58-1,25). Die objektive Ansprechrate wurde durch Alpelisib ebenfalls gesteigert (26,6% vs. 12,8%). Die Rate an Grad III/IV Nebenwirkungen (Hyperglykämie 36,6% vs. 0,7%; Hautausschlag 9,9% vs. 0,3%; Diarrhoe 6,7% vs. 0,3%) sowie die Rate an Therapieabbrüchen (25% vs. 4,2%) war

durch Alpelisib ebenfalls signifikant erhöht. In einer aktuellen Auswertung wurde das Gesamtüberleben der in der SOLAR-1 behandelten Patientinnen mit nachgewiesener PIK3CA Mutation von 31,4 Monate auf 39,3 Monate mit Alpelisib in klinisch relevanter Größenordnung verlängert, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (HR 0,86; P = 0,15) [1246]. Alpelisib ist international beim fortgeschrittenen Mammakarzinom mit Mutationen in PIK3CA zugelassen, in Deutschland allerdings nur über die internationale Apotheke erhältlich. Die nachgewiesene Mutation in PIK3CA ist der erforderliche Biomarker für die Behandlung mit Alpelisib [1247], [1245], [1167], [1248].

In einer randomisierten Phase-III-Studie wurden prä-, peri- und postmenopausale Frauen und Männer mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Mammakarzinom, die nach einer Behandlung mit einem Aromatasehemmer einen Rückfall oder ein Fortschreiten der Erkrankung erlitten hatten, entweder zu Capivasertib + Fulvestrant oder Placebo + Fulvestrant randomisiert. Der duale primäre Endpunkt war das PFS, das sowohl in der Gesamtpopulation als auch bei Patienten mit AKT-Signalweg-veränderten (PIK3CA, AKT1 oder PTEN) Tumoren beurteilt wurde. Insgesamt wurden 708 Patientinnen randomisiert; 289 Patientinnen (40,8 %) wiesen Veränderungen im AKT-Signalweg auf, und 489 (69,1 %) hatten zuvor einen CDK4/6-Inhibitor zur Behandlung von fortgeschrittenem Brustkrebs erhalten. In der Gesamtpopulation betrug das mediane PFS in der Capivasertib-Fulvestrant-Gruppe 7,2 Monate im Vergleich zu 3,6 Monaten in der Placebo-Fulvestrant-Gruppe (HR 0,60; 95% KI 0,51-0,71; P<0,001). In der Population mit verändertem AKT-Signalweg betrug das mediane PFS in der Capivasertib-Fulvestrant-Gruppe 7,3 Monate im Vergleich zu 3,1 Monaten in der Placebo-Fulvestrant-Gruppe (HR 0,50; 95% KI 0,38-0,65; P<0,001). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse Grad ≥ 3 bei Patientinnen, die Capivasertib-Fulvestrant erhielten, waren Hautausschlag (12,1 % vs. 0,3 %) und Diarrhoe (9,3 % vs. 0,3 %). Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, wurden bei 13,0 % der Patientinnen, die Capivasertib erhielten, und bei 2,3 % der Patientinnen, die Placebo erhielten, gemeldet. Insgesamt konstatierten die Autoren, dass die Therapie mit Capivasertib + Fulvestrant zu einem signifikant längeren PFS führt [1243]. Die nachgewiesene Mutation in PIK3CA, PTEN oder AKT ist der erforderliche Biomarker für die Behandlung mit Capivasertib (Fachinformation Capivasertib (Version Februar 2025)).

Als weiterer therapierelevanter Biomarker beim fortgeschrittenen Östrogenrezeptor(ER)-positiven Mammakarzinom wurden Mutationen im Gen, das für den Östrogenrezeptor kodiert (ESR1), definiert [1248], [1167], [1249]. Beim fortgeschrittenen Mammakarzinom können diese Mutationen unter einer Behandlung mit Aromatasehemmern selektiert werden [1250]. In der SOFEA Studie wiesen 39,1%, in PALOMA-3 25,3% und in der EFFECT Studie 23,4% der Mammakarzinompatientinnen eine ESR1-Mutation auf.

Mammakarzinome mit einer solchen ESR1-Mutation sprechen in retrospektiven Analysen prospektiver Studien besser auf eine Therapie mit dem selektiven ER-Degrader („Abbauer“) (SERD) Fulvestrant als auf einen Aromatasehemmer an [1251], [1252]. Diese retrospektiven Daten haben zwischenzeitlich auch in prospektiven Studien zu therapierelevanten Resultaten geführt. Bidard et al. konnten beim fortgeschrittenen und vorbehandelten HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom zeigen, dass der orale SERD Elacestrant einer endokrinen Standardtherapie vor allem bei Nachweis einer ESR1-Mutation überlegen war (HR 0,55; 95% KI 0,39-0,77; p = 0,0005) [1242]. In der randomisierten, offenen Phase-III-Studie EMERALD nahmen Patientinnen mit ER-positivem/HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs teil, die eine bis zwei Linien einer endokrinen Therapie erhalten hatten, eine Vorbehandlung mit einem Cyclin-abhängigen Kinase-4/6-Inhibitor benötigten und ≤ 1 Chemotherapie erhielten [1242].

Die Patientinnen wurden nach dem Zufallsprinzip einer endokrinen Monotherapie mit Elacestrant 400 mg oral einmal täglich oder der Standardtherapie (SOC) zugewiesen. Primäre Endpunkte waren das PFS durch verblindete unabhängige zentrale Überprüfung bei allen Patienten und bei Patienten mit nachweisbaren ESR1-Mutationen im Blut. Die Patientinnen wurden nach dem Zufallsprinzip Elacestrant (n = 239) oder SOC (n = 238) zugeteilt. Bei 47,8 % der Patientinnen wurde eine ESR1-Mutation nachgewiesen, und 43,4 % hatten zuvor zwei endokrine Therapien erhalten. Das PFS verlängerte sich bei allen Patientinnen (HR 0,70; 95% KI 0,55-0,88; p = 0,002) und bei Patientinnen mit ESR1-Mutation (HR 0,55; 95% KI 0,39- 0,77; p = 0,0005). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse vom Grad 3/4 traten bei 7,2 % unter Elacestrant und bei 3,1 % unter SOC auf. Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, traten in der Elacestrant-Gruppe bei 3,4 % und in der SOC-Gruppe bei 0,9 % auf. Übelkeit jeglichen Grades trat bei 35,0 % unter Elacestrant und 18,8 % unter SOC auf (Grad 3/4, 2,5 % bzw. 0,9 %). Das OS als sekundärer Endpunkt wurde bei den ESR1-mutierten Patientinnen durch Elacestrant verbessert (HR 0,59; 95% KI 0,36-0,96; p = 0,03 nicht signifikant). Die Autoren schlossen daraus, dass Elacestrant der erste orale SERD ist, der in einer Phase-III-Studie bei Patientinnen mit ER-positivem/HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs eine signifikante Verbesserung des PFS gegenüber SOC sowohl in der Gesamtpopulation als auch bei Patientinnen mit ESR1-Mutationen bei kontrollierbarer Sicherheit zeigte. Die nachgewiesene Mutation in ESR1 im Blut (liquid biopsy) ist der erforderliche Biomarker für die Behandlung mit Elacestrant.

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

5.42	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **B**	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.	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊖⊖	⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊖⊖: siehe Evidenzbericht oder das zusammenfassende Evidenzkurzprofil zu Trastuzumab Deruxtecan [1253], [1173]	
	Starker Konsens	

Hintergrund T-DXd bei HER2-low

Die multizentrische, offene, randomisierte Phase-III-Studie DESTINY-Breast04 wurde bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs mit niedriger HER2-Expression (HER2-low) durchgeführt, die zuvor eine oder zwei Chemotherapien in der metastasierten Situation erhalten hatten [1253]. Die Patientinnen erhielten im Verhältnis 2:1 nach dem Zufallsprinzip T-DXd oder eine Chemotherapie nach Wahl des Arztes. In der Gesamtpopulation war das mediane PFS 9,9 Monate in der T-DXd Gruppe und 5,1 Monate in der Gruppe, die nach Wahl des Arztes behandelt wurde (HR 0,50; 95% KI 0,40-

0,63; P<0,001), das Gesamtüberleben betrug 23,4 Monate bzw. 16,8 Monate (HR 0,64; 95% KI 0,49-0,84; P = 0,001). Unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 oder höher traten bei 52,6 % der Patientinnen auf, die T-DXd erhielten, und bei 67,4 % der Patientinnen, die eine Chemotherapie nach Wahl des Arztes erhielten. Die Autoren schlossen daraus, dass bei Patientinnen mit HER2-low metastasiertem Brustkrebs T-DXd zu einem signifikant längeren progressionsfreien und Gesamtüberleben als die Chemotherapie nach Wahl des Arztes führt.

In der DESTINY-Breast04 Studie zeigte, wie oben bereits erwähnt, einen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Therapie nach Wahl des Arztes bei HER2-low lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom [1253]. Zwar war die überwiegende Mehrzahl der Patientinnen HR-positiv / HER2-negativ (n=494), eine kleine Subgruppe war allerdings HR-negativ / HER2-negativ (n=58). Diese Patientinnen hatten durch T-DXd ebenfalls ein signifikant verbessertes PFS (HR 0,46; 95 % KI 0,24 – 0,89) und OS (HR 0,48; 95 % KI 0.24-0.95), so dass T-DXd auch eine Option bei fortgeschrittenem und vorbehandeltem HER2-low TNBC ist.

5.43	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In der multizentrischen, offenen Phase-3-Studie DESTINY-Breast06 wurden Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem metastasierendem Brustkrebs mit niedriger HER2-Expression (ein Score von 1+ oder 2+ bei der immunhistochemischen [IHC] Analyse und negative Ergebnisse bei der In-situ-Hybridisierung oder ultralow HER2-Expression (IHC 0 mit Membranfärbung), die eine oder mehrere endokrin-basierte Therapielinien und keine vorherige Chemotherapie gegen metastasierenden Brustkrebs erhalten hatten, zu T-DXd oder einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes randomisiert. Von den 866 randomisierten Patienten wiesen 713 eine HER2-low Erkrankung und 153 eine HER2-ultralow Erkrankung auf. Bei den Patientinnen mit HER2-low Erkrankung betrug das mediane progressionsfreie Überleben 13,2 Monate (95 % KI 11,4 - 15,2) in der T-DXd -Gruppe und 8,1 Monate (95 % KI 7, 0 - 9,0) in der Chemotherapiegruppe (HR 0,62; 95 % KI 0,52 - 0,75; P<0,001); die Ergebnisse waren in der explorativen HER2-ultralow-Population konsistent. Unerwünschte Ereignisse des Schweregrads III oder höher traten bei 52,8 % der Patientinnen in der T-DXd -Gruppe und bei 44,4 % der Patientinnen in der Chemotherapie-Gruppe auf. Eine bestätigte interstitielle Lungenerkrankung trat in 11,3% auf. Bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem, HER2-low oder HER2-ultralow metastasierendem Brustkrebs, die eine oder mehrere endokrinbasierte Therapielinien erhalten hatten, führte die Behandlung mit T-DXd zu einem längeren progressionsfreien Überleben als eine Chemotherapie. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert [1254].

5.44	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **B**	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.	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊖⊖	⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊖⊖: siehe Evidenzbericht oder das zusammenfassende Evidenzkurzprofil zu Sacituzumab Govitecan [1255], [1166], [1173]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Therapeutische Ziele sind attraktiv, die einen Einsatz bei möglichst vielen Patientinnen ermöglichen. Das humane Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen-2 (Trop-2) ist ein Membran-Glykoprotein, welches an der Zellproliferation und -motilität beteiligt ist und häufig in epithelialen Tumoren überexprimiert wird. Sacituzumab Govitecan ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC) der dritten Generation, bestehend aus einem monoklonalen Anti-Trop-2-Antikörper (hRS7), einem hydrolysierbaren Linker und einem Zytostatikum (SN38), das die Topoisomerase 1 hemmt [1256]. Nach ermutigenden Ergebnissen beim TNBC verglichen Rugo et al. in einer Phase-III-Studie Sacituzumab Govitecan mit einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes (Eribulin, Vinorelbin, Capecitabin oder Gemcitabin) bei endokrin-resistentem und chemotherapeutisch vorbehandeltem fortgeschrittenem HR+/HER2- Mammakarzinom [1257], [1255]. Die randomisierte Phase-III-Studie TROPiCS-02 bestätigte die klinische Wirksamkeit von Sacituzumab Govitecan bei vorbehandelten Patientinnen mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem, inkurablem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom. Die Patientinnen wurden in einem 1:1 Verhältnis entweder in den experimentellen Arm (Sacituzumab Govitecan) oder in den Standardarm nach Wahl des Behandlers (Eribulin oder Capecitabin oder Vinorelbin oder Gemcitabin) randomisiert [1257]. Insgesamt wurden 543 Patienten nach dem Zufallsprinzip für die Behandlung mit Sacituzumab Govitecan (272 Patienten) oder einer Chemotherapie (271 Patienten) zugeteilt. Alle Patienten hatten zuvor Taxane, zumindest eine endokrine Therapielinie sowie CDK4/6i erhalten [1257]. Im Median waren drei Chemotherapielinien bei fortgeschrittener Erkrankung durchgeführt worden. Der primäre Endpunkt wurde mit einer 34%igen Verringerung des Risikos eines Fortschreitens der Erkrankung oder des Todes erreicht (Hazard Ratio [HR] 0,66; 95% KI 0,53-0,83; P = 0,0003). Das mediane PFS betrug 5,5 Monate mit SG und 4,0 Monate mit Chemotherapie. Die wichtigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse von Grad ≥ 3 (Sacituzumab Govitecan vs. Chemotherapie) waren Neutropenie (51% vs. 38%) und Durchfall (9% vs. 1%). Die Autoren schlossen aus ihren Ergebnissen, dass Sacituzumab Govitecan einen statistisch signifikanten PFS-Vorteil mit einem überschaubaren Sicherheitsprofil bei Patientinnen mit stark vorbehandeltem, endokrin-resistentem HR+/HER2-fortgeschrittenem Brustkrebs und begrenzten Behandlungsmöglichkeiten hat. In einer aktuell publizierten Auswertung der TROPiCS-02-Studie zeigte sich, dass das OS durch Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur Chemotherapie signifikant verbessert wurde (14,4 Monate vs. 11,2 Monate; HR 0,79; 95% KI 0,65-0,96; P = 0,020) [1255]. Dieser

Überlebensvorteil war in allen Untergruppen mit Trop-2-Expressionsniveau konsistent. Die Gesamtansprechrate (ORR) wurde durch Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur Chemotherapie signifikant verbessert (Odds Ratio 1,63; 95 % KI 1,03-2,56; P = 0,035), ebenso wie die Zeit bis zur Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands und der Lebensqualität (4,3 Monate vs. 3,0 Monate; HR 0-75; 95 % KI 0,61-0,92; P = 0,0059) und der Müdigkeit (2,2 Monate vs. 1,4 Monate; HR 0,73; 95 % KI 0,60-0,89]; P = 0,0021)

5.45	**Konsensbasierte Empfehlung**	**neu 2025**
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die globale, offene, randomisierte Phase-3-Studie TROPION-Breast01 untersuchte das gegen Trop-2 gerichtete ADC Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) mit einer vom Prüfer gewählten Chemotherapie bei HR-positivem / HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom [1258]. Patientinnen mit inoperablem/metastasiertem HR-positivem / HER2-negativem Brustkrebs, bei denen unter endokriner Therapie eine Progression der Erkrankung auftrat und die zuvor ein bis zwei Chemotherapien im inoperablen/metastasierten Stadium erhalten hatten, wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert Dato-DXd (6 mg/kg alle 3 Wochen) oder Therapie nach Wahl des Arztes(Eribulin/Vinorelbin/Capecitabin/Gemcitabin) zugewiesen. Die beiden primären Endpunkte waren PFS nach einer verblindeten unabhängigen zentralen Überprüfung und das OS. Die Patientinnen wurden randomisiert Dato-DXd (n = 365) oder Therapie nach Wahl des Arztes (n = 367) zugewiesen. Dato-DXd reduzierte das Risiko für Progression oder Tod signifikant (HR 0,63; 95 % KI 0,52 bis 0,76; P < 0,0001). Ein konsistenter PFS-Vorteil wurde in allen Untergruppen beobachtet. Obwohl die OS-Daten noch nicht ausgereift waren, wurde ein Trend zugunsten von Dato-DXd beobachtet (HR 0,84; 95 % KI 0,62 bis 1,14). Die Rate der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse Grad ≥3 war unter Dato-DXd niedriger als unter Therapie nach Wahl des Arztes (20,8 % gegenüber 44,7 %). Die häufigsten therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse (alle Grade; Grad ≥ 3) waren Übelkeit (51,1 %; 1,4 %) und Stomatitis (50 %; 6,4 %) unter Dato-DXd und Neutropenie (42,5 %; 30,8 %) unter Therapie nach Wahl des Arztes. Die Autoren schlussfolgerten, dass Patienten, die Dato-DXd erhielten, eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des PFS und ein günstiges und beherrschbares Sicherheitsprofil hatten.

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

5.46	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **B**	HER2-negative Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit *BRCA1/2*-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.	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊖⊖	⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊖⊖: siehe Evidenzbericht oder die zusammenfassenden Evidenzkurzprofile zu Talazoparib und Olaparib [1166], [1259], [1260], [1261], [1262], [1263], [1173]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Neben den Hormonrezeptoren (HR) und HER2 hat sich eine defekte DNA-Reparatur als aussichtreiches Ziel für eine individualisierte Behandlung etabliert. In diesem Kontext sind Malignome mit einer Mutation im Breast Cancer-1 (BRCA-1) oder BRCA-2 Gen besonders relevant [1264]. Diese Keimbahnmutationen treten bei in ca. 5% aller Mammakarzinome auf und sind die am häufigsten vorkommenden Mutationen, die mit einem erblichen Mammakarzinom assoziiert sind [1265]. Darüber hinaus lassen sich in ca. 5-10% der Fälle auch somatische Mutationen in beiden Genen nachweisen. Phänotypisch führen diese Mutationen gehäuft zu triple-negativen Mammakarzinomen (TNBC), die negativ für den Östrogenrezeptor (ER), Progesteronrezeptor (PR) und HER2 sind.

Poly (ADP-Ribose) Polymerase (PARP) spielt eine wesentliche Rolle bei der Reparatur von DNA Einzelstrangbrüchen durch eine Basen-Exzisionsreparatur. PARP-Inhibitoren (PARPi) wie Olaparib oder Talazoparib hemmen diesen Reparaturmechanismus und führen zu einer Akkumulation von DNA Einzelstrangbrüchen und dadurch zu DNA Doppelstrangbrüchen an der Replikationsgabel [1266], [1267]. Bei Tumoren, die einen Defekt in der homologen Rekombination, die zur fehlerfreien Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen dient, aufweisen, führt dies zur sogenannten synthetischen Letalität [1268]. Durch die Blockade dieser beiden Reparaturmechanismen können die Tumorzellen DNA Schäden nicht mehr effizient reparieren. Diese „Achillesferse“ ist besonders bei Defekten in der homologen Rekombination durch eine Mutation im *BRCA-1* oder *-2* Gen relevant. Beim fortgeschrittenen Mammakarzinom mit einer pathogenen Mutation in *BRCA-1/2* kann der PARPi Olaparib eingesetzt werden und führt zu einem verbesserten progressionsfreien Überleben (PFS) und bei Patientinnen ohne eine vorherige Chemotherapie in der Metastasierung zu einem verbesserten Gesamtüberleben (OS) sowie länger erhaltener QoL [1259], [1269], [1260]. Robson und Mitarbeiter behandelten in einer prospektiven randomisierten Phase 3 OlympiAD Studie 302 Patientinnen mit fortgeschrittenem BRCA mutiertem und HER2 negativem Mammakarzinom, die zuvor maximal 2 Systemtherapien für die metastasierte

Erkrankung erhalten hatten [1259]. Die Hälfte der Patientinnen war hormonrezeptorpositiv, die übrigen triple-negativ. Die Patientinnen wurden zwischen Olaparib (300 mg Tabletten zweimal täglich) und einer Chemotherapie (entweder Capecitabine oder Eribulin oder Vinorelbine) randomisiert. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) war bei den Patientinnen, die mit Olaparib behandelt wurden signifikant verlängert (8,0 vs. 4,2 Monate). Die Hazard Ratio (HR) betrug 0,58 mit einem 95% Konfidenzintervall (95% KI) 0,43 - 0,80 und p<0,001. Der Effekt von Olaparib war bei triple-negativen Patientinnen stärker ausgeprägt als bei hormonrezeptorpositiven. Die objektive Ansprechrate war bei den mit Olaparib behandelten Patientinnen ebenfalls signifikant höher (59,9% vs. 28,8%) während die mediane Zeit zum Ansprechen vergleichbar war (47 vs. 45 Tage). Die Rate an höhergradigen (≥Grad 3) Nebenwirkungen wiederum war unter Olaparib geringer (36,6% vs. 50,5%) als bei der Standardtherapie, die Rate an toxizitätsbedingten Therapieabbrüchen ebenso (4,9% vs. 7,7%). Demzufolge war auch die Zeit bis zu einem relevanten Abfall der Lebensqualität (QoL) unter Olaparib signifikant verlängert (HR 0,44; 95% KI 0,25 – 0,77; p=0,004).

Der PARPi Talazoparib wurde in einer Phase-III Studie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom untersucht [1261]. In dieser Studie wurden ausschließlich Patientinnen mit einer Keimbahnmutation von *BRCA-1/-2* untersucht. Insgesamt 431 Patientinnen wurden zwischen Talazoparib (1 mg täglich) und einer palliativen Chemotherapie (entweder Capecitabine oder Eribulin oder Gemcitabine oder Vinorelbin) randomisiert. Talazoparib führte zu einer signifikanten Verlängerung des medianen PFS (8,6 vs. 5,6 Monate; HR 0.54; 95% KI 0-41 - 0,71; P<0,001). Bezüglich des Gesamtüberlebens fand sich bei 57% der projizierten Ereignisse ein Trend zugunsten von Talazoparib (HR 0,76; 95% KI 0,55 – 1,06; P=0.11. Die Ansprechraten waren im Vergleich zur Standardtherapie durch Talazoparib signifikant erhöht (62,6% vs. 27,2%). Bezüglich des Nebenwirkungsprofils fanden sich höhergradige (≥Grad 3) hämatologische Toxizitäten vermehrt bei Talazoparib (55% vs. 38%) während höhergradige nichthämatologische Nebenwirkungen vergleichbar waren (32% vs. 38%). Des Weiteren konnte ein verzögerter Abfall der QoL bei Gabe des PARPi verglichen mit der Standardtherapie beobachtet werden [1261].

Rugo und Mitarbeiter berichteten in einer Analyse klinisch relevanter und präspezifizierter Subgruppen sowohl bei triple-negativen (HR 0.60; 95% KI 0,41-0,87) als auch bei hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen (HR 0,47; 95% KI 0,32-0,71) Mammakarzinompatientinnen eine vergleichbare Überlegenheit von Talazoparib gegenüber der Vergleichstherapie bezüglich des progressionsfreien Überlebens [1270].

5.2.7 Triple negatives Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

5.47	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	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 ≥ 1% als Erstlinientherapie behandelt werden.	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊖⊖	⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊖⊖: siehe Evidenzbericht oder die zusammenfassenden Evidenzkurzprofile zu Atezolizumab und Pembrolizumab [1166], [1271], [581], [1272], [580], [1273], [1274], [1173]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In den letzten Jahren ist die Bedeutung des Immunsystems auch beim Mammakarzinom immer mehr in den Fokus des Interesses gerückt. Speziell beim TNBC werden deutlich mehr somatische Mutationen und Neoantigene nachgewiesen als bei anderen molekularen Subtypen, welches für eine erhöhte Immunogenität spricht [1275]. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass sowohl Transkripte von Immunzellen als auch tumor-infiltrierende Lymphozyten (TILs) ihren stärksten prognostischen und prädiktiven Einfluss bei TNBC haben [1276], [1277], [1278], [1279], [1280].

Die Rolle des Immunsystems beim Mammakarzinom ist janusköpfig. Neben einer tumorhemmenden, von Typ1-T-Helferzellen (TH1) orchestrierten, akuten Inflammation durch CD8 Lymphozyten, B Zellen oder M1 Makrophagen kann es auch zu einer tumorfördernden, TH2 gesteuerten, chronischen Inflammation durch M2 Makrophagen, regulatorische T-Zellen oder Immuncheckpoints wie dem Programmed Death 1 (PD-1) oder dessen Liganden (PD-L1) kommen. Durch die dynamische Interaktion zwischen Immunsystem und Tumor kommt es zu unterschiedlichen Stadien der Tumorevolution (Elimination – Äquilibrium – Ausbruch) [1281]. Um eine Zerstörung von Krebszellen durch das Immunsystem zu erreichen, müssen verschiedene Stadien schrittweise durchlaufen werden, die zusammengefasst als Krebs-Immunzell-Zyklus bezeichnet werden [1282].

Eine wichtige therapeutische Zielstruktur innerhalb des Krebs-Immunzell-Zyklus stellen sogenannte “Immune Checkpoints” dar. Immun-Checkpoint Inhibitoren blockieren die Interaktion von bestimmten Zelloberflächenproteinen, die als „Bremse“ von Immunreaktionen dienen. Der derzeit beim Mammakarzinom relevanteste immunologische Kontrollpunkt ist PD-1/PD-L1 [1283]. Durch die Reaktion von PD-1 auf T-Zellen mit PD-L1, das sowohl auf T-Zellen als auch auf Tumorzellen exprimiert werden kann, kommt es zur Hemmung der T-Zell vermittelten Immunität gegen den Tumor. Durch den Einsatz von monoklonalen Antikörpern, sogenannten Immun-Checkpoint Inhibitoren (ICPi), die PD-1 (z.B. Pembrolizumab) oder PD-L1 (z.B. Atezolizumab) blockieren, kommt es zum „Lösen der Bremse“ des Immunsystems und dadurch zu gesteigerter Aktivität des Immunsystems gegen den Tumor. Die Monoaktivität von ICPi wie

Atezolizumab war in Phase-I-Studien beim fortgeschrittenen und ausgedehnt vorbehandelten triple-negativen Mammakarzinom überschaubar [1280], [1281]. Die Effektivität kann allerdings durch Hinzunahme einer Chemotherapie oder bei Patientinnen mit weniger Vortherapien deutlich gesteigert werden. Tatsächlich hat der ICPi Atezolizumab kombiniert mit nanopartikel-albumin-bound(nab)-Paclitaxel in der Erstlinientherapie bei fortgeschrittenen und PD-L1-positiven TNBC das Überleben statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert [580].

Die randomisierte, doppelt-verblindete Phase-III Studie (IMpassion130) bestätigte die klinische Wirksamkeit von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel als Erstlinientherapie in einer Kohorte von insgesamt 902 Patientinnen mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem triple-negativem Mammakarzinom. Die Patientinnen wurden in einem 1:1 Verhältnis entweder in den experimentellen Arm (Atezolizumab kombiniert mit nab-Paclitaxel) oder in den Placeboarm (nab-Paclitaxel + Placebo) randomisiert. Primäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben. Die Ergebnisse zeigten ein signifikant verlängertes PFS, sowohl in der ITT Gruppe (intention to treat) als auch in der Subgruppe der PD-L1 positiven TNBC Patientinnen: das PFS war 7,2 Monate im experimentellen Arm im Vergleich zu 5,5 Monaten im Placebo-Arm (HR 0,80; 95% KI 0,69-0,92; P=0,002). In der Subgruppe der PD-L1 positiven TNBC Patientinnen lag das PFS bei 7,5 Monaten im Vergleich zu 5 Monaten im Placebo-Arm (HR 0,62; 95% KI 0,49-0,78; P<0,001). Atezolizumab verlängerte in Kombination mit nab-Paclitaxel das OS in PD-L1 positiven Patientinnen (25,0 versus 15,5 Monaten, HR 0,62; 95% KI 0,45-0,86).

Die randomisierte, doppelt-verblindete Phase-III Studie KEYNOTE-355 bestätigte die klinische Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie als Erstlinientherapie in einer Kohorte von insgesamt 847 Patientinnen mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem triple-negativem Mammakarzinom. Die Patientinnen wurden in einem 2:1 Verhältnis entweder in den experimentellen Arm (Pembrolizumab kombiniert mit Chemotherapie) oder in den Placeboarm (Chemotherapie + Placebo) randomisiert. Als Chemotherapien wurden entweder nab-Paclitaxel oder Paclitaxel oder Carboplatin/ Gemcitabin verwendet. Primäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben. Die Ergebnisse zeigten bei PD-L1 CPS ≥10% ein signifikant verlängertes PFS durch die Hinzunahme von Pembrolizumab zur Chemotherapie: das PFS lag bei 9,7 Monaten im experimentellen Arm im Vergleich zu 5,6 Monaten im Placebo-Arm (HR 0,65; 95% KI 0,49–0,86; P=0,0012). Die Raten behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse ≥ Grad 3 betrugen 68% in der Pembrolizumab-Chemotherapie-Gruppe und 67 % in der Placebo-Chemotherapie-Gruppe [581]. In einer aktuellen Asuswertung konnte von Rugo et al. gezeigt werden, dass Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie bei CPS ≥10 auch das mediane 2-Jahres OS signifikant von 16,1 auf 23,0 Monate verlängerte (HR 0,73; 95% KI 0,55-0,95; P= 00093) [1271].

5.48	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	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.	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊖⊖	⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊖⊖: siehe Evidenzbericht oder das zusammenfassende Evidenzkurzprofil zu Sacituzumab Govitecan [1166], [1284], [1285], [1173]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Speziell das metastasierte triple-negative Mammakarzinom, das negativ für den Östrogenrezeptor (ER) und, den Progesteronrezeptor (PR) ist und keine Überexpression von HER2 aufweist, hat eine ungünstige Prognose mit einer medianen objektive Ansprechrate (ORR) von 23%, einem progressionsfreien Überleben von 5,4 Monate und einem Gesamtüberleben von 17,5 Monaten, wenn es mit einer Chemotherapie behandelt wird [1286]. Das TNBC führt daher zu einer relevanten wirtschaftlichen und humanitären Belastung der betroffenen Frauen, deren sozialen Umfelds und auch des Gesundheitswesens, da meist jüngere Frauen erkrankt sind [1287].

Bei fortgeschrittenem TNBC konnte eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erst in den letzten Jahren durch gezielte Therapien wie Olaparib als Inhibitor der Poly (ADP-Ribose) Polymerase bei Patientinnen mit Keimbahnmutationen im Breast Cancer-1 (*BRCA-1*) oder *BRCA-2* Gen [1260] oder Immun-Checkpoint Inhibitoren wie Atezolizumab oder Pembrolizumab bei Tumoren mit Expression von PD-1 oder dessen Liganden PD-L1 erreicht werden [580], [581]. Diese Therapieoptionen sind zielgerichtete Therapien, die demzufolge nicht bei allen Patientinnen mit fortgeschrittenem TNBC eingesetzt werden können. Daher sind therapeutische Ziele attraktiv, die einen Einsatz bei möglichst vielen Patientinnen ermöglichen. Das humane Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen-2 (Trop-2) ist ein Membran-Glykoprotein, welches an der Zellproliferation und -motilität beteiligt ist und häufig in epithelialen Tumoren überexprimiert wird. Sacituzumab Govitecan ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat der dritten Generation, bestehend aus einem monoklonalen Anti-Trop-2-Antikörper (hRS7), einem hydrolysierbaren Linker und einem Zytostatikum (SN38), das die Topoisomerase 1 hemmt [1256]. SG hatte in frühen Studien bei mehrfach vorbehandelten, metastasierten TNBC Patientinnen beeindruckende Ergebnisse mit Ansprechraten von 33,3% und einem medianen PFS von 5,5 Monaten sowie einem OS von 13,0 Monaten erreicht [1284]. Darauf aufbauend wurde in der Phase-III ASCENT-Studie bei vorbehandeltem TNBC SG mit einer Therapie nach Wahl des Therapeuten (Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder Gemcitabin) verglichen [1288]. In dieser randomisierten Phase-III Studie war SG der Vergleichstherapie nach Wahl des Behandlers statistisch signifikant und klinisch relevant in allen Endpunkten überlegen. Die randomisierte Phase-III Studie ASCENT bestätigte die klinische Wirksamkeit von Sacituzumab Govitecan bei vorbehandelten Patientinnen mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem, inkurablem triple-negativem Mammakarzinom. Die Patientinnen wurden in einem 1:1

Verhältnis entweder in den experimentellen Arm (Sacituzumab Govitecan) oder in den Standardarm nach Wahl des Behandlers (Eribulin oder Capecitabin oder Vinorelbin oder Gemcitabin) randomisiert. . Insgesamt wurden 468 Patienten ohne aktive Hirnmetastasen nach dem Zufallsprinzip für die Behandlung mit Sacituzumab Govitecan (235 Patienten) oder einer Chemotherapie (233 Patienten) zugeteilt. Alle Patienten hatten zuvor Taxane erhalten. Das mediane PFS betrug 5,6 Monate mit SG und 1,7 Monate mit Chemotherapie nach Wahl des Behandlers (HR 0,41; 95% KI 0,32 - 0,52; P<0,001). Das mediane Gesamtüberleben betrug 12,1 Monate mit SG verglichen mit 6,7 Monate mit Chemotherapie nach Wahl des Behandlers (HR 0,48; 95% KI 0,38 - 0,59; P<0,001). Der Prozentsatz der Patienten mit objektivem Ansprechen lag bei 35% mit SG und 5% mit Chemotherapie nach Wahl des Behandlers. Die Inzidenz der wichtigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen Grad ≥ 3 waren (jeweils SG vs. Chemotherapie nach Wahl des Behandlers)) Neutropenie (51 % vs. 33 %), Leukopenie (10 % vs. 5 %), Diarrhöe (10 % vs. <1%), Anämie (8% vs. 5%) und febrile Neutropenie (6% vs. 2 %).

5.2.8 Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

Kriterien vor einer Chemotherapie

5.49	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Vor Durchführung einer Chemotherapie sollen der Allgemeinzustand und die Komorbidität, die Vortherapien der Patientin erhoben und die Adhärenz abgeschätzt werden.	
	Starker Konsens	

Toxizitätsbeurteilung

5.50	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Während der Therapie soll eine regelmäßige Toxizitätsbeurteilung (subjektiv und objektiv) erfolgen. Die Dosierung soll ebenso wie die angestrebten Zeitintervalle gemäß generell akzeptiertem Standard- bzw. aktuell 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.	
	Starker Konsens	

Modifikation der Chemotherapie

5.51	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Eine Unterbrechung der Therapie sollte bei klinisch relevanter Progression oder nicht tolerabler Toxizität erfolgen. Ein Wechsel auf eine andere Chemotherapie sollte ohne nachgewiesene Progression oder ohne nicht tolerable Toxizität nicht erfolgen.	
	Starker Konsens	

Polychemotherapie/Kombinationstherapie

5.52	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei Indikation zu einer Chemotherapie sollten Patientinnen ohne hohen Remissionsdruck eine Mono-Chemotherapie erhalten.	
Evidenzlevel **1**	[1289], [1290]	
	Starker Konsens	

5.53	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
ST	Die Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Bevacizumab kann in der Erstlinientherapie das progressionsfreie Überleben verbessern, allerdings mit erhöhter Nebenwirkungsrate und ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben.	
Evidenzlevel **1**	[1291], [1292], [1293], [1294], [1295], [1296], [1166]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei stärkeren Beschwerden und raschem Wachstum bzw. aggressivem Tumorverhalten, d.h. bei hohem Remissionsdruck, kann eine Therapie mit einem ADC, eine Therapie mit ET + CDK4/6-Inhibitor, ggf. eine Polychemotherapie oder eine Chemotherapie + Bevacizumab durchgeführt werden. Aufgrund der Heterogenität der Metastasen und der individuellen Krankheitsverläufe kann keine einheitliche Therapiestrategie vorgegeben werden. Die Monotherapie weist zwar niedrigere Remissionsraten als

Polychemotherapien auf, die Überlebenszeit wird hiervon jedoch nicht signifikant negativ beeinflusst. Monotherapien sind besser verträglich, sodass – wann immer möglich – eine Monotherapie durchgeführt werden sollte. Lediglich bei starken Beschwerden, raschem Tumorwachstum und aggressivem Tumorverhalten kann eine Polychemotherapie indiziert sein. Dies wird unterstützt durch eine 2013 publizierte Cochrane-Metaanalyse, welche ergab, dass sich durch eine Kombinationstherapie im Vergleich zu einer sequentiellen Monochemotherapie keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben zwischen Kombinationstherapie und einer sequentiellen Monochemotherapie ergaben (OS HR 1,04; 95% KI 0,93-1,16; P=0,45 / PFS HR 1,11; 95% KI 0,99-1,25; P=0,08). Das Ansprechen war durch die Kombinationschemotherapie im Vergleich signifikant höher, allerdings zeigte sich auch eine höhere Toxizität hinsichtlich der Rate an febrilen Neutropenien. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Ergebnisse dieser Metaanalyse die Empfehlungen zu einer sequentiellen Monotherapie im Vergleich zu einer Kombinationschemotherapie unterstützen bis auf die Fälle mit schneller Tumorprogression und hohem Remissionsdruck [1289].

Hat die Patientin in der (neo)adjuvanten Therapie noch keine Anthrazykline/Taxane erhalten, so können diese primär eingesetzt werden. Ansonsten kommen Anthrazykline in liposomaler Form, nab-Paclitaxel, Alkylanzien, Capecitabine, Eribulin, Platinkomplexe und Vinorelbin zum Einsatz [1297], [1298].

Vor Durchführung und während einer Chemotherapie müssen der Allgemeinzustand der Patientin sowie die Nebenwirkungen der Therapie regelmäßig beurteilt werden. Eine Evaluation des Therapieeffektes mittels Bildgebung sollte alle 6-12 Wochen (Intervall je nach Krankheitsausbreitung, Krankheitsdynamik und klinischer Situation) erfolgen. Im Verlauf können bei Remission und guter klinischer und laborchemischer Beurteilbarkeit des Erkrankungsstatus die bildgebenden Intervalle verlängert werden. Bei Progress oder ausgeprägter Toxizität sollte die Therapie beendet werden. Der therapeutische Index (individueller Patientenvorteil versus therapiebedingte Nebenwirkungen) sollte in der Gesamtbeurteilung der Therapie positiv ausfallen.

Die Dosierung sowie die angestrebten Zeitintervalle der Therapie sollten allgemeinen Richtlinien der Therapie, d.h. anerkannten publizierten Protokollen, angepasst sein.

Eine Metaanalyse von Ghersi et al. zeigte, dass taxanhaltige Chemotherapien mit einem verbesserten progressionsfreien und Gesamtüberleben sowie einem erhöhten Tumoransprechen assoziiert waren. Allerdings führten sie auch zu erhöhtem Risiko von Neuropathie bei jedoch geringerem Risiko von Übelkeit und Erbrechen im Vergleich zu nicht-Taxan-haltigen Regimen [1299].

Bevacizumab beim metastasierten Mammakarzinom (1. Linie)

Die bessere Wirksamkeit einer Erstlinien-Behandlung mit Paclitaxel plus Bevacizumab (P/Bev) im Vergleich zu einer Paclitaxel-Monotherapie wurde in einer randomisierten Phase-III-Studie belegt: In der E2100-Studie verdoppelte der kombinierte Einsatz von P/Bev die objektive Ansprechrate (36.9% vs. 21.2%; p<0.001), was in einer nachfolgenden unabhängigen Auswertung bestätigt wurde (48,9% vs. 22,2%; p<0,0001). Dieses Ergebnis wurde unabhängig vom Hormonrezeptor-Status der Tumore erzielt. Mit P/Bev wurde eine signifikante Verlängerung der progressionsfreien Zeit (PFS) von 11.4 vs. 5.8 Monaten (HR 0,42; 95% KI, 0,34 – 0,52; P<0.001) im Vergleich zur Monotherapie erzielt, die ebenfalls in der Kontrollauswertung bestätigt wurde (11.3 vs. 5.8 Monate; HR 0,48; 95% KI 0.385 - 0.607; P < 0,0001) [1291], [1292]. Ein Vorteil

hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens (OS) konnte hingegen nicht belegt werden (26.7 vs. 25.2 Monate; HR 0.88; P=0.16). Blutdruckerhöhungen > Grad 3 (14.8% vs. 0.0%, P < 0.001), Proteinurie (3.6% vs. 0.0%, P < 0.001), Kopfschmerzen (2.2% vs. 0.0%, P = 0.008) und cerebrovasculäre Ischämien (1.9% vs. 0.0%, P = 0.02) traten dabei deutlich häufiger beim Einsatz von P/Bev im Vergleich zur Monotherapie mit Paclitaxel auf [1291].

Die Effektivität einer Erstlinien-Kombinationstherapie von Capecitabin mit Bevacizumab (Cap/Bev) wurde ebenfalls in mehreren Phase III Studien belegt. Hier zeigte sich ein medianes PFS für diese Taxan-freie Kombination von 9,2 (RIBBON-1), 8,8 (CARIN) und 8,1 Monaten (TURANDOT) [1293], [1294], [1295].

Zusammenfassend zeigten sich in den Phase-III-Studien mit der Hinzunahme von Bevacizumab erhöhte Remissionsraten und eine Verbesserung des PFS, sodass trotz fehlendem Überlebensvorteil eine Kombinationstherapie insbesondere bei höherem „Remissionsdruck“ und bei fehlender Risikokonstellation betreffend Nebenwirkungen (kein unkontrollierter arterieller Hypertonus, keine cerebrovaskulären Ischämien und keine tiefen Venenthrombosen in der Vorgeschichte) geeignet erscheint.

5.3 Spezifische Metastasenlokalisationen

5.3.1 Grundsätzliches Vorgehen bei Fernmetastasierung

5.54	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Neben einer Systemtherapie soll die Indikation zu einer operativen bzw. lokal ablativen Therapie von Fernmetastasen individuell und in einem interdisziplinären Konsil gestellt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Im Individualfall können Patientinnen mit einer Oligometastasierung (Staging), gutem Performancestatus und langem zeitlichen Intervall zur Ersttherapie von einer lokalen Therapie profitieren [1300]. Die prognostische Relevanz gegenüber einer adäquaten Systemtherapie ist allerdings unklar, da zu dieser Fragestellung nur retrospektive Studien mit streng vorselektionierten Patientinnen vorliegen.

Im folgenden Kapitel werden an mehreren Stellen Empfehlungen der S3-Leitlinie Supportive Therapie von onkologischen PatientInnen AWMF-Registernummer 032-054OL aufgeführt. Die Leitliniengruppe ist der Ansicht, dass diese Empfehlungen direkt auf die Patientin mit Mammakarzinom übertragen werden können.

Achtung: Bei Änderung dieser Empfehlung in der S3-Leitlinie Supportive Therapie von onkologischen PatientInnen (aktuelle Version unter http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html), beispielweise im Rahmen einer Aktualisierung, verlieren diese Empfehlungen an dieser Stelle ebenfalls ihre Gültigkeit.

5.3.2 Spezielle Behandlung von Skelettmetastasen

Zur Diagnostik und Therapie von Skelettmetastasen wird auf die S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen verwiesen (http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html).

Ossäre Metastasen treten bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom sehr häufig auf (> 50%). Damit einhergehende skelettale Komplikationen / Skeletal related events (SREs) wie pathologische Frakturen, Schmerzen mit erhöhtem Analgetikaverbrauch, spinale Kompressionssyndrome oder Hyperkalzämie erfordern eine effektive und oftmals auch interdisziplinäre Therapie. Zur Diagnose ist bei symptomatischen Tumorpatientinnen eine Knochenszintigraphie zur Beurteilung der Ausbreitung des ossären Befalls geeignet. Bei V.a. Frakturgefährdung soll ein röntgenbasiertes Verfahren (Nativ-Röntgen / CT) erfolgen. Bei V.a. Weichteilbeteiligung oder bei neurologischen Ausfällen mit V.a. Myelokompression sollte eine MRT durchgeführt werden. Bei Nachweis einer neu aufgetretenen ossären Manifestation ist eine erneute Ausbreitungsdiagnostik notwendig. Diese verschiedenen bildgebenden Verfahren haben unterschiedliche Sensitivitäten und Spezifitäten bei der Diagnose von Knochenmetastasen [1301].

Der Vorschlag einer Therapie soll in Abhängigkeit von der Dringlichkeit und vom Therapieziel interdisziplinär durch Operateur, Radioonkologen, Nuklearmediziner, internistischen Onkologen, onkologisch tätige Fachärzte, Schmerztherapeuten und ggf. Vertreter weiterer Fachdisziplinen festgelegt werden.

Bei Patientinnen mit ossären Manifestationen stehen folgende Therapieoptionen zu Verfügung:

- Medikamentöse Schmerztherapie
- Lokale Bestrahlung
- Operative Intervention
- Systemische Tumortherapie
    - Zytostatika, Hormontherapie, zielgerichtete Substanzen, immunmodulierende Therapie u.a.
    - Radionuklide
    - Bisphosphonate bzw. RANK-Ligand-Antikörper

Bei schmerzhaften Knochenmetastasen steht an erster Stelle eine konsequente medikamentöse Analgesie in Kombination mit einer Radiotherapie. Bei stabilen ossären Manifestationen inklusive stabilen Wirbelkörpermanifestationen ohne Nachweis einer Myelonkompression ist die konservative Therapie (z.B. systemische Tumortherapie, Radiotherapie, Radionuklidtherapie, Bisphosphonate/RANK-Ligand-Antikörper) indiziert. Bei Patientinnen mit Myelonkompression und neurologischen Symptomen stehen die Operation gefolgt von Radiotherapie oder eine alleinige Radiotherapie zur Verfügung. Die Therapieempfehlung soll interdisziplinär unter besonderer Berücksichtigung der Grunderkrankung, der Operabilität und der Chancen der neurologischen Erholung erfolgen. Bei der kombinierten Therapie (Chirurgie + Radiotherapie) soll zunächst der chirurgische Eingriff durchgeführt werden. Bei Patientinnen mit Stabilitätsgefährdung bei ossärer Manifestation (mit oder ohne bereits eingetretene Fraktur) stehen die Operation und Radiotherapie zur Verfügung. Die Operation ist zu bevorzugen, wenn sie durchführbar ist und ein positiver Effekt auf die Lebensqualität und/ oder Lebenszeit zu erwarten ist.

5.3.2.1 Indikationen zur Strahlentherapie

5.55	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2025
EK	**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).	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zur Begründung dieser Empfehlung siehe S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen (http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html).

Die Indikation soll immer interdisziplinär, insbesondere in Abwägung einer potenziell chirurgischen Intervention, erfolgen.

Zur Schmerztherapie bei unkomplizierten Knochenmetastasen (ohne bereits eingetretene Rückenmarkskompression oder Fraktur) erreicht eine Einzeitbestrahlung mit 1 x 8 Gy eine gleich gute Reduktion wie fraktionierte Bestrahlungsserien (5 x 4 Gy oder 10 x 3 Gy). Nach fraktionierter Bestrahlung wird jedoch seltener eine Re-Bestrahlung im weiteren Verlauf erforderlich [1302]. Die Gesamtprognose der Patientinnen sollte bei der Wahl des Bestrahlungsschemas für Knochenmetastasen berücksichtigt werden. Fraktionierte Bestrahlungskonzepte (z.B. 5 x 4 Gy oder 10 x 3 Gy) sollten bei Patientinnen mit günstigerer Prognose bevorzugt werden. Eine Rekalzifizierung einer osteolytischen Metastase ist frühestens ca. 3 Monate nach Strahlentherapie zu erwarten [1302]. Mit modernen Bestrahlungstechniken kann in der Regel eine erneute palliative Bestrahlung von Skelettmetastasen nach Vorbestrahlung durchgeführt werden und erreicht in etwa der Hälfte der Fälle ein gutes Schmerzansprechen [1303]. Eine Strahlentherapie von ossären Metastasen kann parallel zu einer Therapie mit antiresorptiven Substanzen (Bisphophonate, RANK-Ligand-Antikörper) durchgeführt werden [1304]. Eine Radionuklidtherapie mit Samarium-153 kann bei Patientinnen mit multifokalen ossären Metastasen solider Tumoren zur Reduktion der Schmerzsymptomatik durchgeführt werden [1305].

Bei Patientinnen mit einer akut aufgetretenen, funktionell relevanten Rückenmarkschädigung (z.B. Beinparese, Blasen-Mastdarmstörung) in gutem Allgemeinzustand und ausreichender Überlebensprognose soll eine notfallmäßige Dekompression erfolgen, um bleibende neurologische Defizite zu minimieren [1306]. Der chirurgischen Dekompression sollte sich eine postoperative fraktionierte Strahlentherapie anschließen. Nach operativer Dekompression bei Myelonkompression sollte die Radiatio bei

trockenen Wundverhältnissen innerhalb von 14 Tagen begonnen werden. Nach intraläsional und marginal durchgeführtem operativem Verfahren an ossären Manifestation sollte eine lokale Bestrahlung erfolgen. Die postoperative Strahlentherapie nach stabilisierenden Eingriffen sollte nach Abschluss der Wundheilung erfolgen. Sowohl an den Extremitäten als auch an der Wirbelsäule sollte keine präoperative Bestrahlung im Operationsgebiet erfolgen.

5.3.2.2 Indikationen zur operativen Therapie

5.56	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	**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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zur Begründung dieser Empfehlung siehe S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen (http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html).

Eine bioptische Sicherung unter etablierten Kautelen [1307] soll bei V.a. ossäre Manifestationen durchgeführt werden bei:

- Erstmaligem bildgebendem Nachweis einer möglichen (auch multiplen) Skelettmetastasierung bei lange zurückliegendem Primärtumor
- Isolierter Knochenläsion bei potentiellem kurativen Therapieansatz ohne weitere Metastasen
- Radiologische und/ oder klinische Befunde nicht in Einklang mit der Diagnose einer Knochenmetastase zu bringen sind (Differentialdiagnosen sind zu bedenken)

Die Indikation zu einer operativen Intervention soll interdisziplinär, insbesondere in Abwägung einer potentiell strahlentherapeutischen Intervention erfolgen.

Die bereits eingetretene oder drohende pathologische Fraktur stellt im Bereich der Extremitäten die wesentliche Indikation für eine chirurgische Therapie dar. Bei Vorliegen einer pathologischen Fraktur der unteren Extremitäten einer bislang mobilen Patientin besteht eine Indikation zur operativen Therapie. Bei der Wahl des geeigneten Operationsverfahrens bei ossären Manifestationen im Bereich der Extremitäten ist

neben der Entität und Strahlensensibilität des Tumors die Prognose der Patientin zu berücksichtigen.

Bei stabilen Wirbelkörpermetastasen oder Manifestationen ohne Nachweis einer Myelonkompression ist die konservative Therapie (systemische Tumortherapie, Radiotherapie, Radionuklidtherapie, Bisphosphonat/ RANK-Ligand-Antikörper) der operativen vorzuziehen.

Bei therapierefraktären Schmerzen mit drohender bzw. eingetretener Kompressionsfraktur eines oder mehrerer Wirbelkörper im Bereich der BWS und LWS ohne Einbruch des Tumors in den Spinalkanal ist durch eine perkutane Zementaugmentation durch eine Vertebro- oder Kyphoplastie eine zügige Schmerzreduktion erzielbar [1308], [1309]. Bei Patientinnen mit einer akut aufgetretenen, funktionell relevanten kompressionsbedingten Rückenmarkschädigung (z.B. proximale Beinparese, Blasen-Mastdarmstörung) bei gutem Allgemeinzustand und ausreichender Überlebensprognose soll eine notfallmäßige Dekompression erfolgen, um bleibende neurologische Defizite zu minimieren. Der chirurgischen Dekompression sollte sich eine postoperative Strahlentherapie mit 10 x 3 Gy anschließen. Nach operativer Dekompression bei Myelonkompression sollte die Radiatio bei trockenen Wundverhältnissen innerhalb von 14 Tagen begonnen werden [1306].

5.3.3 Behandlung von Hirnmetastasen

5.57	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	Singuläre Hirnmetastasen sollten reseziert werden oder mittels stereotaktischer Radiotherapie behandelt werden. Entscheidungskriterien bei der Wahl das Therapieverfahrens sind Tumorgröße, Metastasenlokalisation, Symptomatik, das Vorliegen einer Mittellinienverlagerung sowie die Gesamtprognose.	
Evidenzlevel **2**	[1310]	
	Starker Konsens	

5.58	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **B**	Nach Hirnmetastasenresektion sollte bei limitierter zerebraler Metastasierung eine lokale fraktionierte Bestrahlung oder stereotaktische Radiotherapie des Tumorbetts erfolgen.	
Evidenzlevel **2**	[1310]	
	Starker Konsens	

5.59	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Infratentorielle Metastasen sollten bei drohendem Verschlusshydrozephalus primär reseziert werden.	
	Starker Konsens	

5.60	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Bei Vorliegen einer limitierten Anzahl von Hirnmetastasen (in der Größenordnung 2 – 4), die ein bestrahlbares Gesamtvolumen nicht überschreiten, soll der initialen Radiochirurgie aufgrund der geringeren negativen Auswirkungen auf die Neurokognition im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung, der kürzeren Behandlungsdauer und der höheren Kontrollrate der Vorzug gegeben werden.	
Evidenzlevel 2	[1310]	
	Starker Konsens	

5.61	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Für Patientinnen mit 5-10 Hirnmetastasen, die ein bestrahlbares Gesamtvolumen nicht überschreiten, kann eine stereotaktische Radiotherapie als Alternative zur Ganzhirnbestrahlung erfolgen.	
	Starker Konsens	

5.62	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Sollte eine Operation oder eine stereotaktische Radiotherapie nicht infrage kommen, kann die alleinige Ganzhirnbestrahlung eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

5.63	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **0**	Die Kombination aus Resektion oder Radiochirurgie mit einer Ganzhirnbestrahlung verbessert gegenüber alleiniger Operation oder Radiochirurgie das hirnspezifische progressionsfreie Überleben, nicht jedoch das Gesamtüberleben. Sie kann im Einzelfall erwogen werden.	
Evidenzlevel **4**	[1310]	
	Starker Konsens	

5.64	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Es gibt keine Indikation zur Kombination einer Ganzhirnbestrahlung mit radiosensibilisierenden Pharmaka.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Das Mammakarzinom ist die zweithäufigste Ursache von ZNS-Metastasen (nach den Lungenkarzinomen). Angaben zur tatsächlichen Inzidenz schwanken in der Literatur zwischen 15-20%; in Autopsie-Kollektiven bis zu 40% [1311], [1312]. In den letzten Jahren zeigt sich eine steigende Inzidenz der Hirnmetastasierung bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Die steigende Inzidenz wird auf das längere Überleben aufgrund besserer Kontrolle der Grunderkrankung und der extrakraniellen Metastasen sowie verbesserte diagnostische Maßnahmen (MRT) und deren größere Nutzung zurückgeführt. Als Risikofaktoren wurden im Rahmen von Subgruppenanalysen Patientinnen mit triple-negativer Histologie und HER2-positivem Status identifiziert [1313]. Als singulär bezeichnet man eine einzige Metastase im Gehirn bei gleichzeitig nachweisbaren Metastasen in anderen Organen, als solitär kennzeichnet man die singuläre zerebrale Metastase als einzige (nachgewiesene) Metastase im Organismus.

Die Gesamtprognose ist mit einer medianen Überlebenszeit von 2 bis 25 Monaten limitiert. Einzelne Patientinnen überleben allerdings mehrere Jahre rezidivfrei. Insbesondere bei spät im Verlauf der Erkrankung isoliert auftretenden Hirnmetastasen erscheint daher eine intensivierte Therapie gerechtfertigt. Mittels einer rekursiven Partitionsanalyse der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) an einem Kollektiv mit Hirnmetastasen (überwiegend vom Lungenkarzinom) der USA wurden nach einfachen prognostischen Kriterien (Alter < 65, Karnofsky-Index > 70, systemische Erkrankung kontrolliert) 3 Prognoseklassen (RPA Class I – III) auf der Basis einer Ganzhirnbestrahlung als Therapiemaßnahme definiert. Mithilfe dieser drei Klassen kann das mediane Überleben zwischen weniger als 2 oder länger als 7 Monaten geschätzt werden [1314]. Aufgrund neuerer Daten wurde 2012 ein neuer Score, der sog. Graded Prognostic Assessment (GPA), vorgeschlagen [1315], erneut auf der Basis einer

Ganzhirnbestrahlung, der durch Primärtumor-spezifische Indices dezidiert für das Mammakarzinom ergänzt wurde. Unter Verwendung des Mammakarzinom-spezifischen Scores (Vergabe von Punkten für Karnofsky-Index, histologischer Subtyp, Alter) ergeben sich mediane Überlebenszeiten für GPA 0-1: 3,4 Monate, für GPA 1,5-2: 7,7 Monate, für GPA 3: 15 Monate und für GPA 3,5-4: 25,3 Monate.

Die Therapiestrategie richtet sich neben den o. g. Prognosefaktoren nach Anzahl, Lage und Größe der Hirnmetastasen. Die wesentlichen Therapiemodalitäten umfassen Resektion, Radiochirurgie, fraktionierte Strahlentherapie, z.B. als stereotaktisch geführte, lokale Strahlentherapie oder als Ganzhirnbestrahlung, und medikamentöse Tumortherapie. Bei der Beurteilung des Effekts lokaler Therapien in klinischen Studien ist zu beachten, dass die mediane Überlebenszeit nicht nur durch die Wirksamkeit der Behandlung der Hirnmetastasen beeinflusst wird, sondern auch an den Folgen der systemischen Tumorprogression.

Operation: Die Operation hat einen sicheren Stellenwert in der Therapie von Hirnmetastasen [1316]. Das mediane Überleben verbessert sich bei Resektion singulärer Metastasen und nachfolgender Ganzhirnbestrahlung um 6-9 Monate gegenüber alleiniger Ganzhirnbestrahlung. Bei symptomatischen großen Metastasen ist die palliative Wirkung der Resektion von Bedeutung. Zwei von 3 randomisierten Studien kamen zu dem Schluss, dass die Resektion singulärer oder solitärer Metastasen, gefolgt von einer Ganzhirnbestrahlung, der alleinigen Ganzhirnbestrahlung überlegen ist [1317], [1318], [1319]. Eine dritte Studie belegte den Wert der Operation nicht [1320]. Diese Diskrepanz ist aber durch spätere Operationen im Strahlentherapiearm und ein insgesamt prognostisch ungünstiges Patientenkollektiv zu erklären. Zahlreiche retrospektive Analysen sprechen ebenfalls für die Resektion singulärer oder solitärer Metastasen [1321]. Allerdings sind die lokalen Rezidivraten nach alleiniger Resektion mit 60% relativ hoch [1322]. Lokale wie auch distante Rezidive werden reduziert, wenn an die Operation die Ganzhirnbestrahlung angeschlossen wird [1319], [1322]. Ob die Ganzhirnbestrahlung durch eine hypofraktionierte, umschriebene Nachbestrahlung des postoperativen Tumorbettes ersetzt werden kann, um die negativen Auswirkungen einer Ganzhirnbestrahlung zu vermeiden, ist Gegenstand von laufenden Studien. Bei allen zitierten Studien stellte die Gruppe der Mammakarzinompatientinnen eine relevante Subgruppe dar, Daten ausschließlich zur Therapie von Hirnmetastasen bei Mammakarzinom existieren nicht.

Es liegen zwei randomisiert-kontrollierte Studien zur stereotaktischen Einzeit-Radiotherapie der Resektionshöhle vor, die einerseits gegen den historischen Standard der Ganzhirnbestrahlung und andererseits gegen eine Nachbeobachung verglichen. Gegenüber einer Nachbeobachtung nach Hirnmetastasenresektion demonstrierte die stereotaktische Einzeit-Radiotherapie eine signifikante Verbesserung der lokalen Kontrolle im Bereich der Resektionshöhle von 43% auf 72% [1323]. Im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung fand sich nach 6 Monaten eine signifikante Senkung des Anteils von Patient:innen mit kognitiver Verschlechterung von 85% auf 52% [1324]. Allerdings war die lokale Kontrolle nach 6 Monaten im Bereich der Resektionshöhle mit Ganzhirnradiotherapie signifikant besser als mit stereotaktischer Einzeit-Radiotherapie (87% vs. 80%), weiterhin war die Zeit bis zur intrakraniellen Progression mit der stereotaktischen Einzeit-Radiotherapie signifikant geringer (6,4 Monate vs. 27,5 Monate).

In beiden Studien fand sich kein Anhalt für vermehrte Toxizität durch die stereotaktische Einzeit-Radiotherapie oder einen Unterschied im Gesamtüberleben.

Das Volumen der Resektionshöhle bzw. die Metastasengröße vor OP war in beiden Studien ein Risikofaktor für Lokalrezidive, am ehesten aufgrund enger Sicherheitssäume bei der Bestrahlung und einer Dosisreduktion bei zunehmendem Volumen aufgrund des steigenden Radionekroserisikos. In einer großen multizentrischen Analyse mit 558 Patient:innen zur hypofraktionierten stereotaktischen Radiotherapie (mediane Dosis 30 Gy in 5 Fraktionen) zeigte eine lokale Tumorkontrolle von 84% nach 12 Monaten [1325]. In diesem Kollektiv entwickelten ca. 12% nach Operation und stereotaktischer Radiotherapie der Resektionshöhle im Verlauf eine Meningeosis carcinomatosa.

Ist eine stereotaktische Einzeit- oder hypofraktionierte stereotaktische Radiotherapie nicht möglich, kann auch eine lokale fraktionierte Bestrahlung der Resektionshöhle, z.B. mit 10-12x3 Gy erfolgen.

Laufende Studien untersuchen die Fragestellung, ob durch eine präoperative Radiotherapie vor Hirnmetastasenresektion die Rate an meningealen Rezidiven reduziert werden kann.

Radiochirurgie: Die perkutane stereotaktische Applikation einzelner hoher Strahlendosen (Radiochirurgie) ist eine Standardtherapie bei der Behandlung von Hirnmetastasen. Die hohe Strahlendosis führt häufig zu einer guten Tumorkontrolle, während das umgebende gesunde Gewebe durch den steilen Dosisabfall zur Peripherie geschont wird. Die Radiochirurgie stellt somit eine Alternative zur neurochirurgischen Resektion dar. Die Radiochirurgie wird derzeit meist als primäre Behandlung einzelner oder mehrerer Läsionen mit einem Durchmesser bis zu 30 mm (bzw. 15 ml) oder als Rezidivbehandlung bei Patientinnen eingesetzt, die ein Rezidiv in einer zuvor konventionell bestrahlten Region zeigen. Die lokalen Kontrollraten liegen in einem Bereich von 73-94%. Retrospektive Kohortenstudien weisen auf eine Gleichwertigkeit von Radiochirurgie und neurochirurgischer Resektion hin. Vergleichsstudien wurden bisher nicht publiziert. Allerdings muss hervorgehoben werden, dass die lokale Kontrolle nach Radiochirurgie besser zu sein scheint. In der EORTC-Studie 22952-26001 betrug die kumulative Inzidenz der lokalen Progression 59% nach Resektion im Vergleich zu 31% nach Radiochirurgie [1322].

Die Entscheidung hängt von klinischen Gegebenheiten ab (pro OP: histologische Sicherung, Masseneffekt, pro Radiochirurgie: Einsetzbarkeit in jeder Lokalisation, auch bei funktionell nicht resektablen Läsionen wie Hirnstamm).

Strahlentherapie bei limitierter (1-4 Hirnmetastasen) und multipler Metastasierung, Stellenwert der Ganzhirnbestrahlung: Zur Frage der Kombination aus Radiochirurgie alleine bzw. mit zusätzlicher Ganzhirnbestrahlung existieren mittlerweile Daten von 6 randomisierten Studien [1326], [1327], [1328], [1329], [1322], [1330]. Auch hier lag die Größenordnung der randomisierten Mammakarzinompatientinnen bei annähernd 20% neben den Patienten mit Lungenkarzinom als größte Gruppe. Die ersten beiden Studien ergaben unisono eine erhöhte lokale Metastasenkontrolle und „in-brain-control“ (Verhindern neuer intrakranieller Metastasen) bei Kombination aus Radiochirurgie und Ganzhirnbestrahlung [1326], [1327]. Auch in den drei nachfolgenden Studien [1328], [1329], [1322] zeigten sich höhere Kontrollraten aufgrund der resultierenden Dosiseskalation durch die Kombination aus Radiochirurgie und Ganzhirnbestrahlung, allerdings ging dies nicht mit einem Überlebensvorteil des Gesamtkollektivs einher und die neurokognitiven Endpunkte zeigten eine substanzielle Verschlechterung durch die Hinzunahme der Ganzhirnbestrahlung. In zwei weiteren Studien wurden neurokognitive Endpunkte in den Vordergrund der Evaluation gestellt [1329], [1330].

Aufgrund der Verschlechterung der Neurokognition bei gleichzeitig fehlendem Überlebensvorteil wird die Ganzhirnbestrahlung mittlerweile bei 1-4 Hirnmetastasen, die für eine stereotaktische Radiotherapie geeignet sind, nicht mehr eingesetzt. Da mittlerweile moderne radiochirurgische Techniken zur Verfügung stehen, dies auch bei multiplen Hirnmetastasen (bis zu 10) durchzuführen, wird aufgrund der Nebenwirkungen der Ganzhirnbestrahlung diese zunehmend auch bei multipler Metastasierung eingesetzt [1331]. Daten aus randomisiert-kontrollierten Studien stehen jedoch noch aus. Insofern kann auch bei mehr als 4 Läsionen einer initialen Radiochirurgie der Vorzug gegeben werden (unter Berücksichtigung von Befallsmuster und Lokalisation), um die negativen Auswirkungen einer Ganzhirnbestrahlung auf die Neurokognition zu vermeiden bzw. die Ganzhirnbestrahlung als Salvage-Option vorzuhalten.

Ganzhirnbestrahlung: Die alleinige fraktionierte Ganzhirnbestrahlung (üblicherweise mit 10 x 3 Gy fraktioniert) bleibt für Patientinnen mit multipler Hirnmetastasierung, limitierter Prognosegruppe und reduziertem Allgemeinzustand die Therapie der Wahl, neben der Alternative des Verzichts auf Therapie (best supportive care). Die Ganzhirnbestrahlung verbessert in dieser klinischen Konstellation die mediane Überlebenszeit von 2 Monaten bei rein supportiver Therapie auf 3-6 Monate. Sie führt zu einer Verbesserung der tumorbedingten neurologischen Symptomatik und der Lebensqualität. Moderne Bestrahlungstechniken (intensitätsmodulierte Radiotherapie, IMRT) ermöglichen eine beidseitige Schonung des Hippocampus („hippocampal sparing"), ohne die zerebrale Tumorkontrolle zu kompromittieren. Hierdurch ist eine Verbesserung der Neurokognition möglich [1332].

5.65	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **0**	**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.	
Evidenzlevel **2**		
	Starker Konsens	

Hintergrund

Medikamentöse Therapie parenchymatöser Hirnmetastasen: Bei ausgewählten Patientinnen mit HER2-positiven Mammakarzinom und aktiver (d.h. asymptomatisch unbehandelter oder nach erfolgter Behandlung progredienter) ZNS-Metastasierung kann auch eine alleinige Systemtherapie, z.B. mit dem HER2CLIMB-Regimen Tucatinib plus Capecitabin plus Trastuzumab, erwogen werden [1333], [1185]. Die randomisierte HER2CLIMB-Studie schloss Patientinnen mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom ein, von denen 291 Hirnmetastasen aufwiesen (174 mit aktiven, 117 mit stabilen Hirnmetastasen). Die Therapie mit Tucatinib/Trastuzumab/Capecitabin verlängerte bei Patientinnen mit Hirnmetastasen das mediane OS um 9,1 Monate im Vergleich zu Plazebo/Trastuzumab/Capecitabin (21,6 vs, 12,5 Monate), das

mediane ZNS-PFS wurde mehr als verdoppelt (9,9 Monate vs. 4,2 Monate) [1334]. Die lokale Behandlung asymptomatischer unbehandelter Metastasen kann dann bis zum Progress der Hirnmetastasierung verzögert werden.

Auch für T-DXd gibt es Hinweise auf eine Wirksamkeit bei parenchymatösen ZNS-Metastasen: In der Subgruppenanalyse von Patienten mit stabilen Hirnmetastasen der DESTINY-Breast-03-Studie ([1335]; kleine Fallzahlen) zeigte die T-DXd-Therapie im Vergleich zur T-DM1-Therapie für den PFS-Endpunkt eine längere mediane progressionsfreie Überlebenszeit (15 Mo. vs. 3 Mo.) und höhere Ansprechrate (65,7% vs. 34,3%). In der sehr kleinen einarmigen TUXEDO-1-Studie, die 15 Patienten mit progredienten Hirnmetastasen aufnahm, ergab sich mit T-DXd eine Ansprechrate von 73,3% [1336]. Aus der DEBBRAH-Studie ergeben sich erste Hinweise dass T-DXd auch bei HER2-low Hirnmetastasen wirksam ist [1337]. In der DESTINY-Breast-12 Studie konnte durch die Therapie mit T-DXd bei Patientinnen mit einem metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom und einer aktiven oder stabilen zerebralen Metastasierung eine hohe Ansprechrate (71,7 %) und einem 12-Monate ZNS-PFS von 58,9 % erzielen, das mit dem gesamt-12-Monats-PFS von 61,6 % vergleichbar war [1184].

Nur wenige Studien haben den Effekt der Systemtherapie auf ZNS-Metastasen bei HER2-negativen, luminalen oder triple-negativen Mammakarzinomen untersucht. Abemaciclib zeigte einen Clinical Benefit (komplettes oder partielles Ansprechen oder stabile Erkrankung über ≥6 Monate)-Rate von 25% in intensiv vorbehandelten hormonrezeptor-positiven/HER2-negativen Mammakarzinompatientinnen mit Hirnmetastasierung [1338], [1339]. Die Daten zu Sacituzumab-Govitecan sind noch inkonklusiv, für Talazoparib deutet sich in der EMBRACA-Studie [1261] bei stabilen Hirnmetastasen eine Verlängerung des mPFS im Vergleich zum Standardarm an (5.7 Mo vs. 1.6 Mo)

Meningeosis neoplastica: Bei Meningeosis neoplastica liegt ein Befall der Leptomeningen und/oder des Subarachnoidalraums mit Tumorzellen vor. Neue neurologische Symptome bei Patientinnen mit Mammakrazinom, die nicht über bekannte Hirn/Rückenmarks/Wirbelsäulenmetastasen erklärbar sind, sind verdächtig für eine Meningeosis neoplastica. Zur Diagnostik bei Verdacht auf Meningeosis neoplastica gehört eine zerebrale und holospinale kontrastmittelgestützte MRT und eine Liquorpunktion incl. Zytologie. Die Überlebenszeit mit einer Meningeosis neoplastica liegt zwar im Median nur bei wenigen Monaten, bei Mammakarzinom ist allerdings zu berücksichtigen, dass etwa 20% der Patientinnen mehr als 1 Jahr überleben [1340], [1341]. Daher sollte eine Meningeosis-gerichtete Diagnostik und Therapie bei therapiefähigen Patientinnen und klinischem oder bildgebendem Verdacht auf Meningeosis interdisziplinär möglichst in einem Zertifizierten Neuroonkologischen Zentrums abgestimmt werden. Details der Diagnostik und Therapie einer Meningeosis neoplastica können der Leitlinie „Hirnmetastasen“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft (NOA) entnommen werden.

Die Datenlage für die intravenöse/orale medikamentöse Tumortherapie ist angesichts sehr weniger prospektiv erhobener Daten wenig belastbar. Tucatinib penetriert vergleichsweise gut in den Liquor cerebrospinalis [1342]. Mit Abemaciclib [1343], Tucatinib/Trastuzumab/Capecitabin [1344] oder T-DXd [1345], [1346], [1347] wurden mediane Überlebenszeiten zwischen 8 und 13,3 Monaten berichtet.

Eine intrathekale Therapie mit Injektion von Methotrexat in den Liquorraum, vorzugsweise über einen mit einem subgalealen Reservoir verbundenen intraventrikulären Katheter, stellt eine Möglichkeit dar, bei Tumorzellnachweis im Liquor (nichtadhärente

Meningeosis) diese Medikamente in hoher Konzentration in den Liquor einzubringen. Die Datenlage zur Wirksamkeit intrathekaler Therapie ist geprägt von retrospektiven Fallserien; in der neuesten und größten derartigen Fallserie (41% Mammakarzinome) war bei nichtadhärenter Meningeosis die Gabe von intrathekaler Chemotherapie mit einem längeren Überleben assoziiert [1341]. Bei HER2-positiven (incl. HER2-low) Tumoren gibt es zunehmend Daten aus nichtrandomisierten Fallserien [1348], [1349], [1350], die nach intrathekaler Therapie mit Trastuzumab über klinisches Ansprechen (69%), Ansprechen von Liquorparametern (69%) und eine mediane Überlebenszeit von 13.5 Monaten berichten.

In einer älteren kleinen randomisierten Studie (nur bei Mammakarzinom) [1351] wurde der Einfluss von intrathekaler MTX-Chemotherapie zusätzlich zu systemischer Therapie und Radiotherapie untersucht und kein Zusatzeffekt der intrathekalen Chemotherapie gefunden [1351]. In einer neueren Studie ([1352] nur bei Mammakarzinom), in der statt MTX liposomales AraC (derzeit nicht verfügbar) gegeben wurde, wurde mit intrathekaler Behandlung zusätzlich zur systemischen Chemotherapie eine längere Überlebenszeit beobachtet.

5.3.4 Behandlung von Lebermetastasen

5.66	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **3**	[1353], [1354], [1355], [1356], [1357], [1358], [1359], [1360], [1361], [1362], [1363]	
	Konsens	

Hintergrund

Wenn eine begrenzte Zahl, insbesondere isolierte Lebermetastasen in der Leber auftreten, kann eine Metastasenresektion erfolgen. Alternativ kann auch eine Radiofrequenzablation, eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) [1364] oder eine stereotaktische Bestrahlung (SBRT) erwogen werden, auch wenn hierzu noch weniger Daten vorliegen. Faktoren, die die Entscheidung zur Resektion positiv beeinflussen, sind: Zeitintervall nach Primärbehandlung > 12 Monate, gutes Ansprechen auf die systemische Therapie und Östrogen-Rezeptor-positive Erkrankung. Nach der operativen Therapie sollte eine systemische Therapie angeschlossen werden. Voraussetzung für die lokale Lebermetastasen-Therapie ist in der Regel der Ausschluss extrahepatischer Metastasen sowie eines lokal-/lokoregionalen Rezidivs und von Zweitkarzinomen. Als lokoregionäres Therapieverfahren kann die Yttrium-90-Radioembolisation (SIRT) [1365] bei einer hepatischen Metastasierung erwogen werden, die die Möglichkeiten der lokalen Verfahren in Bezug auf Anzahl und Größe übersteigen. Insgesamt stehen bei der SIRT notwendige Daten aus, um einen patientenrelevanten Nutzen zu belegen.

Als nicht-invasives Verfahren steht die stereotaktische Radiotherapie zur Verfügung, in einer Metaanalyse [1361] wurde bei Patientinnen mit Mammakarzinommetastasen eine lokale Kontrollrate von 97% mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 19 Monaten demonstriert. Bei 300 analysierten Patientinnen trat keine einzige Toxizität von Grad 3-5 auf. In einer prospektiven Phase II-Studie [1366] mit Mammakarzinompatientinnen mit Lungen- oder Lebermetastasen, die mit einer stereotaktischen Radiotherapie behandelt wurden, wurde nach zwei Jahren eine lokale Kontrolle der bestrahlten Metastasen von 91% erreicht. Auch in dieser Studie war die Verträglichkeit sehr gut, schwere Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Im Einzelfall kann im Rahmen des onkologischen Gesamtkonzepts auch bei mehreren oder bilateralen Lebermetastasen oder auch bei limitiertem, jedoch stabilem extrahepatischem Tumor eine Leberresektion oder interventionelle Lebertherapie indiziert sein [1367], [1368], [1369], [1370]. Auch wenn mit den erwähnten Verfahren nicht immer ein kurativer Ansatz verfolgt werden kann, kann doch u.U. eine progressionsfreie Zeit erreicht werden.

Zur symptomatischen Therapie von Oberbauchschmerzen, Übelkeit u. a. Beschwerden der Patientin bis zum Einsetzen der erwarteten Wirkung einer metastasenspezifischen Therapie, bei Ausbleiben dieser Wirkung oder wenn die Patientin eine Tumortherapie ablehnt, wird auf die S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung" (AWMF-Registernummer 128/001OL) verwiesen.

5.3.5 Behandlung von Lungenmetastasen

5.67	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **3**	[1360], [1366], [1361], [1362], [1363]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Eine Metastasenresektion ist nur angezeigt bei Vorliegen einer sehr begrenzten, insbesondere solitären Lungenmetastasierung nach Ausschluss extrapulmonaler Metastasen. Faktoren, die die Entscheidung zur Resektion positiv beeinflussen, sind: längeres Zeitintervall nach Primärbehandlung > 24-36 Monate, gutes Ansprechen auf die systemische Therapie, solitäre Metastasierung und Östrogen-Rezeptor-positive Erkrankung. Nach der operativen Therapie sollte eine systemische Therapie angeschlossen werden. Voraussetzung für eine Lungenmetastasen-Resektion ist der Ausschluss eines lokal-/lokoregionalen Rezidivs, von Zweitkarzinomen, und, in der Regel, einer extrapulmonalen Metastasierung. Für die kurative Resektion von Lungenmetastasen

wird eine 5-Jahres-Überlebensrate von 40 bis zu 80% angegeben. Als nicht-invasives Verfahren steht die stereotaktische Radiotherapie zur Verfügung, in einer Metaanalyse [1361] wurde bei Patientinnen mit Mammakarzinommetastasen eine lokale Kontrollrate von 97% mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 19 Monaten demonstriert. Bei 300 analysierten Patientinnen trat keine einzige Toxizität von Grad 3-5 auf. In einer prospektiven Phase II-Studie [1366] mit Mammakarzinompatientinnen mit Lungen- oder Lebermetastasen, die mit einer stereotaktischen Radiotherapie behandelt wurden, wurde nach zwei Jahren eine lokale Kontrolle der bestrahlten Metastasen von 91% erreicht. Auch in dieser Studie war die Verträglichkeit sehr gut, schwere Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

5.3.5.1 Maligner Pleuraerguss

5.68	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A/0**	Bei Auftreten einer Pleurakarzinose mit symptomatischer Ergussbildung kann der Patientin eine Pleurodese angeboten werden. Alternativ oder ergänzend kann eine dauerhafte Pleuradrainage angewendet werden.	
Evidenzlevel **2**	[1371]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Wenn maligne Pleuraergüsse symptomatisch sind und sonstige Manifestationen nicht im Vordergrund stehen, ist eine Pleurodese indiziert (Talkum, Tetrazyklin oder Bleomycin oder/und Einlage einer Thorax-Verweil-Drainage). Diese wird bevorzugt thorakoskopisch durchgeführt.

Zur symptomatischen Therapie von Dyspnoe, Schmerzen u. a. Beschwerden der Patientin bis zum Einsetzen der erwarteten Wirkung einer metastasenspezifischen Therapie, bei Ausbleiben dieser Wirkung oder wenn die Patientin eine Tumortherapie ablehnt, wird auf die S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung" (AWMF-Registernummer 128/001OL) Langversion 2.0 – August 2019 verwiesen.

5.3.6 Haut- und Weichteilmetastasen

5.69	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Auftreten von Haut- und Weichteilmetastasen kann eine chirurgische Exzision oder eine andere lokale Therapie (z. B. Radiatio, Elektrochemotherapie) erwogen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Umschriebene Hautmetastasen und Metastasen des Weichteilgewebes können im Gesunden exzidiert oder lokal perkutan bestrahlt werden. Bei wenig ausgebreiteten Befunden können topische Verfahren diskutiert werden [1372], [1373], [1374]. Ggf. kann auch eine Elektrochemotherapie eingesetzt werden [1375], [1376], [1377].

Exulzerierendes Tumorwachstum / Cancer en Cuirasse:

Das Mammakarzinom ist der maligne Tumor, der am häufigsten Hautmetastasen entwickelt, die bereits in kurablen Erkrankungsstadien zu erheblicher Symptomlast mit Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patientinnen führen [1378]. Cancer en Cuirasse ist eine ausgeprägte, aggressive, knotig-plattenartige, z.T. exulzerierte Manifestation mit konsekutivem Lymphödem. Häufig gehen Schmerzen, Juckreiz, Blutungen und fötider Geruch damit einher. Durch die dicke fibrotische Ausprägung mit verminderter Vaskularisation der panzerartigen Hautmetastasen sind die kausalen Therapieoptionen gering. In der Regel liegt bei exulzerierenden Hautmetastasen oder Cancer en Cuirasse ein nicht-kuratives Stadium der Erkrankung vor. Die Patientinnen sind durch die körperliche Entstellung, die Bewegungseinschränkung, die Schmerzen, das Nässen der Wunde und den z.T. sehr unangenehmen Geruch stark beeinträchtigt. Die palliative Versorgung zielt darauf ab, alle diese Symptome zu lindern. Hierzu sind komplexe Interventionen (Wundversorgung plus psychosoziale Begleitung) erforderlich [1374], [1378], [1379], [1380], [1381].

6 Behandlung, Betreuung und Begleitung

6.1 Psychoonkologie

Die Ausführungen in diesem Abschnitt basieren auf der im August 2023 aktualisierten Querschnittleitlinie für die psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten (Im Folgenden S3-Leitlinie Psychoonkologie) (https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-051OL). Grundlage aller Empfehlungen sind systematische Literaturrecherchen, wobei für diese Leitlinie nur die Reviews und Einzelstudien selegiert wurden, die sich auf Mamma Karzinom Patientinnen beziehen. Im Bereich der Interventionsstudien sind ca. 50% aller Studien mit Mamma Karzinom Patientinnen durchgeführt worden. Die zentralen Empfehlungen der Psychoonkologie werden für diese Leitlinie adaptiert. Detaillierte Angaben zu einzelnen Interventionen finden sich in der o.g. Querschnittleitlinie.

6.1.1 Versorgung

Die Psychoonkologie ist ein integraler Bestandteil der Betreuung von Patientinnen mit Mammakarzinom. Sie befasst sich als Querschnittfach mit den psychosozialen Aspekten einer Krebserkrankung sowie psychoonkologischen Maßnahmen zur Diagnostik, Beratung, Behandlung, Rehabilitation und Nachsorge erwachsener Krebspatient*innen und deren Angehörige.

Zentrale Aufgaben der psychoonkologischen Versorgung bei Frauen mit Mamma Karzinom sind patientinnenorientierte und bedarfsgerechte Information, psychosoziale Beratung, psychoonkologische Diagnostik und psychoonkologische Behandlung der psychischen Beschwerden und Unterstützung der Krankheitsverarbeitung sowie die Verbesserung psychischer, sozialer sowie funktionaler Folgeprobleme und Belastungen.

Über entsprechende Fachgesellschaften werden in Deutschland Fort- und Weiterbildungscurricula angeboten, um die fachliche Qualifikation sicherzustellen. Adressaten dieser Fortbildungen sind Ärzte, Psychologen und Sozialpädagogen, die im Folgenden psychoonkologische Fachkraft genannt werden. Eine psychoonkologische Zusatzqualifikation ist Voraussetzung für die Anerkennung als psychoonkologische Fachkraft. Diese wird im Rahmen der Zertifizierung als Brustzentrum als berufliche Qualifizierung gefordert [1382]. Die psychoonkologische Versorgung von Mammakarzinom-Patientinnen sollte interdisziplinär zwischen allen an der Behandlung beteiligten Berufsgruppen realisiert werden. Dies impliziert, dass eine psychoonkologische Fachkraft im jeweiligen Versorgungssetting (stationäre und ambulante Behandlung, stationäre Rehabilitation, ambulante Nachsorge) im Behandlungsteam integriert ist und in regelmäßigem Austausch mit den medizinisch Behandelnden steht. Dieser Austausch sollte in Form von Fallbesprechungen oder Stationskonferenzen geregelt und strukturiert werden [1383], [1384], [1385].

6.1.2 Screening und Diagnostik

Die Mannigfaltigkeit und Komplexität möglicher psychischer Beeinträchtigungen bei einer Brustkrebserkrankung in unterschiedlichen Krankheits- und Behandlungsphasen erfordern, dass die psychosoziale Belastung und der psychosoziale Behandlungsbedarf individuell festgestellt wird. Bei Bedarf wird eine psychoonkologische Fachkraft einbezogen. Ebenso sollte regelhaft der Hinweis auf die Unterstützungsangebote der

organisierten Selbsthilfe erfolgen. Nur so kann auf die unterschiedlichen Problemlagen und Belastungen von Brustkrebspatientinnen adäquat eingegangen werden.

Die psychoonkologische Diagnostik stellt die Grundlage für die Empfehlung psychoonkologischer Unterstützungsmaßnahmen dar. Sie erfolgt in einem abgestuften Prozess beginnend mit dem Belastungsscreening und einer vertiefenden Abklärung je nach Ergebnis des Screenings Die psychoonkologische Diagnostik sollte so früh wie möglich im Krankheitsverlauf durchgeführt werden, da vorhandene Belastungen früh erkannt und einer Verschlimmerung der Symptomatik vorgebeugt werden kann.

Ein Screeninginstrument (z. B. Screeningfragebogen) ist definiert als ein Verfahren zur Identifizierung eines bestimmten Merkmals (z. B. psychische Belastung) in einer großen Gruppe von Personen. Ein Screening für psychosoziale Belastungen und psychische Störungen weist mit einer spezifischen Wahrscheinlichkeit auf das Fehlen bzw. das Vorliegen einer Belastung hin, die durch ein klinisches Interview weiter abgeklärt werden sollte. Als Verfahren können Selbstbeschreibungs-Fragebögen eingesetzt werden.

Im Rahmen der psychoonkologischen Diagnostik sollen ausschließlich diagnostische Verfahren eingesetzt werden, die die psychometrischen Gütekriterien (Objektivität, Reliabilität und Validität) erfüllen. Praktikabilität auch bei schwer krebskranken Patient*innen sowie Ökonomie stellen weitere wichtige Voraussetzungen dar. Für Screeningverfahren sollten neben den genannten Gütekriterien empirisch ermittelte Grenz- oder Schwellenwerte (Cut-off-Werte) vorliegen, die gleichzeitig eine zufriedenstellende Sensitivität und Spezifität gewährleisten. Für die psychoonkologische Diagnostik liegen standardisierte Screeningverfahren vor, um niederschwellig Patient*innen mit spezifischen Störungen oder Problemlagen identifizieren zu können.

Ein psychoonkologisches Fragebogenscreening kann in allen Versorgungssettings, d.h. in der stationären wie ambulanten Versorgung eingesetzt werden. Neben der psychosozialen Anamnese kann ein psychoonkologisches Fragebogenscreening in die ärztliche oder pflegerische Anamnese einfließen [1386], [1387], [228]. Im Verlauf (z.B. bei Ende der Behandlung oder Änderungen des klinischen Status der Erkrankung, wie beispielsweise Rezidiv oder Progress) ebenso wie bei einem Wechsel des Versorgungsbereichs (stationäre, ambulante und rehabilitative Behandlung) sollte der psychoonkologische Befund aktualisiert werden. Zusätzlich zum Belastungsscreening soll der subjektive psychosoziale Unterstützungsbedarf erfragt werden.

6.1	**Konsensbasierte Empfehlung**	**2025**
EK	**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.	
	Starker Konsens	

6.2	Konsensbasierte Empfehlung	2025
EK	**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.	
	Starker Konsens	

6.3	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	**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 Generalizied Anxiety Disorder Scale-7 (GAD-7) eingesetzt werden.	
Evidenzlevel **2**	[1388], [1389], [1390], [1391], [1392], [1393], [1394], [1395], [1396], [1397], [1398], [1399], [1400], [1401], [1402], [1403]	
	Konsens	

6.4	Konsensbasierte Empfehlung	2025
EK	**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.	
	Konsens	

6.5	Konsensbasierte Empfehlung	2025
EK	**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.	
	Konsens	

6.6	Konsensbasierte Empfehlung	2025
EK	**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.	
	Starker Konsens	

6.1.3 Psychoonkologische Interventionen

Aufgrund der vielfältigen und komplexen psychischen Beeinträchtigungen bei einer Brustkrebserkrankung in unterschiedlichen Krankheits- und Behandlungsphasen erfolgt die Empfehlung für psychoonkologische Interventionen auf der Basis der unter Abschnitt 2. erläuterten Erfassung der Belastungen und Abklärung der psychiatrischen Komorbidität. Ebenso soll ein Hinweis auf die Unterstützungsangebote der Selbsthilfe erfolgt.

Die Zielsetzungen psychoonkologischer Interventionen beim Mammakarzinom sind:

- Reduktion von Angst, Depression, Belastungserleben [1404], [1405], [1406]
- Verbesserung der Krankheitsverarbeitung [1407], [1408], [1409], [1410]
- Verbesserung der gesundheitsbezogene Lebensqualität und funktioneller Status [1411], [1412]
- Verbesserung des Körperbilds und des Selbstwertes [1404], [1413], [1414], [1415]
- Stärkung sozialer Beziehungen und Verbesserung der Kommunikation [1416], [1417], [1418]
- Verbesserung der sexuellen Gesundheit [1404], [1419], [1413], [1414], [1415]
- Reduktion der Fatigue [1404], [1420], [1421], [1422], [1423], [1424], [1425]

- Reduktion von Schmerzen [1426], [1427]
- Reduktion neuropsychologische Beeinträchtigungen kognitive Leistungseinschränkungen (Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Konzentrationsfähigkeit) [1404], [1428]; siehe auch Kap. Rehabilitation.

In der aktuellen S3-Leitlinie Psychoonkologie finden sich detaillierte Angaben und Evidenzanalysen zu den folgenden psychoonkologischen Interventionen, die bei Patientinnen mit Mamma Karzinom eingesetzt werden:

- psychotherapeutische Interventionen (Einzel- und Gruppeninterventionen, Paar- und Familientherapie, spezifische Intervention für Patientinnen in der Palliativsituation)
- psychoedukative Einzel- oder Gruppenintervention
- Entspannungsverfahren
- E-Health Angebote
- Psychosoziale Beratung
- Psychoonkologische Krisenintervention
- Künstlerische Therapieangebote (Kunsttherapie, Musiktherapie, Tanz- und Bewegungstherapie)
- Ergänzende Therapien (Psychopharmakotherapie, Ergotherapie)

6.7	**Konsensbasierte Empfehlung**	**2025**
EK	**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.	
	Starker Konsens	

6.8	**Konsensbasierte Empfehlung**	**2025**
EK	**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.	
	Starker Konsens	

6.9	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad **A**	**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.	
Evidenzlevel **2**	[1429], [1430], [1431], [1432], [1433], [1434], [1435], [1436], [1437], [1438], [1439], [1440], [1441], [1442], [1443], [1444], [1445], [1446], [1447], [1448], [1449], [1450], [1451], [1452], [1453], [1454], [1455], [1456], [1457], [1458], [1459], [1460], [1461], [1462], [1463], [1464], [1465], [1466], [1467], [1468], [1469], [1470], [1471]	
	Starker Konsens	

6.10	Konsensbasierte Empfehlung	2025
EK	**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.	
	Starker Konsens	

6.11	Konsensbasierte Empfehlung	2025
EK	**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.	
	Starker Konsens	

6.2 Supportivtherapie

6.2.1 Definition

Unter Supportivtherapie werden unterstützende Maßnahmen verstanden, mit dem Ziel die Lebensqualität zu verbessern, therapiebedingte Nebenwirkungen zu reduzieren und die Patientinnen und Patienten während der oft belastenden onkologischen Therapien zu stabilisieren um Therapiestrategien möglichst ohne Abbruch, Dosisreduktion oder Intervallverlängerung durchführen zu können. Supportive Maßnahmen gehören unverzichtbar zum onkologischen Behandlungskonzept.

Die supportive Therapie umfasst alle unterstützenden Maßnahmen zur Vermeidung oder Behandlung von Nebenwirkungen der Krebserkrankung oder -therapie. Diese können sich auf das Management von physischen, psychischen Symptomen oder auf Nebenwirkungen über den gesamten Behandlungsprozess und Krankheitsverlauf beziehen, beginnend von der Diagnose über die Tumortherapie bis hin zur Nachsorge.

6.2.2 Bedeutung und Quantifizierung von Nebenwirkungen

Bei Begleiterscheinungen systemischer medikamentöser Therapien ist zwischen objektiv messbarer Nebenwirkung oder Schädigung einerseits und subjektiv empfundener Beeinträchtigung andererseits zu unterscheiden. Diese Effekte werden von Ärztinnen und Ärzten und Patientinnen oft unterschiedlich bewertet – so werden etwa Nausea und Alopezie von der Patientin als sehr belastend erlebt, während das Augenmerk der Ärztin bzw. des Arztes eher auf objektiv messbare und unter Umständen vital gefährdende Organtoxizitäten (z. B. Myelosuppression) gerichtet ist.

Zur besseren Verständigung und Dokumentation empfiehlt sich die Angabe des Schweregrads unerwünschter Wirkungen nach einer allgemein akzeptierten Einteilung, z. B. nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events des amerikanischen National Cancer Institute – aktuell Version 5.0 (CTCAE Version 5.0).

6.2.3 Grundsätze der Supportivtherapie

Die Supportivtherapie in der Onkologie bzw. Senologie umfasst ein interdisziplinäres Spektrum von Maßnahmen, die dazu dienen, Voraussetzungen für die Durchführbarkeit einer Therapie zu verbessern, Nebenwirkungen zu reduzieren, der Zielsetzung entsprechende Behandlungsergebnisse zu erreichen und insgesamt die Lebensqualität der Patientin zu erhalten oder zu verbessern.

Grundsätzlich sollen vorhersehbare Toxizitäten antizipiert und nach Möglichkeit primär vermieden werden. Die individuelle Situation und Komorbiditäten der Patientinnen müssen bei der Auswahl und Dosierung z. B. der medikamentösen Krebstherapie immer berücksichtigt werden. Bei nicht zu umgehenden Nebenwirkungen ist eine Prophylaxe in aller Regel vorteilhafter als eine Behandlung der bereits manifesten Toxizität. Im klinischen Alltag sollten daher vor Beginn der zytostatischen Behandlung Begleiterkrankungen und Risikofaktoren für Nebenwirkungen systematisch erfasst und das Therapieprotokoll entsprechend angepasst werden.

Die Patientin und Patienten sollen frühzeitig und ausführlich über zu erwartende Nebenwirkungen, allgemeine Maßnahmen zu ihrer Vermeidung und Behandlungsmöglichkeiten aufgeklärt werden. Vorbeugend sollte eine Bedarfsmedikation verordnet werden. Die medikamentöse Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen sowie die

Vermeidung der Neutropenie bei bestimmten Chemotherapien sind onkologischer Standard. Im Therapieverlauf müssen unerwünschte Wirkungen gezielt und zeitnah abgefragt und dokumentiert werden, um entsprechend mit Modifikationen des Behandlungsprotokolls (z. B. Dosisreduktion) sowie indizierten Maßnahmen zur Behandlung aufgetretener Toxizitäten reagieren zu können.

Grundlage der Supportivtherapie ist die Querschnittleitlinie Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): **„S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ Version 2.01 – September 2024 AWMF-Registernummer: 032-054OL.**

6.12	**Konsensbasierte Empfehlung**	**neu 2025**
EK	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: • Tumortherapie-induzierte Anämie • Antiemese • Granulopoetische Wachstumsfaktoren • Hauttoxizitäten • Schleimhauttoxizität • Tumortherapie-induzierte Diarrhoe • Periphere Neurotoxizität (PNP) • Ossäre Komplikationen • Paravasate • Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie • Immunvermittelte Nebenwirkungen durch Immuncheckpoint-Inhibition (irAEs) • Kardiotoxizität • Zentrale Neurotoxizität	
	Starker Konsens	

6.3 Nachsorge und Langzeitbetreuung

6.3.1 Ziele

Die Nachsorge im engeren Sinne umfasst die strukturierten Untersuchungen zum lokoregionalen bzw. intramammären Rezidiv und zum kontralateralen Mammakarzinom, Untersuchungen auf Fernmetastasen und die Begleitung bei Langzeittherapien mit Diagnostik und Therapie von Folge- und Nebenwirkungen. Sie beginnt aufgrund der Variation der Therapieschemata im Anschluss an den Abschluss der primären lokoregionären Therapie [1472].

Im Rahmen der Nachsorge werden Patientinnen und Patienten mit völlig unterschiedlicher Ausgangslage betreut. Hierzu gehören zum Beispiel Patientinnen und Patienten nach neoadjuvanter beziehungsweise adjuvanter Chemotherapie, zielgerichteter

Therapie, endokriner Systemtherapie oder komplementären und alternativen Therapieverfahren (CAM). Darüber hinaus zählen hierzu auch Patientinnen und Patienten, die im Rahmen von Studien behandelt worden sind. Patientinnen und Patienten, die eine Bestrahlung erhielten, sind regelmäßig und gezielt auf radiogene Spätfolgen zu untersuchen.

Notwendig wäre eine individualisierte risikoadaptierte Nachsorge. Während die Therapieentscheidungen nach Risikoklassifikationen (TNM-Stadium, Steroidhormonrezeptoren, Wachstumsfaktorrezeptoren, Alter etc.) geführt werden, so bestehen keine größeren validen Studien, die eine individualisierte risikoadaptierte Nachsorge untersucht haben. Überlebensvergleiche der verschiedenen Tumorstadien zeigen, dass die Überlebensraten stadienabhängig sind, sodass eine stadienadaptierte Risikostratifizierung erfolgen könnte. Kriterien zur Modifikation der bis dato etablierten strukturierten Nachsorge gibt es nicht. Somit werden Patientinnen und Patienten mit hohem lokoregionären Rezidivrisiko und Risiko zur Fernmetastasierung in identischer Weise im Rahmen der strukturierten Nachsorge begleitet und behandelt wie jene mit einem niedrigen Rezidivrisiko.

Gleichzeitig zeigt sich auch, dass eine zeitliche Begrenzung der Nachsorge auf einen Zeitraum von 5 Jahren bei den unterschiedlichen Risikokonstellationen der Patientinnen und Patienten nicht ausreichend ist. Somit ist auch ohne direkte Studienfundierung der Zeitrahmen der Nachsorge von derzeit 5 Jahren auf einen Zeitraum von 10 Jahren erweitert worden [1473]. Hierbei ist zu beachten, dass ein Therapiemonitoring über mindestens 10 Jahre fortgeführt werden soll.

Neue prospektive randomisierte Studien unter Berücksichtigung verschiedener Risikokonstellationen, adaptierter Nachsorgeschemata oder Integration neuerer Diagnosemethoden liegen nicht vor. Das durch prospektive randomisierte Studien unterstützte aktuell praktizierte Nachsorgekonzept ist als Orientierung zu sehen, wobei dieses aber aufgrund der Symptomatik an die individuelle Situation der Betroffenen angepasst werden sollte.

6.13	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Die Nachsorge bei Patienten und Patientinnen mit Mammakarzinom beginnt mit der abgeschlossenen lokoregionären Primärbehandlung. Sie besteht aus Anamnese, körperlicher Untersuchung, ärztlicher Beratung, Betreuung und Begleitung sowie bildgebender Diagnostik zur Erkennung eines lokal- und lokoregionären Rezidivs und eines kontralateralen Mammakarzinoms. Bei auffälligem Befund ist die Nachsorge symptomorientiert zu konzipieren.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Im Gegensatz zur Situation beim metastasierten Mammakarzinom haben Betroffene mit einem intramammären oder lokoregionalen Rezidiv eine kurative Therapiechance.

Für die Früherkennung von Fernmetastasen und deren Behandlung liegen keine größeren prospektiven randomisierten Studien vor, die einen signifikanten

Überlebensvorteil gezeigt haben. Unterschieden werden muss hier zusätzlich zwischen Betroffenen, die unter einer laufenden Langzeittherapie, und denen, die nach einem therapiefreien Intervall eine Metastasierung bekommen haben [1474], [1475].

Die Basis der Nachsorge ist die Zuwendung und das Gespräch. Zentrale Anliegen sind der Abbau von Ängsten und die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. In Ergänzung erfolgt eine körperliche Untersuchung, die insbesondere auch den Lokalbefund und die kontralaterale Mamma miteinschließt. Die Aufforderung zur Teilnahme an den empfohlenen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen insbesondere auch im Genitalbereich sollte erfolgen [1472].

6.14	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Bei Bedarf sind in die individuelle Nachsorge von Brustkrebspatientinnen und Brustkrebspatienten onkologisch versierte Fachärzte und auch andere Berufsgruppen, zum Beispiel Psychoonkologen, Physiotherapeuten, Lymphologen, onkologische Fachkrankenpflegende, 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.	
	Starker Konsens	

6.3.2 Untersuchungen zum lokoregionalen/intramammären Rezidiv beziehungsweise kontralateralen Mammakarzinom

Ein lokales/lokoregionales Rezidiv nach Mastektomie und/oder Axilladissektion lässt sich meist durch die klinische Untersuchung diagnostizieren. Die Tastuntersuchung der Thoraxwand sowie der Lymphabflussgebiete ist deshalb zentraler Bestandteil der Nachsorgeuntersuchungen [1476]. Lokale/lokoregionale beziehungsweise intramammäre Rezidive bei brusterhaltend operierten Betroffenen sind in der Mehrzahl kurativ behandelbar. Sie sollten deshalb so früh wie möglich diagnostiziert werden. Inhalte der Nachsorge sind deshalb die 1x jährliche Durchführung einer Mammographie sowie ggf. eine ergänzende Mammasonographie der betroffenen Brust, insbesondere bei mammographisch eingeschränkter Beurteilbarkeit der Brust.

6.15	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	Die bildgebende Diagnostik zur Detektion von lokal- und lokoregionären Rezidiven und kontralateralen Karzinomen sollte die jährliche Mammographie umfassen.	
Evidenzlevel **2**	[1477], [339]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Der Zeitpunkt des Beginns der Mammographie im Rahmen der Nachsorge ist unter anderem auch von der Art der Bestrahlung (z. B. intraoperative Bestrahlung, postoperative Brachytherapie etc.) und vom Lokalbefund der Brust abhängig zu machen.

Da sich die Narbenregion postoperativ häufig verändert und die Differenzialdiagnose zwischen narbigen Veränderungen und Rezidiv schwierig ist, können in den ersten 3 Jahren nach der Operation die Mammographie und Sonographie der betroffenen Seite auch in kürzeren Abständen notwendig werden [1151]. Bei schwer zu beurteilenden Befunden (Narbe, DD Rezidiv) ist eine MRT zur weiterführenden Diagnostik notwendig [1478], [1479]. Die Patientin mit Mammakarzinom sollte deshalb nicht in das Mammographiescreening mit 2 jährigem Untersuchungsintervall integriert werden.

Ein vorausgegangenes Mammakarzinom ist ein starker Risikofaktor für ein kontralaterales Mammakarzinom. Die kontralaterale Brust und Axilla ist bei jeder Nachsorgeuntersuchung abzutasten. Mammographiekontrollen und ggf. eine ergänzende Sonographie sind durchzuführen [1480].

Die Durchführung von MRT-Untersuchungen kann bei Hochrisikopatientinnen zusätzliche Informationen liefern [1481], [1480], [1482].

6.16	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Eine Sonographie der ipsilateralen und kontralateralen Brust sollte bei höherer Brustdichte (ACR c,d) oder Abbildungsproblemen der operierten Brust ergänzend zur Mammographie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

6.17	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Patientinnen und Patienten mit Zustand nach Mammakarzinom kann zur Beurteilung der Axilla eine ergänzende Sonographie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

6.18	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	Durch die ergänzende qualitätsgesicherte Ultraschalluntersuchung in der Nachsorge erhöht sich die Wiedereinbestellungs- und die Biopsierate. Patientinnen berichteten am häufigsten (82%) über psychisch positive Aspekte durch erhöhte Aufmerksamkeit und damit verbundenen Sicherheit, selten (<6%) psychische Belastungen durch Verunsicherung und Angst. Sie sollte bei nicht ausreichend beurteilbarer Mammographie durchgeführt werden.	
Evidenzlevel **3**	[1483], [1484]	
	Konsens	

Hintergrund

Zur Frage des Stellenwertes des Ultraschalls in der Nachsorge erfolgte eine Evidenzrecherche im Rahmen der S3-Leitlinienerstellung (s. Evidenzreport SF 4.6-1 Ultraschall Nachsorge). Für den Zeitraum 2005 bis 2016 wurden insgesamt 54 Publikationen identifiziert. Nach methodischen Ein- und Ausschlusskriterien konnten nur 2 Studien in die Bewertung einbezogen werden. Die klinische Untersuchung und Mammographie allein weisen nach der Studie von Riebe et al. 2007 (LoE 3a, Oxford 2009) eine Sensitivität von 81.8% und eine PPV 37.5% aus. Durch die Hinzunahme der Ultraschalluntersuchung (Brust/Thoraxwand + Axilla bds.) erhöhte sich die Sensitivität auf 100% und der PPV auf 41%. In der prospektiven Kohortenstudie von Wojcinski et al. 2011 (LoE 2c, Oxford 2009) mit n = 735 Patientinnen zeigte sich durch die Hinzunahme des Ultraschalls (gemäß DEGUM Level I) eine signifikant erhöhte Lokalrezidiv-Detektionsrate von 3.7% (95%CI: 2.3-5.0) auf 4.5% (95%CI: 3.0-6.0) p=0.041, einhergehend mit einer Erhöhung der Einbestellungsrate von 3.3% auf 5.9% (p<0.0001) und der Biopsierate von 9.0% auf 11.8% (p<0.0001). Alle Patientinnen mit Lokalrezidiv wiesen keine Fernmetastasierung auf. Die Patientinnen bewerteten die psychischen Aspekte der zusätzlichen Untersuchungen in 82% (95%CI: 79.3-84.8) positiv als „sicherer und aufmerksam kontrolliert“, psychisch belastet als „verunsichert und ängstlich“ nur 5.9% (95% CI: 4.2-7.6).

6.3.3 Männer mit Brustkrebs

6.19	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Männer mit Brustkrebs sollen wie Frauen eine jährliche bildgebende Diagnostik erhalten, insbesondere da ein höheres Risiko für ein kontralaterales Karzinom besteht.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Männer mit Brustkrebs haben ein höheres Risiko als Frauen mit Brustkrebs für ein kontralaterales Mammakarzinom. Eine Studie mit Daten aus dem Surveillance, Epidemiology, and End Results database mit Follow-up von n=1.788 Patienten zeigte ein 30-fach erhöhtes Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom (SIR [standardized incidence ratio] 29.64, 95% CI: 15–52) verglichen mit der allgemeinen männlichen Bevölkerung, während bei Frauen mit Brustkrebs nur ein 2-4-fach erhöhtes Risiko besteht [1485].

6.3.4 Untersuchung auf Metastasen

Die 3 häufigsten Metastasierungsorte bei Patientinnen mit Mammakarzinom sind die Lunge, die Leber und die Knochen. Im Rahmen der Primärtherapie ist abhängig vom Tumorstadium und der Tumorbiologie eine Ausbreitungsdiagnostik erfolgt. Die derzeit vorliegenden prospektiven randomisierten Studien haben gezeigt, dass eine intensivierte Nachsorge in festgelegten Intervallen mit Röntgendiagnostik der Lunge, Knochenszintigraphie, Oberbauchsonographie, Tumormarker oder CT-Diagnostik bei symptomlosen Patientinnen keinen Überlebensvorteil bringt [1474], [1475], sondern das rezidivfreie Überleben verkürzt. Die betreffenden Studien wurden allerdings vor so langer Zeit durchgeführt, dass derzeit vor dem Hintergrund neuer Therapieverfahren nicht eingeschätzt werden kann, ob heute ein entsprechender Überlebensvorteil erzielt werden kann. Prospektive randomisierte Studien mit Risikoadaptation eines diagnostischen Nachsorgeprogramms oder zur Integration von Verfahren wie PET, SPECT/CT, kurzfristigen Tumormarkerkontrollen, Untersuchung auf zirkulierende Tumorzellen, Risikobestimmung nach Genchips oder Tissue Micro Arrays u. a. m. liegen derzeit nicht vor. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass Metastasen bei Patientinnen mit Mammakarzinom symptombedingt zwischen den Intervallen der Nachsorgebesuche entdeckt werden können. Deshalb ist es umso wichtiger, die Betroffene auf die Selbstbeobachtung von persistierenden Symptomen beziehungsweise die Selbstuntersuchung der operierten Region hinzuweisen.

6.20	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **2**	[1477], [339]	
	Starker Konsens	

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

Mit den Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge soll unter anderem auch der Erfolg der Primärtherapie überprüft und dokumentiert werden. Als oberstes Prinzip gilt, dazu beizutragen, Patientinnen die Angst vor einer Wiederkehr der Erkrankung zu nehmen. Bei günstiger Tumorkonstellation (pT1 N0 M0) beträgt die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit über 90%.

Therapiefolgen und Toxizitäten von lokalen Therapien wie Operation und Bestrahlung und von systemischen Therapien wie Chemotherapie, zielgerichteter Therapie, endokriner Therapie, osteoonkologischer Therapie oder komplementären und alternativen Methoden (CAM) können erkannt und ggf. behandelt werden. Weil zunehmend mehr Mammakarzinompatientinnen und -patienten kurativ behandelt werden, die notwendigen Therapien aber über einen längeren Zeitraum erfolgen, nehmen die Begleitung bei Langzeittherapien sowie die Behandlung von Begleiterscheinungen oder Spätfolgen einen zunehmend größeren Stellenwert ein. Wichtig ist es, zwischen Früh- und Spätfolgen, zwischen lokalen und systemischen Nebenwirkungen und zwischen Langzeitnebenwirkungen von bereits abgeschlossenen Therapien beziehungsweise akuten Nebenwirkungen von aktuellen Therapien zu unterscheiden.

Die Betroffenen sollten über therapiespezifische Kurz- und Langzeitnebenwirkungen bzw. Spätfolgen aufgeklärt werden. Gezielte diagnostische und therapeutische Maßnahmen sollten ggf. empfohlen werden beziehungsweise diese sollten durchgeführt werden.

Lokale Therapienebenwirkungen sind v. a. Ödeme, Sensibilitätsstörungen, Schmerzen an der Brustwand beziehungsweise in der Brust bei brusterhaltender Therapie, Bewegungseinschränkungen und ein Lymphödem [1486].

Folgen (Akut- und Spättoxizität) der systemischen medikamentösen Therapie können eine Myelotoxizität, Hepatotoxizität, Alopezie, Nephrotoxizität, Ototoxizität, Pulmotoxizität, Kardiotoxizität, Infektionen, thromboembolische Ereignisse sowie Osteoporose, Sterilität, das klimakterische Syndrom, das Auftreten von Zweitkarzinomen, kognitive Störung und anderes mehr sein [1487].

Eine vollständige Darstellung aller Problembereiche ist nicht möglich, sodass nur die häufigsten dargestellt werden:

6.3.5.1 Lymphödem

Das sekundäre Lymphödem des Armes bei Brustkrebs ist mit einer Inzidenz von 20–30% ein häufiges Problem nach axillärer Dissektion [1472], [1473]. Aufgrund des Routineeinsatzes der Sentinel-Lymphknotenexzision ist das Lymphödem jedoch deutlich seltener geworden. Die Morbidität umfasst funktionelle Einschränkungen, Umfangszunahme und damit assoziierte Beeinträchtigungen der Lebensqualität.

6.21	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	Alle Patientinnen und Patienten mit axillärer Lymphadenektomie sollen über die Optionen der Erkennung, Prophylaxe und Behandlung eines postoperativen Lymphödems aufgeklärt werden.	
Evidenzlevel **2**	[260], [1488], [1489], [1490], [1491], [1492], [1493], [1494], [1495], [1496], [1497]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Haupteinflussfaktoren sind:

- das Ausmaß des operativen Eingriffs in der Achselhöhle
- die Anzahl der entfernten Lymphknoten korreliert signifikant mit dem Auftreten eines Lymphödems ($p < 0{,}001$) [944], [1498] RR 1,11 (95 % CI 1,05–1,18) pro entferntem Lymphknoten [1499]
- die Bestrahlung des axillären Lymphabflussgebietes (RR 1,35; 95 % CI 1,00–1,83).

3 randomisierte Studien belegen den individuellen Benefit der Morbiditätsreduktion bei reduzierter chirurgischer Radikalität durch die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLN): absolute Risikoreduktion für den Sensibilitätsverlust 8% (5% SLN versus 11% ALND), für Arm-Lymphödem-Symptomatik 20% (11% SLN versus 31% ALND) [1500], [1501], [1502], [1503].

Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie ohne weitergehende axilläre Lymphadenektomie ist für Brustkrebspatientinnen und -patienten eine primäre Prophylaxe eines Arm-Lymphödems. Sie sind über den normalen Gebrauch des Armes postoperativ zu informieren und sollten beim Eintreten von Funktionsstörungen oder Anzeichen eines Lymphödems den/die betreuende/n Facharzt/Fachärztin, ggf. Hausarzt/Hausärztin aufsuchen.

Eine primäre Prophylaxe des Lymphödems durch Lymphdrainagen bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten wird nicht empfohlen.

Krankengymnastische Übungen können die Beweglichkeit des Armes verbessern [1504], [1505], [1506].

Grundlage der Beratung und Versorgung des Lymphödem bei Mammakarzinom ist die **S3-Leitlinie** Diagnostik und Therapie der Lymphödeme **AWMF-Registernummer 058-001**.

6.22	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	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 • Fatique • Insomnie (Schlafstörungen) • Neurotoxizität • Kardiotoxizität • Leukämie • Störung der Sexualität • Lebensqualitätseinschränkungen	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Grundlage von Prävention, Diagnostik und Behandlung ist die S3-Querschnittleitlinie "Supportiv-Therapie bei onkologischen PatientInnen" Version 2.01 – September 2024.

6.3.6 Häufigkeit der Nachuntersuchungen

Die Nachuntersuchungen sollten in den ersten 3 Jahren vierteljährlich, im 4. und 5. Jahr halbjährlich und ab dem 6. Jahr jährlich erfolgen.

Aufgrund der Tumorbiologie des Mammakarzinoms ist eine Nachsorgephase von mindestens zehn Jahren zu berücksichtigen [1472], [1507]. Das Therapiemonitoring soll über mindestens 10 Jahre fortgeführt werden.

Eine Patientin mit Mammakarzinom kann nicht mehr in das normale Mammographiescreening übernommen werden. Es besteht jedoch die Möglichkeit, nach größerem Abstand von der Operation in Abhängigkeit vom Risiko die Nachsorgeintervalle zu verlängern und ggf. auch die Bildgebung in größeren Abständen durchzuführen.

6.23	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

Tabelle 9: 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 Radiatio

Hintergrund

Andere Krebsfrüherkennungsuntersuchungen sollen den Patientinnen und Patienten auch angeboten werden (Screening auf Zweitmalignome entsprechend gültiger

Leitlinien und Empfehlungen [1508]). Mit der Patientin sollte der Nachsorgeplan besprochen werden. Bei Vorliegen von Risikofaktoren sollte eine entsprechende Zuweisung erfolgen.

Bei niedrigem Rückfallrisiko kann **nach** 10 Jahren Nachsorge die Frequenz der Mammographie auf 2 Jahre ausgedehnt werden. Bei normalem sowie bei höherem Risiko wird die Nachsorge entsprechend der oben dargestellten Tabelle in jährlichen Abständen fortgeführt.

Im Rahmen der Nachsorge sprechen Patientinnen häufig die intensivierte Nachsorge an bzw. fordern diese. Sie erwarten detaillierte Informationen über das eigene Risiko und möchten diesem mit der Intensivierung von Nachsorgeuntersuchungen nachkommen [1509]. Es zeigt sich, dass der Glaube an die Effektivität der Nachsorgeuntersuchungen hoch und häufig unrealistisch ist [1509].

Mehr als zwei Drittel der Patientinnen glauben, dass die frühe Diagnose einer Metastasierung und der damit verbundene frühere Einsatz einer Therapie eher zur Heilung führen. Die meisten Patientinnen wünschen sich somit zusätzliche diagnostische Maßnahmen. Ca. 50% der Patientinnen präferieren darüber hinaus ein zeitlich nicht begrenztes, lebenslanges Follow-up [1509]. Demgegenüber steht, dass die jährliche Nutzung der Mammographie nach der Primäroperation tatsächlich nur von 67% der Patientinnen wahrgenommen wird [1510], [1511], [1512], [1513]. Während im ersten Jahr der Nachsorge noch 80 % der Patientinnen eine Mammographie durchführen lassen, sind es im fünften Jahr der Nachsorge nur noch 63%. Nur 33% der Patientinnen nutzen eine Mammographie in jedem der ersten fünf Jahre nach der Operation [1510]. Da die Rezidiverkennung zentrale Aufgabe der Nachsorge ist, besteht somit die Notwendigkeit, Patientinnen gezielt darüber zu informieren, die etablierten Untersuchungsmaßnahmen (s.o.) in den empfohlenen Intervallen zu nutzen.

6.24	**Konsensbasiertes Statement**	**geprüft 2025**
EK	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 Ovarsupression (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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die endokrinen Therapien in der adjuvanten Situation der Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom (z. B. Tamoxifen oder Aromatasehemmer) sind hochwirksam. Nachteil ist, dass diese Präparate mindestens fünf Jahre kontinuierlich eingenommen werden müssen. Da diese Therapien einerseits Nebenwirkungen aufweisen, andererseits die Notwendigkeit der langfristigen kontinuierlichen Einnahme von den Patientinnen und Patienten nicht adäquat akzeptiert wird, ist

die langfristige Compliance für diese Therapie nicht ausreichend. Nach dem ersten Jahr der Einnahme setzen 40–50% der Patienten das verordnete Präparat ab. Dadurch vermindern sich die krankheitsfreien und Überlebensraten, sodass auf die Therapietreue in der Nachsorge immer wieder hingewiesen werden muss.

Prädiktoren für einen Abbruch einer endokrinen Therapie sind ein jüngeres (< 50 Jahre) und ein älteres Lebensalter (≥ 75 Jahre), die brusterhaltende Therapie (versus Ablatio), das Vorliegen von Komorbiditäten (≥ 2), das Verschreiben von kleineren Packungsgrößen und höhere Zuzahlungen für Medikamente (insbesondere im höheren Lebensalter) [1514]. Prädiktoren für eine zuverlässige Einnahme sind das Leben in einer Ehe und die durchgeführte Chemo- und Radiotherapie. Im Rahmen des Nachsorgegespräches sollte detailliert unter Berücksichtigung der Prädiktoren auf die Compliance endokriner Therapien eingegangen und mögliche Gründe für einen Abbruch, z. B. Nebenwirkungen, besprochen werden.

Für die Dokumentation der adjuvanten Therapie ist anzustreben, dass nicht nur die Planung der Therapie, sondern auch der tatsächliche Beginn, das Ende sowie die adäquate Durchführung dokumentiert werden.

6.4 Rehabilitation

Die multimodale Therapie von Patient*innen mit Mammakarzinom kann zu somatischen und psychosozialen Folgestörungen führen, die Funktionseinbußen im Sinne von Teilhabestörungen am Alltagsleben zur Folge haben. Medizinische Rehabilitationsmaßnahmen zur Verringerung bzw. Beseitigung von Funktionsstörungen stehen Betroffenen gemäß SGB IX dann zur Verfügung, wenn eine Rehabilitationsbedürftigkeit und Rehabilitationsfähigkeit vorliegen sowie eine positive Rehabilitationsprognose gegeben werden kann. Zur Beurteilung der Funktionsstörungen dient die ICF (Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit).

6.25	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Die Patientinnen sollen über die Möglichkeiten ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen sowie weiterer Ansprüche, die sich aus dem Sozialrecht ergeben, frühzeitig informiert werden. Bei der Indikationsstellung und der Empfehlung zur Rehabilitationsart sollen die Wünsche der Patientinnen berücksichtigt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Leistungen zur Teilhabe umfassen gem. § 4 SGB IX Sozialleistungen, um unabhängig von der Ursache der Behinderung

- die Behinderung abzuwenden, zu beseitigen, Verschlimmerung zu verhüten oder ihre Folgen zu mildern,
- Einschränkungen der Erwerbsfähigkeit oder eine Pflegebedürftigkeit zu vermeiden,

- die Teilhabe am Arbeitsleben entsprechend den Neigungen und Fähigkeiten zu sichern,
- die persönliche Entwicklung ganzheitlich zu fördern, um die selbstständige Teilhabe am gesellschaftlichen Leben zu ermöglichen bzw. zu erleichtern.

Die Kostenträger für Rehabilitationsmaßnahmen sind insbesondere die gesetzlichen Krankenkassen, die Träger der gesetzlichen Rentenversicherung und die Sozialverwaltung. Nach § 19 SGB IX kann Rehabilitation unter Berücksichtigung der persönlichen Umstände in stationärer oder ambulanter Form erbracht werden. Zu den Leistungen der medizinischen Rehabilitation zählen gem. § 26 SGB IX die ärztliche und pflegerische Behandlung, die Arzneimitteltherapie, Physiotherapie und Anwendung von Hilfsmitteln, funktionelle Ergotherapie und psychosoziale Angebote.

Zur medizinischen Rehabilitation von Patientinnen mit Mammakarzinom wurden durch die Deutsche Rentenversicherung Bund (DRV Bund) Reha-Therapiestandards erstellt und in 2016 aktualisiert, in der evidenzbasierte Therapiemodule zusammengefasst sind (siehe https://www.deutsche-rentenversicherung.de/DRV/DE/Experten/Infos-fuer-Reha-Einrichtungen/Grundlagen-und-Anforderungen/Reha-Qualitaetssicherung/rts.html).

6.26	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	Bewegungsprogramme mit Kraft und Ausdauertraining sollen mit dem Ziel angeboten werden, therapiebedingte Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit zu reduzieren, eine Erschöpfung/Fatigue zu reduzieren sowie die Lebensqualität der Brustkrebspatientinnen zu verbessern.	
Evidenzlevel **1**	[943], [1515]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Unter Fatigue bei Tumorerkrankungen wird ein Erscheinungsbild beschrieben, welches subjektiv empfundene vermehrte Müdigkeit und körperliche Erschöpfung umfasst und mit psychischen Belastungen verbunden sein kann. Die Symptome stellen oftmals die größte Belastung für die Patientinnen dar und schränken die Lebensqualität und die Belastbarkeit im Alltagsleben nachhaltig ein. Zur Diagnose einer tumorassoziierten Fatigue und zur Beurteilung des Grades der Ausprägung ist dem klinischen Bild entsprechend ein mehrdimensionales Vorgehen erforderlich: die Fatigue-bezogene Anamnese, die Erfassung mit Unterstützung durch validierte Fragebögen sowie die somatische Diagnostik [1515].

Zur systematischen Erhebung liegt hierzu ein Anamneseleitfaden (= Patientenfragebogen) vor, der sowohl die objektivierbaren Daten zur Erkrankung aufnimmt als auch das subjektiv geschilderte Beschwerdebild. Ergänzend kann ein „Fatigue-Thermometer“ eingesetzt werden, das mit einer visuellen Analogskala arbeitet. Zur standardisierten Diagnostik liegen mehrere validierte Fragebögen vor: BFI – Brief Fatigue

Inventory, MFI – Multidimensional Fatigue Inventory, FAQ – Fatigue Assessment Questionnaire, EORTC QLQ-FA13 – European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire FA13. Bisher besteht noch kein Konsens über das am besten geeignete und in breiter Anwendung leicht durchführbare Assessment.

Die Behandlungsindikation sollte nach dem Algorithmus zur Erfassung der Tumor-assoziierten Fatigue des NCCN gestellt werden [1515]

Eine Verbesserung der Symptome der Fatigue wird hauptsächlich durch eine individuell an das Leistungsvermögen der Patientin angepasste Bewegungstherapie erzielt [1516]. Metaanalysen zeigen, dass sich für Kraft- und Ausdauertraining ein moderater, signifikanter Nutzen ergibt. Sowohl die NCCN Guideline als auch die Guideline der American Society of Clinical Oncology (ASCO) empfehlen Bewegungstherapie zur Behandlung der Fatigue [1517]. Darüber hinaus wurde in drei Metaanalysen zu psychosozialen und verhaltenstherapeutischen Therapieansätzen auch deren Nutzen festgestellt. Ein geringer Nutzen konnte auch für Entspannungsverfahren wie z. B. Yoga dargestellt werden. Bewegungsinterventionen können zur Verbesserung der krebsbezogenen Fatigue führen. Die Frage nach der Trainingsfrequenz kann nach wie vor nicht eindeutig beantwortet werden. Empfohlen wird derzeit eine Frequenz von 2 – 3 mal die Woche für 45-60 Minuten [1518], [1519]. IIn den NCCN Leitlinien wird AT für Patienten mit Fatigue empfohlen, insbesondere für die mit abgeschlossen Krebstherapie. Diese Behandlungen erfordern jedoch häufig die subjektive Mitarbeit des Patienten und seine aktive Teilnahme an Aktivitäten, die klinische Umsetzung ist nicht überzeugend, und die Compliance scheint problematisch zu sein [1515].

Eine Reihe von systematischen Übersichtsarbeiten zeigen, dass das körperliche Training nach der Chemo- bzw. Strahlentherapie effektiver ist in Bezug auf die Fatigue als während der Therapie.

6.27	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	Eine Physiotherapie zur Mobilisation des Schultergelenks soll in den ersten beiden Wochen postoperativ beginnen.	
Evidenzlevel **2**	[1520], [1521]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Nach einem operativen Eingriff bei Brustkrebs zielt die physiotherapeutische Behandlung insbesondere darauf ab, die Beweglichkeit und Kraft in Arm und Schulter zurückzuerlangen und Bewegungseinschränkungen und Schonhaltungen nach der Brustoperation nicht entstehen zu lassen und Kontrakturen zu überwinden. Aktive und passive physiotherapeutische Techniken bringen positive Ergebnisse in Bezug auf die Schultermobilität und die Armkraft. Eine angepasste frühe Schultermobilisierung erhöht nicht das Risiko eines Lymphödems und verzögerter Wundheilung [1520], [1521].

Untersuchungen zur Lebensqualität zeigen, dass bei Patientinnen ohne jegliche Axilla-OP (inclusive SLNE), die Arm- und Schultermobilität kaum beeinträchtigt ist. Daher sollte entsprechend den aktuellen LL bei Patientinnen mit cN0 (sonographisch / palpatorisch) auf eine SLNE verzichtet werden [460], [1522].

Bei Lymphödem richtet sich die Therapie nach der AWMF-Leitlinie "Diagnostik und Therapie der Lymphödeme" Reg.Nr.: 058-001.

6.28	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei Lymphödemen sollte eine komplexe Entstauungstherapie (KPE) bestehend aus Hautpflege, manueller Lymphdrainage, Bewegungstherapie und Kompressionsbehandlung durchgeführt werden.	
Evidenzlevel **1**	[1521]	
	Starker Konsens	

Kognitive Leistungseinschränkungen

6.29	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **B**	Patientinnen sollten nach kognitiven Leistungseinschränkungen (Konzentration, Exekutivfunktionen, Kurzzeitgedächtnis) gefragt werden und bei Bedarf sollte eine weiterführende diagnostische Abklärung eingeleitet werden.	
Evidenzlevel **2**	[943], [1523]	
	Konsens	

Hintergrund

Bei der kognitiven Dysfunktion (KD) bei onkologischen Erkrankungen handelt es sich um eine kurzfristige, langfristige oder auch dauerhafte funktionelle Störung der:

- Aufmerksamkeit
- Konzentrationsfähigkeit
- Denkprozesse
- Gedächtnisleistung (insbesondere Kurzzeitgedächtnis)
- Lernfähigkeit
- Fähigkeit, komplexe Aufgaben auszuführen

Abhängig von der untersuchten Tumorerkrankung schwankt die Prävalenz der KD zwischen 12% – 68% [1519]. Nach subjektiven Angaben der Patientinnen kann sich

diese Zahl 6 Monate nach Chemotherapie bis auf 80% erhöhen. Eine KD nach onkologischer Therapie wird bis zu 20 Jahre nach der Krebstherapie von den Patientinnen beschrieben. Pathophysiologisch handelt es sich bei der KD am ehesten um ein multifaktorielles Geschehen. Neben der eigentlichen Tumorerkrankung spielen genetische Bedingungen und die Antitumortherapie eine wesentliche Rolle. Insbesondere die medikamentöse Tumortherapie geht mit entzündlichen Prozessen und Sekundärveränderungen wie z. B. Gefäßschäden, hormonellen und metabolischen Veränderungen einher. Auf der anderen Seite zeigte die weltweit größte Multizenterstudie mit 477 Patientinnen mit frühem oder lokal fortgeschrittenem Brustkrebs, dass die Verabreichung einer Chemotherapie keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung einer KD hat. Vielmehr gehen die Symptome einer latenten Depression mit signifikant erhöhten Raten an kognitiven Dysfunktionen einher [1524].

Die therapie- oder tumorassoziierte KD sollte von einer eventuell vorbestehenden demenziellen Hirnleistungsstörung abgegrenzt werden.

Ein systematisches Screening kognitiver Störungen ist bislang nicht etabliert, kann aber routinemäßig primär mit der visuellen Analogskala (VAS) erfasst und nachfolgend mit einem validierten Fragebogen wie dem FACT-Cog (FunctionalAssessment of Cancer Therapy – Cognitive Function), dem European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC-QoL30) oder dem Fragebogen der subjektiv erlebten Defizite der Aufmerksamkeitsleistung (FEDA) bestätigt werden.

Zur weiterführenden differenzierteren Diagnostik kognitiver Funktionsstörungen sollten PC-gestützte neuropsychologische Testprogramme wie RehaCom® oder CogPack® herangezogen werden [1525], [1526].

Routinemäßige neuropsychologische Testbatterien finden im klinischen Alltag der onkologischen Rehabilitation außerhalb von Studien wenig Anwendung, da sie mit einem hohen Personal- und Zeitaufwand verbunden sind. Die International Cognition and Cancer Task Force (ICCTF) empfiehlt, Lernen, Gedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit und exekutive Funktionen zu bewerten. Dafür stehen validierter neuropsychologischer Tests, wie der Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLT-R) und der Trail Making Test (TMT) und der Aufmerksamkeits-Belastungstest (d2-Test) zur Verfügung.

Die Einteilung in drei Schweregrade kann nach der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE Version 4.0) des National Cancer Institute (NCI) erfolgen. Patientinnen mit moderater und schwerer KD nach der Einteilung der NCI-CTCAE sollte eine Behandlung mittels computergestützten Trainingsprogrammen in Kombination mit psychotherapeutischen Interventionen, Bewegungstherapie und Mindness-Therapien (Yoga, Qigong, Meditation, Achtsamkeitstraining) angeboten werden. Eine der ersten randomisierten Studien zum kognitiven Training fand, im Rahmen einer webbasierten Therapie für 4 Wochen, einen signifikanten Vorteil bezüglich der Gedächtnisleistung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Therapie [1525]. Geistig-körperliche Interventionen sollen ein Bewusstsein für das individuelle Potenzial des Patienten zur Heilung oder Wiederherstellung schaffen und dadurch auch die kognitiven Funktionen verbessern. Zu diesen Interventionen gehören Meditation, Yoga, Qigong und achtsamkeitsbasierte Stressreduzierung (MBSR). So hat sich beispielsweise gezeigt, dass Meditation bei Brustkrebspatientinnen das verbale Gedächtnis, das Kurzzeitgedächtnis und die Verarbeitungsgeschwindigkeit verbessert [1527].

Sport- und bewegungstherapeutische Ansätze, obwohl in zahlreichen Studien intensiv beforscht, zeigten viele Jahre keinen wesentlichen positiven Effekt auf die kognitive Funktion. In jüngster Zeit gibt es allerdings immer mehr positive Daten dazu, dass Bewegungsprogramme bei der Behandlung der KD eine Rolle spielen könnten [1528].

6.5 Palliativmedizin

6.30	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	In der Palliativsituation sollen alle erforderlichen Maßnahmen an den individuellen Therapie- und Lebenszielen der Patientin orientiert werden.	
	Starker Konsens	

Palliativmedizin/Palliativversorgung (Synonym: Palliative Care) verfolgt das Ziel, die Lebensqualität von Patientinnen mit einer lebensbedrohenden Erkrankung und ihren An- und Zugehörigen zu verbessern. Dies erfolgt mittels Prävention und Linderung von Leiden, durch frühzeitiges Erkennen und Behandeln von Problemen im physischen, psychischen, sozialen und spirituellen Bereich [1529], [1530], [1531], [1532], [1533], [1534], [1535], [1536], [1537], [1538], [1539], [1540], [1541], [1542].

Die Empfehlung basiert auf dem Konsens der beteiligten Fachexperten. Ansonsten verweist die Leitliniengruppe auf die übergeordneten fachübergreifenden S3-Querschnittsleitlinien „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ (AWMF-Registernummer 128/001OL), die Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen Patienten“ (AWMF-Registernummer 032/054OL) und die Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“ (AWMF-Registernummer 032/051OL) sowie die entsprechenden Kapitel in der vorliegenden Leitlinie.

PatientInnen, für welche die Empfehlungen des Kapitels relevant sind

Definitionsgemäß fallen alle in nicht-kurativer Intention behandelten PatientInnen unter die Definition der Palliativpatientin (Kapitel 4, S3 LL Palliativmedizin). Wichtig ist dabei, dass Palliativmedizin nicht als die ausschließliche Begleitung von Patientinnen in der letzten Lebenshase, nach Abschluss aller lebensverlängernden oder tumorgerichteten Maßnahmen oder gar als Begleitung am Lebensende missverstanden wird. Vielmehr ist ab dem Zeitpunkt der Diagnose einer nicht heilbaren Erkrankung das grundlegende Therapieziel der Verbesserung bzw. des Erhalts der Lebensqualität gleichbedeutend mit dem Therapieziel der Lebensverlängerung zu sehen [1543]. Allerdings können sich insbesondere bei den Patientinnen mit möglicherweise noch sehr langer Lebenserwartung die zur Symptomkontrolle eingesetzten, v.a. medikamentösen Maßnahmen von denen bei fortgeschrittener Erkrankung eingesetzten Therapien deutlich unterscheiden. Dies betrifft unter anderem die Therapie mit Opioiden zur Schmerztherapie und Luftnot (Stichwort: Opioidkrise) [1544]). Hierauf wird in diesem Kapitel im Einzelfall hingewiesen. Der palliativmedizinische Ansatz bezieht explizit auch den Blick auf die betroffenen An- und Zugehörigen mit ein.

Allgemeine und spezialisierte Palliativmedizin: Aufgaben der verschiedenen Fachdisziplinen

Allgemeine Palliativmedizin: Palliativmedizin ist Aufgabe aller Fachdisziplinen. Als sogenannte allgemeine Palliativmedizin ist sie somit auch für Gesundheitsfachpersonen der Gynäkologie, Onkologie, Strahlentherapie und den anderen beteiligten Fachdisziplinen zu beachten (Kapitel 4, S3 LL Palliativmedizin, [1543])

Die in der Patient*innenversorgung Tätigen sollen sich durch eine Haltung auszeichnen, die den Patientinnen als Person in seiner physischen, psychischen, sozialen und spirituellen Dimension wahrnehmen und seine Angehörigen mit einbeziehen, wahrhaftig im Umgang mit den Betroffenen sind und Sterben und Tod als einen Teil des Lebens akzeptieren (Kapitel 4, S3 LL Palliativmedizin).

Im Speziellen gehören zu den Aufgaben der allgemeinen Palliativmedizin (Kapitel 4, S3 LL Palliativmedizin)

1. die Durchführung einer angemessenen differentialdiagnostischen Ursachenklärung des Symptoms oder anderer Belastungen zur zielgerichteten Therapie und Erfassung potentiell reversibler Ursachen;

2. der Einsatz von präventiven Maßnahmen und die Behandlung reversibler Ursachen, wenn möglich und angemessen;

3. die Durchführung einer symptomatischen Therapie – alleine oder parallel zu einer ursächlichen Therapie;

4. die Abwägung tumorspezifischer Maßnahmen (z. B. Strahlentherapie, operative Verfahren, medikamentöse Tumortherapien) mit dem primären oder alleinigen Therapieziel der Symptomlinderung. Voraussetzung ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen den jeweiligen Fachbereichen und der Palliativmedizin;

5. die Abwägung von Nutzen und Belastung der oben benannten Maßnahmen im offenen und ehrlichen Austausch mit den Patientinnen und ggf. ihren Angehörigen

6. die Bereitschaft, sich mit den eigenen Möglichkeiten und Grenzen in Bezug auf die Themen Sterben, Tod und Trauer auseinanderzusetzen und die eigene Endlichkeit bewusst zu reflektieren;

Für die Begleitung der Angehörigen ist zu beachten (Kapitel 4, S3 LL Palliativmedizin):

1. die Berücksichtigung der und das Eingehen auf die Bedürfnisse und die Belastung der Angehörigen;

2. die Bestimmung realistischer Ziele;

3. die Kenntnis und Information über spezifische Unterstützungsangebote für Angehörige

Spezialisierte Palliativmedizin: Zu den Angeboten der spezialisierten Palliativmedizin gehören Palliativmedizinische Konsildienste (Palliativdienste), Palliativambulanzen, Palliativstationen und die spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV) mit ihren spezialisierten multiprofessionellen Teams sowie in späteren Krankheitsphasen die Angebote der Hospizdienste und stationärer Hospize (Kapitel 5, S3 LL Palliativmedizin). Alle Patientinnen mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung sollen unabhängig vom Krankheitsstadium benötigen Zugang zu Informationen über Angebote der

spezialisierten Palliativversorgung (z. B. durch Auslage von Flyern) haben. Ein früher, niederschwelliger Kontakt zu diesen Strukturen (Kennlernvisite, early palliative care) kann den Patientinnen und ihren Angehören schon früh Schwellenängste zur Kontaktaufnahme mit diesen Angeboten nehmen [1543], [1545], [1546] Spätestens jedoch sollten bei ausgeprägten oder komplexen Belastungen Angebote der spezialisierten Palliativmedizin in die Begleitung der Patientinnen und ihrer Angehörigen mit einbezogen werden (Kapitel 5, S3 LL Palliativmedizin, [1547], [1543])

Erfassung von Bedürfnissen und Belastungen

Das oberste Therapieziel in der Palliativversorgung – die individuelle Lebensqualität – kann nur von der Patientin selbst bewertet und definiert werden [1548], [1549]. Zur Identifikation unberücksichtigter Bedürfnisse sollten daher regelmäßig validierte Assessmenttools eingesetzt werden (Kapitel 5, S3 LL Palliativmedizin) Ein validierter Single-item-Fragebogen ist das „NCCN Distress Thermometer", während die „Palliative Outcome Scale (POS)" etwas detaillierter nach speziellen Belastungen und Bedürfnissen fragt [1550], [1551]. Auch eine strukturierte Erfassung der körperlichen Symptome (z. B. Edmonton Symptom Assessments Scale (ESAS)) ist unter Umständen hilfreich [1552]. Für alle drei Assessmentinstrumente liegen für Deutschland validierte Versionen vor [1553], [1554], [1555].

Für weiterführende Informationen sei auf Kapitel 4 und 5 der S3 LL Palliativmedizin verwiesen.

Kommunikation

Um eine Patientinnenzentrierte Kommunikation mit Patientinnen mit einer nicht-heilbaren Brustkrebs zu gewährleisten, sollen die an der Behandlung Beteiligten (Kapitel 6, S3 LL Palliativmedizin)

- den Patientinnen in einer von Aufrichtigkeit, Empathie und Wertschätzung gekennzeichneten Beziehung Vertrauen und Sicherheit vermitteln;
- die Patientinnen mit ihren Werten, Ressourcen, Bedürfnissen, Beschwerden, Sorgen und Ängsten wahrnehmen und beim größtmöglichen Erhalt von Selbstbestimmung und realistischer Hoffnung unterstützen;
- den Patientinnen – orientiert an deren aktuellen Wünschen und Präferenzen – alle Informationen vermitteln, die ihnen ein umfassendes Verständnis ihrer Situation sowie informierte Entscheidungen ermöglichen.

An- und Zugehörige sollen dabei in ihrer Rolle als Unterstützende und Mitbetroffene wahrgenommen und gewürdigt werden. Sie sollen nach ihren Bedürfnissen gefragt und bei Bedarf zum Annehmen von Unterstützungsangeboten ermutigt werden. Ist die Patientin damit einverstanden, sollen An- und Zugehörige möglichst gemeinsam mit ihr über den Krankheitsverlauf aufgeklärt werden. Wenn die Patientin und ihre An- und Zugehörigen nicht offen über die Erkrankung sprechen wollen, soll dies respektiert werden und sollen Gesprächsangebote über zugrunde liegende Befürchtungen gemacht werden.

Familien- bzw. An- und Zugehörigengespräche sollen mit Zustimmung der Patientin einberufen werden,

- wenn für Patient und Angehörige ein gemeinsamer Informationsstand geschaffen werden soll;

- wenn Patientin und Angehörige Unterstützung beim Eintritt in fortgeschrittene Krankheitsphasen oder bei Entscheidungen über anstehende einschneidende Therapiezieländerungen benötigen;
- wenn familiäre Meinungsverschiedenheiten im Rahmen der palliativen Versorgung in den Vordergrund treten.

Für weiterführende Informationen sei auf Kapitel 6 der S3 LL Palliativmedizin verwiesen.

Vorausschauende Versorgungsplanung

Patientinnen mit einer nicht-heilbaren Brustkrebserkrankung sollen das Angebot einer vorausschauenden Versorgungsplanung erhalten (Kapitel 6 S3 LL Palliativmedizin). Die Gesprächsbegleitung zur vorausschauenden Versorgungsplanung soll frühzeitig im Verlauf sowie wiederholt bei wesentlichen Veränderungen von Befinden und Prognose angeboten werden.

Gegenstand der Gespräche zur vorausschauenden Versorgungsplanung soll je nach Krankheitsphase sein:

- Umfang und Grenzen der Behandlung im Fall (erkrankungs-)typischer sowie häufiger und möglicher Szenarien und Komplikationen;
- individuelle Präferenzen hinsichtlich der Versorgung in der letzten Lebensphase, des Betreuungs- und Sterbeortes sowie ggf. der Bestattung;
- Benennung eines Vorsorgebevollmächtigten oder Vorschlag eines Betreuers

Die Gespräche zur vorausschauenden Versorgungsplanung sollten durch schriftliche Informationsmaterialien unterstützt sowie die Inhalte und Ergebnisse dokumentiert werden. Für weiterführende Informationen sei auf Kapitel 6 der S3 LL Palliativmedizin verwiesen.

Entscheidungsfindung

Die Festsetzung von Therapiezielen sowie die Entscheidung über den Beginn, die Fortsetzung oder die Beendigung medizinischer Maßnahmen bei Patientinnen mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung sollen im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung, d.h. mit aktiver Beteiligung der Patientinnen, erfolgen, Tumorboardbeschlüsse sind lediglich als Formulierung einer Empfehlung zu verstehen (Kapitel 7 S3 LL Palliativmedizin).

Angehörige und sonstige Vertrauenspersonen des Patientinnen mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung sollen an der Entscheidungsfindung in dem Maße beteiligt werden, wie dies von dem Patientinnen gewünscht wird (Kapitel 7 S3 LL Palliativmedizin). Entscheidungen über das therapeutische Vorgehen am Lebensende sollten frühzeitig im Erkrankungsverlauf - auch antizipierend - gefällt und dokumentiert werden (Kapitel 7 S3 LL Palliativmedizin).

Die Indikationsstellung für und gegen mögliche Therapien soll mit Blick auf das festgesetzte und realistische Therapieziel erfolgen und sowohl die Erreichbarkeit des Therapieziels als auch den möglichen Nutzen und Schaden der Maßnahme für die Patientin berücksichtigen. In schwierigen oder kontroversen Entscheidungssituationen bei der Behandlung von Patientinnen mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung sollte eine Ethikberatung erfolgen, falls auch ein palliativmedizinisches Konsil keine weitere Klärung bringen kann.

Dabei ist wichtig festzuhalten, dass beim Umgang mit Patientinnen mit einer nicht-heilbaren Brustkrebserkrankung, die unrealistische Therapieziele verfolgen, eine Therapiemaßnahme bei fraglicher medizinischer Indikation ärztlicherseits abgelehnt werden kann. Bei fehlender Indikation soll die Maßnahme abgelehnt werden. Für weiterführende Informationen sei auf Kapitel 6 der S3 LL Palliativmedizin verwiesen Palliativmedizin.

Atemnot

Hintergrund und Assessment: Atemnot ist ein häufiges und extrem belastendes Symptom, das bei Patientinnen mit einer unheilbaren Brustkrebserkrankung zu massiven Einschränkungen der Lebensqualität führen kann (S3 LL Kapitel 7 Palliativmedizin). In der Terminologie werden verschiedene Begriffe für „Atemnot“ synonym verwendet: Luftnot, erschwertes Atmen, Kurzatmigkeit u. a. (im englischen: dyspn(o)ea, breathlessness, difficult breathing, shortness of breath).

Atemnot kann nur durch die Patientin selbst beurteilt werden in Intensität und Auswirkungen auf ihre körperlichen Aktivitäten, Psyche und andere Dimensionen.

Daher soll Atemnot durch die subjektive Beurteilung der Patientin erfasst werden, z. B. im Rahmen einer mehrere Symptome einschließenden Erfassung. ei einer ausführlicheren Erfassung der Atemnot inkl. Atemnotattacken sollte Atemnot in drei Dimensionen beurteilt werden:

- Sensorisches Erleben: Intensität/Schweregrad der Atemnot
- Emotionale Belastung: unangenehmes Gefühl durch Atemnot
- Beeinträchtigung im Alltag durch die Atemnot

Atemnot kann in zwei Hauptkategorien unterteilt werden: kontinuierliche Atemnot und Atemnotattacken [541]. Patientinnen mit einer kontinuierlichen Atemnot beklagen eine ununterbrochene Belastung durch Atemnot, die allerdings in ihrer Intensität typischerweise schwankt [1556]. Atemnotattacken werden auf der Basis eines internationalen Konsensus wie folgt definiert: „Atemnotattacken sind eine Form von Atemnot und durch eine starke Zunahme der Atemnotintensität oder des unangenehmen Gefühls durch Atemnot gekennzeichnet, die nach Empfinden des Patienten außerhalb normaler Schwankungen von Atemnot liegen. Atemnotattacken sind zeitlich begrenzt (Sekunden bis Stunden), treten intermittierend und unabhängig vom Vorliegen kontinuierlicher Atemnot auf. Atemnotattacken können vorhersehbar oder unvorhersehbar sein, abhängig davon, ob Auslöser benannt werden können. Es gibt eine Vielzahl von bekannten Auslösern, die sich gegenseitig beeinflussen können (z. B. körperliche Belastung, Emotionen, Begleiterkrankungen oder Umgebungsfaktoren). Eine Atemnotattacke kann von einem oder mehreren Auslösern verursacht werden“ [1557], [1558]

Ursachen und Therapie der Atemnot

Wann immer möglich und der Lebensphase und den Wünschen der Patientin angemessen, soll die Behandlung potentiell reversibler Ursachen der Atemnot im Vordergrund stehen. Dazu zählen unter anderem Pleuraergüsse, Pneumonien, Lungenembolien, Aszites. Für die Behandlung von Atemnot durch tumorgerichtete Therapie (z.B. Pneumonitis durch Strahlen- oder Immuntherapie) sei auf die S3 LL Supportivtherapie verwiesen.

Wenn eine ursächliche Therapie der Atemnot möglich ist, soll diese vor oder parallel zu einer symptomatischen Therapie durchgeführt werden. Dabei soll Folgendes berücksichtigt werden:

- Abwägung der medizinischen Indikation
- Belastung sowie Nutzen für den Patienten
- Patientenwille

Therapie der Atemnot

Neben nicht-medikamentösen Maßnahmen wie Frischluftzufuhr, dem probatorischen Einsatz von Hand- und Standventilatoren, Gehhilfen sind Opioide die wichtigste Substanzgruppe der medikamentösen, symptomatischen Therapie. Begleitende Ängste und Paniksituationen können Anxiolytika wie Benzodiazepine nötig machen. Sauerstoff sollte nicht zur Linderung von Atemnot bei nicht-hypoxämischen Patientinnen mit einer nicht-heilbaren Brustkrebserkrankung eingesetzt werden Für weiterführende Informationen sei auf Kapitel 8 der S3 LL Palliativmedizin verwiesen.

Tumorschmerz

Schmerzen durch die Brustkrebserkrankung oder ihre Therapien sind ein häufiges, belastendes Symptom für viele Patientinnen. Ein basales Assessment der Schmerzstärke, des Verlaufes und vor allem der Schmerzursache ist Aufgabe aller Fachdisziplinen. Grundlegend Kenntnisse und Anwendung der Opioid-basierten Schmerztherapie auf dem Boden des WHO Stufenschemas (Dauer- und Bedarfsmedikation) sind Aufgabe aller Beteiligten. Für weitere Details sei auf Kapitel 9 der S3 LL Palliativmedizin verwiesen . Insbesondere bei starken oder komplexen Schmerzzuständen sind weitere Fachpersonen, insbesondere der spezialisierten Palliativmedizin zeitnah in die Behandlung der betroffenen Patientin zuzuziehen. Für Therapie-bedingte Schmerzen wie etwa die Strahlen- oder Chemotherapie induzierte Mukositis oder Chemotherapie induzierte neuropathische Schmerzen ist auch die S3 LL Supportivmedizin hinzuzuziehen. Bei Patientinnen mit möglicherweise sehr langer Lebenserwartung ist gegebenenfalls Zurückhaltung und Vorsicht bezüglich der Opioidtherapie indiziert und spezialisierte Dienste, insbesondere der Schmerztherapie und spezialisierten Palliativmedizin hinzuzuziehen [1544].

Weitere Symptome

Weitere Symptome wie z.B. Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, maligne intestinale Obstruktion, die Versorgung palliativer Wunden, Delir, Mundtrockenheit und die Besonderheiten der Betreuung sterbender Patientinnen orientiert sich an den detaillierten Empfehlungen der S3 LL Palliativmedizin bzw. bei Symptomen aufgrund von Tumortherapien (z.B. Chemotherapie bedingte Übelkeit, Fatigue) an der S3 LL Supportivmedizin. Die S3 LL Palliativmedizin gibt auch Hinweise für den Umgang mit Todeswünschen.

6.6 Komplementäre Medizin

6.31	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	**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 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	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bislang gibt es keine allseits anerkannte Definition der komplementären und alternativen Medizin in der Onkologie. Meist wird sie der sogenannten Schulmedizin gegenübergestellt, ohne dass eine klare Grenzziehung möglich ist.

Die komplementäre Medizin unterliegt in ihrer Bewertung den Grundprinzipien der evidenzbasierten Therapie. Sie wird **additiv** zur klinischen Standardtherapie eingesetzt [1559].

Dagegen werden alternative Therapiemethoden als angeblicher Ersatz einer evidenzbasierten Therapie angeboten. Die hierbei entstehende Therapiekonkurrenz stellt die größte Gefahr der alternativen Therapie dar.

Die Einbindung komplementärer Maßnahmen zur Unterstützung der evidenzbasierten Therapie wird auch als „integrative Onkologie“ bezeichnet [1560].

Patientinnen mit Mammakarzinom nutzen nach Literaturangaben in 50–90% komplementäre Therapieverfahren [1561], [1562], [1563], [1564].

Die ärztliche Beratung zum Thema Komplementärmedizin kann die Patientin

- in dem Gefühl der Selbstverantwortung und -kontrolle stärken,
- vor unseriösen Angeboten schützen,
- vor Schaden durch Nebenwirkungen oder Interaktionen schützen,
- ermutigen, Eigeninitiative zu entwickeln (z. B. Bewegung, Ernährung).

Ein Risiko komplementärer Therapien besteht darin, dass Patientinnen und Therapeuten der Wirksamkeit dieser komplementären Maßnahmen so viel Vertrauen schenken, dass sie zugunsten dieser Maßnahmen die konventionelle Therapie der Patientin mit Mammakarzinom aufgeben. Folglich handelt es sich dann um ein alternatives Verfahren, welches aufgrund der offensichtlichen Risiken für die Gesundheit der Patientin gerade nicht durchgeführt werden soll.

6.6.1 Alternativmedizinische Diagnostik und Methoden

6.32	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Die im Rahmen von komplementären und alternativen Therapiekonzepten angebotenen diagnostischen Maßnahmen, die auf wissenschaftlich nicht belegten Konzepten und/oder falschen Interpretationen von Zusammenhängen der Körperfunktionen basieren, sollen nicht empfohlen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Einige im Rahmen von komplementären oder alternativen Therapiekonzepten angebotene diagnostischen Maßnahmen wie z. B. Irisdiagnostik, Dunkelfeldmikroskopie, Bioresonanz, sogenannte Allergiediagnostik etc. basieren auf wissenschaftlich nicht belegten Konzepten und/oder falschen Interpretationen von Zusammenhängen der Körperfunktionen und sollen somit nicht empfohlen werden.

6.33	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Patienten treffen bei der Suche nach Hilfe auf viele nicht fundierte Angebote. Z. T. beruhen diese auf dem ehrlichen Bemühen auch von Ärzten, ihren Patienten insbesondere in ausweglosen Situationen zu helfen und sie zu unterstützen. Es gibt darüber hinaus aber zahlreiche Anbieter alternativer Therapiekonzepte, für die überwiegend ökonomische Aspekte im Vordergrund zu stehen scheinen. Gefährlich wird es, wenn Patientinnen im Rahmen dieser alternativen Methoden wirksame Standardtherapien vorenthalten werden (Therapie-Konkurrenz). Deshalb ist es wichtig, Patientinnen vor diesen Angeboten durch eine suffiziente Aufklärung zu schützen.

Zu den häufig gebrauchten alternativen Therapieverfahren gehören Ukrain, Vitamin B17 (Aprikosenkerne, Bittermandel), insulinpotenzierte Therapie, Vitamine nach Dr. Rath®, Germanische Neue Medizin®, Eigenblutzytokine, Zapper, verschiedene Krebsdiäten, wie z.B. die Breuss-Kur- und Cellsymbiosistherapie.

Zum Teil beruhen die eingesetzten Methoden auf der traditionellen Erfahrungsheilkunde. Es werden aber auch Adaptationen moderner Forschungszweige oder eigene Interpretationen von Kanzerogenese und immunologischen Zusammenhängen

angewandt, die auch für onkologisch spezialisierte Ärzte nur schwer als unseriös zu erkennen sind.

6.6.2 Integrative Onkologie: Komplementärmedizin

Die S3-Leitlinie „Komplementärmedizin für onkologische Patientinnen und Patienten“ umfasst die wichtigsten zur komplementären und alternativen Medizin zählenden Methoden, Verfahren und Substanzen, die aktuell in Deutschland von Patienten genutzt werden bzw. ihnen angeboten werden. Diese werden in dieser S3-Leitlinie nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin bewertet.

Es wurde damit für alle in der Onkologie Tätigen (Ärzte, Pflegekräfte, Psychologen und andere Berufsgruppen) ein präzises Nachschlagewerk geschaffen werden, dass es ermöglicht Patientenfragen evidenzbasiert zu beantworten, ggf. aktiv Empfehlungen auszusprechen bzw. von konkreten Maßnahmen und Verfahren abzuraten.

Die S3-Leitlinie wendet sich an Patienten während und nach der akuten Therapie im ambulanten wie stationären Bereich. Hierbei sind auch Patienten in palliativer Versorgung eingeschlossen.

6.34	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2025
EK	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 Tumortherapie 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	
	Starker Konsens	

Wichtige Kapitel der Querschnittleitlinie umfassen darüber hinaus ganzheitliche Behandlungsmethoden zu medizinischen Systemen u.a. zu Akupunktur, Akupressur, anthroposophischen Komplexbehandlung (Psycho- und Schlafedukation, Eurythmie-Therapie, Maltherapie). Von besonderem Interesse sind für Brustkrebspatientinnen und -patienten die Kapitel zu manipulativen Körpertherapien, Mind-Body-Verfahren sowie biologischen Therapien (Spurenelemente, Mineralien sowie pflanzliche und tierische Enzyme sowie Heilpflanzen und sekundäre Pflanzenstoffe).

7 Spezielle Situationen bei Mammakarzinom

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

7.1.1 Fertilitätserhalt

7.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Mammakarzinompatientinnen im gebärfähigen Alter sollen eine Beratung über Fertilität und Fertilitätserhalt vor Therapiebeginn erhalten.	
	Starker Konsens	

7.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **0**	Die GnRH-Analoga-Gabe vor Beginn der Chemotherapie kann bei allen Frauen mit Wunsch zum Erhalt der Ovarfunktion/Fertilität erwogen werden.	
Evidenzlevel **2**	[1565], [1566], [1567], [1568]	
	Starker Konsens	

7.3	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Die Kryokonservierung von Eizellen oder Ovarialgewebe soll Frauen bei nicht abgeschlossener Familienplanung angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte eine Beratung über die potenzielle Gonadotoxizität der geplanten Systemtherapie sowie möglicher Fertilitätserhaltender Maßnahmen durchgeführt werden.

GnRH zum möglichen Erhalt der Ovarfunktion

In der PROMISE-GIM6-Studie wurden 281 prämenopausale Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem oder - negativem Mammakarzinom randomisiert zu Triptorelin vs. Beobachtung. Triptorelin wurde mindestens 1 Woche vor Beginn der (neo)adjuvanten Chemotherapie begonnen und danach alle 4 Wochen verabreicht bis zum Ende der Chemotherapie. Zwölf Monate nach Ende des letzten Chemotherapiezyklus betrug die Rate an vorzeitiger Menopause (definiert als Ausbleiben der Menstruation und postmenopausale Werte für FSH und Östradiol 1 Jahr nach Ende der Chemotherapie) 8,9% in der Gruppe mit Triptorelin und 25,9% in der Gruppe ohne Triptorelin zur Chemotherapie. Der absolute Unterschied betrug -17% (95% Konfidenzintervall, -26 bis -7,9%; P < 0,001. Die Odds Ratio zur therapieinduzierten Menopause betrug 0,28 (95%-CI; 0,14–0,59; P < 0,001). Insgesamt traten bei 72,6% (95%-CI, 65,7–80,3 %) der 148 Patientinnen in der GnRH-Gruppe und bei 64,0% (95%-CI, 56,2–72,8 %) der 133 Patientinnen in der Kontrollgruppe die Menstruation wieder auf (1,28 [95%-CI, 0,98–1,68]; P = 0,07; altersadjustiert HR, 1,48 [95%-CI, 1,12–1,95]; P = 0 ,006) [1567].

Im Jahr 2022 wurden die Langzeitdaten hinsichtlich des erkrankungsfreien und Gesamtüberlebens nach einem medianen Follow-up von 12,4 Jahren publiziert. Insgesamt traten 13 Schwangerschaften ein, von denen 9 dem Triptorelin-Arm und 3 der Kontrollgruppe zuzuordnen waren (HR = 2,14; 95% CI = 0,66 - 6,92). Das 12-Jahres-DFS betrug 65,7% (95% CI = 57,0% - 73,1%) in der GnRH-Gruppe und 69,2% (95% CI = 60,3% - 76,5%) in der Kontrollgruppe (GnRH vs. Kontrolle HR = 1,16; 95% CI = 0,76 - 1,77). Das 12-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 81,2% (95% CI = 73,6% - 86,8%] in der GnRH-Gruppe und bei 81,3% (95% CI = 73,1% - 87,2%) in der Kontrollgruppe (HR = 1,17; 95% CI = 0,67 – 2,03) [1568]

Die POEMS-Studie schloss 218 Patientinnen mit HR-negativem Mammakarzinom ein und randomisierte die Patientinnen zu Standardchemotherapie mit oder ohne GnRH mit dem Ziel des ovariellen Funktionserhalts. Dies war in der Studie definiert als Wiederaufnahme der Menstruation 2 Jahre nach Ende der Therapie. In der Gruppe mit GnRH waren die Raten an persistierender Amenorrhoe nach 2 Jahren niedriger und die Raten an Geburten und Schwangerschaften signifikant höher als in der Gruppe ohne GnRH (Geburten und Schwangerschaften: 21% vs. 11%; OR 2,45 p = 0,04). Dabei waren jene Frauen, die ein Kind bekamen, signifikant jünger als jene, die keines bekamen. Darüber hinaus zeigt die Studie ein signifikant besseres krankheitsfreies und Gesamtüberleben für die GnRH-Gruppe bei Patientinnen mit HR-negativem Mammakarzinom. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass nur bei weniger als 50% der Patientinnen der primäre Endpunkt erhoben werden konnte und die Studie zudem vorzeitig abgebrochen werden musste. Dies schränkt die Verlässlichkeit der erhobenen Daten deutlich ein [1569].

Unabhängig von der Entscheidung für / wider die Anwendung von GnrH-Analoga kann bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom zum Fertilitätserhalt die Kryokonservierung von Eizellen bzw. Embryonen eingesetzt werden.

7.1.2 Schwangerschaft nach Mammakarzinom

7.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	Von einer Schwangerschaft soll nach einer Mammakarzinomerkrankung nicht abgeraten werden. Dies gilt unabhängig vom Hormonrezeptorstatus.	
Evidenzlevel **3**	[1570], [1571]	
	Starker Konsens	

7.5	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
ST	Der Zeitpunkt der eintretenden Schwangerschaft nach einer Mammakarzinomerkrankung korreliert nicht mit einer schlechteren Prognose.	
Evidenzlevel **3**	[1570], [1571], [1572]	
	Starker Konsens	

7.6	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Das individuelle Rezidivrisiko, das Alter und die individuelle Krankheits- und Lebenssituation sollen in die Beratung über eine nachfolgende Schwangerschaft mit einfließen.	
	Starker Konsens	

7.7	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Von einer nachfolgenden Schwangerschaft nach Mammakarzinom sollte nicht abgeraten werden auch wenn verlässliche Daten zur Sicherheit einer Schwangerschaft aus kontrollierten prospektiven Studien naturgemäß fehlen.

Retrospektive Studien zeigen, dass von einer Schwangerschaft aus Angst, die Prognose könnte damit verschlechtert werden, nicht abgeraten werden sollte.

In einer multizentrischen Kohortenstudie wurden 333 Frauen, die nach der Mammakarzinomerkrankung schwanger wurden, im Verhältnis 1:3 mit einer nichtschwangeren Mammakarzinom-Kontrollkohorte verglichen, um den Einfluss der Schwangerschaft auf das krankheitsfreie und Gesamtüberleben zu untersuchen. Es ergab sich kein Unterschied in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben sowohl bei ER-negativen (HR = 0,75; 95%-CI, 0,53–1,06, P = 0,10) als auch bei ER-positiven (HR = 0,94; 95%-CI, 0,70–1,6, P = 0,68) Tumoren. Das Gesamtüberleben war sogar signifikant besser für die Gruppe derer, die schwanger wurden, im Falle einer hormonrezeptornegativen Erkrankung. Der Ausgang der Schwangerschaft und das Intervall zwischen Erkrankung und Schwangerschaft spielten keine Rolle [1572].

In der POSITIVE Studie wurden Frauen mit einem Alter von 42 Jahren oder weniger und einem hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom des Stadiums I-III nach einer endokrinen Therapiedauer von 18 bis 30 Monaten die Möglichkeit zur Unterbrechung der endokrinen Therapie mit dem Ziel der Realisation eines Kinderwunsches angeboten. Wenn nach einem Jahr noch keine Schwangerschaft eingetreten war, wurde den Frauen die reproduktionsmedizinische Unterstützung dringend angeraten, nach 2 Jahren sollte die endokrine Therapie wiederaufgenommen werden. Wenn eine Schwangerschaft eintrat, sollte eine Wiederaufnahme der endokrinen Therapie nach Ende der Stillzeit erfolgen. Insgesamt wurden 74% der Frauen schwanger, 64& hatten mindestens eine Lebendgeburt.

Die Raten an Brustkrebsereignissen in der Gesamtkohorte von 516 Frauen waren nicht höher als in Studien mit Frauen mit vergleichbarem Risikoprofil ohne Unterbrechung der endokrinen Therapie. Die Durchführung von reproduktionsmedizinischen Maßnahmen wirkte sich nicht negativ aus [1573]

Demzufolge sollte bei Frauen mit einer Hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomerkrankung sollte, falls die endokrine Therapie noch nicht 5 Jahre verabreicht wurde, diese nach der Erfüllung des Kinderwunsches spätestens aber nach 2 Jahren wieder fortgesetzt und auf 5-10 Jahre abhängig vom Rezidivrisiko fortgesetzt werden. Zum Zusammenhang zwischen der Dauer einer endokrinen Therapie und den Heilungschancen wird auf das Kapitel zur endokrinen Therapie hingewiesen (siehe Kapitel 4.7.2. Endokrine Therapie).

In einer retrospektiven Untersuchung wurden 198 Frauen aufgenommen, von denen 25 sich einer reproduktionstechnischen Untersuchung unterzogen haben. Diese Frauen waren älter bei Diagnose, bei Konzeption und erlitten mehr Fehlgeburten. In beiden Gruppen war die Rate der voll ausgetragenen Schwangerschaften gleich 77% und 75%. Es gab keinen Unterschied in der Prognose zwischen den beiden Gruppen [1574]. Eine notwendige Stimulationstherapie kann zur Eizellgewinnung bei Hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom mit antihormoneller Begleitbehandlung (z. B. Aromatasehemmer oder Tamoxifen) erfolgen (siehe auch S2/3-Leitlinie Fertilitätserhalt).

In einem populationsbasierten Register mit 53.426 Frauen wurden 441 Frauen mit einer vorausgegangenen Karzinomerkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre identifiziert. Ein Drittel der Frauen hatte ein Mammakarzinom. Bei Frauen mit autologen Oozyten gab es signifikante Unterschiede in der Lebendgeburtenrate zwischen Frauen mit und ohne Krebserkrankung (47,7% ohne Karzinomerkrankung versus 24,7% bei vorausgegangener Karzinomerkrankung, p = 0,0001) und zwischen den unterschiedlichen Tumorarten (von 53,5% beim Melanom bis 14,3% für das Mammakarzinom, P = 0,0001). Bei Spendereizellen gab es diese Unterschiede nicht. Bei den Mammakarzinompatientinnen betrug die Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt nur 11,7%, wenn die ART innerhalb von 6 Monaten nach der Mammakarzinomdiagnose durchgeführt wurde, im Vergleich zu 23%, wenn diese jenseits von 6 Monaten war. Insgesamt war nur beim Melanom und Ovarialkarzinom die Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt nach ART genauso hoch wie ohne Krebserkrankung. Beim Mamma-, Zervix-, Endometriumkarzinom war die Wahrscheinlichkeit um bis zu 80% geringer. Dabei resultierte jedoch kein Unterschied in der Geburtenrate nach erfolgreicher Konzeption [1575].

7.8	**Evidenzbasierte Empfehlung**	**modifiziert 2025**
Empfehlungsgrad **0**	Reproduktionsmedizinische Verfahren können nach einer Mammakarzinomerkrankung zum Erreichen einer Schwangerschaft eingesetzt werden.	
Evidenzlevel **3**	[1576], [1577]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Darüber hinaus kann nach einer Mammakarzinomerkrankung mithilfe reproduktionsmedizinischer Verfahren eine Schwangerschaft angestrebt werden. Die Erfolgsaussichten für eine intakte Schwangerschaft bzw. ein Kind sind dabei bei autologer Eizellverwendung bei Mammakarzinompatientinnen geringer als bei Nicht-Karzinompatientinnen.

Die Kostenübernahme sowohl für die Kryokonservierung von Oozyten als auch die Entnahme von Ovargewebe ist hier seitens der Kostenträger gewährleistet, lediglich bei hormonrezeptorpositiver Erkrankung liegt ein off-label-use vor, so dass hier ein entsprechende Antrag an dien Kostenträger zu stellen ist (https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2970/2022-08-18_Kryo-RL.pdf)

Reproduktionsmedizinische Verfahren dürfen nach aktueller Erkenntnis auch nach einer Mammakarzinomerkrankung mit dem Ziel einer Schwangerschaft eingesetzt werden. Basierend auf einer Datenanalyse des Deutschen Konsortiums für hereditären Brist- und Eierstockkrebs dürfen reproduktionsmedizinische Maßnahmen inklusive der hierzu erforderlichen endokrinen Interventionalen auch bei Frauen mit genetischer Prädisposition für Brust- und Eierstockkrebs erfolgen, auch wenn die Datenlage hierzu noch sehr limitiert ist [1577]

7.9	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
ST	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.	
Evidenzlevel **3**	[1575], [1576]	
	Starker Konsens	

7.1.3 Mammakarzinom während der Schwangerschaft

7.10	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **B**	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.	
Evidenzlevel **3**	[339]	
	Konsens	

Hintergrund

Eine Röntgenaufnahme des Thorax (inklusive abdominaler Abschirmung, abdominaler Ultraschall, sowie kontrastmittelfreue Kernspintomographien (zum Ausschluss von ossären Metastasen) können in der Schwangerschaft zur Ausbreitungsdiagnostik eingesetzt werden. Computertomographische sowie nuklearmedizinische Untersuchungen sind in der Schwangerschaft grundsätzlich kontraindiziert (NCCN https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf Version 5.2024). Dabei sollten die Untersuchungen sowie möglich den Untersuchungen außerhalb einer Schwangerschaft entsprechen, ohne jedoch den Fetus (insbesondere im 1. Trimenon) einer unnötigen Strahlenbelastung auszusetzen.

7.11	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

7.12	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **0**	Eine Standardchemotherapie mit Anthrazyklinen, Taxanen, Carboplatin kann im 2. und 3. Trimenon verabreicht werden.	
Evidenzlevel **4**	[1578], [1579], [1580], [1581], [339]	
	Starker Konsens	

7.13	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	Eine Anti-HER2-Therapie soll in der Schwangerschaft nicht verabreicht werden.	
Evidenzlevel **4**	[1582], [1583]	
	Starker Konsens	

7.14	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	Eine endokrine Therapie soll in der Schwangerschaft nicht verabreicht werden.	
Evidenzlevel **4**	[1584]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Das Mammakarzinom, das in der Schwangerschaft diagnostiziert wird, hat, wenn es Stadien- und Tumorbiologiegerecht behandelt wird, keine schlechtere Prognose. Eine Operation inklusive Sentinel-Node-Biopsie (Markierung mit Technetium) kann zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft durchgeführt werden. Die Chemotherapie kann vom Beginn des 2. Trimenon an verabreicht werden. Die Datenlage zu den Anthrazyklinen incl. Cyclophosphamid ist besser als zu den Taxanen. Beide Standardtherapien können während der Schwangerschaft verabreicht werden. Aufgrund des höheren transplazentaren Überganges der Platinsalze ist hier etwas mehr Vorsicht geboten [1585]. Zudem ist die Datenlage zu den Platinsalzen ist aber insgesamt weniger gut. Dennoch ist die Durchführung einer platin-basierten Chemotherapie in der Schwangerschaft möglich. Auf eine Anti-HER2-Therapie sollte während der Schwangerschaft verzichtet werden, da hier das Risiko für die Entstehung eines Oligo-Anhydramnions mit möglicherweise fatalem Ausgang erhöht zu sein scheint [1586]. Ebenso ist eine endokrine Therapie während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Eine Radiotherapie sollte nur in Ausnahmefällen und dann nur im 1. und Beginn des 2. Trimenon durchgeführt werden.

Die Supportivtherapie sollte wie bei Nicht-Schwangeren durchgeführt werden.

Wichtig ist bei den Patientinnen mit einem Mammakarzinom in der Schwangerschaft, dass die Schwangerschaft ultrasonographisch und klinisch engmaschig überwacht wird. Dies ist eine Risikoschwangerschaft und sollte als solche geführt werden.

Das Einbringen der Patientinnen in prospektive Register, z. B.: das der German Breast Group, ist zu empfehlen, da dies die einzige Evidenzquelle ist (http://www.gbg.de/de/studien/bcp.php).

7.15	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Eine Therapie mit Checkpointinhibitoren soll in der Schwangerschaft nicht verabreicht werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom in der Schwangerschaft kann die Gabe von Checkpoint-Inhibitoren zu fetalen und maternalen Komplikationen (wie Frühgeburtlichkeit) führen.

Auch wenn einzelne Fallberichte einen erfolgreichen Schwangerschaftsausgang im Zusammenhang mit Checkpoint-Inhibitoren suggerieren [1587], [1588], [1589], [1590], [1591], [1592] ist der Einfluss von Checkpointinhibitoren auf die maternale und fetale Gesundheit während und nach der Schwangerschaft nicht ausreichend klinisch untersucht. In der Tat zeigen sowohl präklinische [1593], [1594] als auch Tiermodell-Studien eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Fehl- und Totgeburten sowie Frühgeburtlichkeit.

In einer umfangreichen Kohorten-Analyse von 91 Schwangeren mit verschiedenen Tumorerkrankungen, die in der Schwangerschaft gegenüber Checkpointinhibitoren exponiert waren, zeigten sich keine Erhöhung verschiedener Schwangerschafts- bzw. fetaler Komplikationen. Lediglich die Raten an Frühgeburtlichkeit war alleine iim Zusammenhang mit der Anwendung von anti-PD1-Inhibitoren erhöht [1595]. Da in der Studie jedoch drei fetomaternle Ereignisse beschrieben wurden (neuauftretender Lupus erythematodes, fetale Pneumonitis und neonatale transiente Hypothyreose) sollte von der Enwendung von Checkpointinhibitoren in der Schwangerschaft Abstand genommen werden.

7.16	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Die operative Therapie des Mammakarzinoms sollte wie außerhalb der Schwangerschaft durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

7.2 Mammakarzinom der älteren Patientin

7.2.1 Allgemein

7.17	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Therapieentscheidungen bei älteren Patientinnen sollten ausgehend von der aktuellen Standardempfehlung das biologische Alter, Lebenserwartung, Patientenpräferenz und Nutzen-Risiko-Abwägung berücksichtigen.	
	Starker Konsens	

7.2.2 Geriatrie

7.18	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei Patientinnen, die älter als 75 Jahre sind, sollte ein geriatrisches Assessment oder ein Screening/Geriatrisches Assessment-Algorithmus durchgeführt werden, insbesondere wenn eine Chemotherapie oder ein operativer Eingriff mit Vollnarkose geplant ist, um die Therapieadhärenz, Chemotherapietolerabilität und möglicherweise das Überleben zu verbessern.	
Evidenzlevel **2**	[1596], [1597], [1598], [1599], [1600], [1601]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zahlreiche Artikel zeigen, dass verschiedene Parameter des geriatrischen Assessments mit dem Outcome zusammenhängen. Hier steigt zunehmend auch die interventionelle Evidenz: Erst kürzlich konnte in einer großen Studie zur Anpassung der Therapie bei gebrechlichen Patientinnen anhand eines geriatrischen Frailty-Assessments vor operativen Eingriffen eine deutliche Verbesserung der Funktionalität und Reduktion der Sterblichkeit gezeigt werden, allerdings wurden hier keine Mammakarzinompatientinnen inkludier dabei.

Ebenso konnte in einer nicht randomisierten Studie gezeigt werden, dass in der Interventionsgruppe mit einem CGA (comprehensive geriatric assessment) weniger Therapiemodifikationen notwendig waren und die geplante Therapie mit weniger Toxizitäten zu Ende geführt werden konnte. Das Gesamtüberleben ist in dieser Gruppe bislang nicht untersucht worden [1596], [1597], [1598], [1599], [1601], [1600].

7.19	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Das geriatrische Assessment und Management sollte die empfohlenen und Therapie-relevanten geriatrischen Dimensionen (*Selbsthilfefähigkeit, Mobilität, kognitive Funktion inkl. Delir, Affekt, Ernährung und soziale Situation*) 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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zunehmend werden in Beobachtungsstudien und in randomisierten Studien geriatrische Assessment-Parameter eingesetzt, die anschließend für (meist sekundäre)

Analysen zu Verfügung stehen. So konnte in der ELDA-Studie gezeigt werden, dass die Zahl der Komorbiditäten und die Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL) (neben Alter und Therapie mit Docetaxel) mit schweren nicht-hämatologischen Toxizitäten assoziiert war [1602].

Ebenso konnte Hamaker zeigen, dass die Zahl geriatrischer Syndrome aus einem umfassenden geriatrischen Assessment mit dem Auftreten von Grad 3-4 Toxizitäten assoziiert war. Die Ergebnisse des Groningen Frailty Indicator zeigten dagegen in dieser Kohorte keine Assoziation mit dem Auftreten von Grad 3-4 Toxizitäten. Polymedikation war der beste Prädiktor für Grad 3-4 Toxizität nach Chemotherapie [1603].

Hurria hat in unterschiedlichen Arbeiten bei Patientinnen mit unterschiedlichen Neoplasien verschiedene geriatrische und nicht geriatrische Parameter mit Toxizität assoziiert, ebenso Cough-Gorr et al. Hierzu zählten Stürze, Mobilität, Hören, Kreatinin-Clearance, Komorbiditäten, Kognition, sozialer Status. Das umfassende geriatrische Assessment (Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)), hier besonders Kognition und Funktionalität, war außerdem mit dem 7-Jahres-Überleben assoziiert [1604], [1605], [1606].

7.20	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **B**	**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.	
Evidenzlevel ⊕⊖⊖⊖ - ⊕⊖⊖⊖	⊕⊖⊖⊖: Höhere Komplettierungsrate der Chemotherapie, Reduktion der Sekundärdosis, Niedrigere Toxizität nach G8-Screening, Keine Verzögerung der Chemotherapie, Höhere Lebensqualität, Reduktion der Krankheitslast, Sensitivität [1606], [1607], [1608]	
	Konsens	

Hintergrund

Das G8-Screening ist das aktuell am meisten verbreitete onko-geriatrische Screening und besteht aus acht Fragen zu Ernährungszustand, Gewicht, Mobilität, psychosozialen Aspekten, dem selbsteingeschätzten Gesundheitszustand, Alter sowie Polypharmazie. Ein Summenscore von 14 Punkten oder weniger ist mit einem hohen Risiko für das Vorliegen geriatrischer Defizite assoziiert [1609]. Da die Komplettierung dieses Screenings i.d.R. weniger als 5 Minuten benötigt, ist bei geringer klinischer Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen relevanter Vulnerabilitäten eine Selektion für ein weiterführendes CGA anhand dieses Screenings sinnvoll. Beispielsweise hat die GERICO-Studie nur Patient*innen mit einem G8-Score von ≤14 Punkten eingeschlossen [1610]. In diesem Kontext überwiegt der Nutzen von CGA deutlich gegenüber den potenziellen Schäden. Obwohl die initiale Implementierung mit höheren Kosten verbunden ist, führt sie langfristig zu signifikanten Kosteneinsparungen. Dies ist ein

wesentlicher Faktor für die Annehmbarkeit dieser Maßnahme im Gesundheitswesen. Durch CGA werden diese Wertvorstellungen und Präferenzen der Patient*innen effektiver erfasst und in die Behandlungsplanung integriert, was zu einer personalisierten und patientenorientierten Versorgung und zu mehr Gerechtigkeit führt. Die Umsetzbarkeit dieser Maßnahme ist bei angemessener Planung und Implementierung gegeben. Bei einer sehr niedrigen Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aller Endpunkte wurde der Empfehlungsgrad auf B hochgestuft.

7.21	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **B**	**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 (CGA) vor Einleitung einer onkologischen Therapie erhalten, um das Risiko von Therapie-assoziierter Toxizität CTCAE Grad 3 oder höher zu reduzieren.	
Evidenzlevel ⊕⊖⊖⊖, ⊕⊕⊕⊖	⊕⊕⊕⊖: Niedrigere Toxizität nach CGA ⊕⊖⊖⊖: Niedrigere Toxizität nach G8-Screening [1606], [1607], [1611]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die untersuchte Literatur weist darauf hin, dass der Einsatz eines CGA die Inzidenz Therapieassoziierter Toxizitäten CTCAE ≥III° reduziert [1607], [1611] [relatives Risiko: 0,81; 95%-KI 0,7; 0,94]. Zwei von sechs randomisierten Studien zum Einsatz eines CGA hatten das Auftreten von Therapie-assoziierten Toxizitäten als primären Endpunkt und diesen Endpunkt erreicht [1612], [1613].

Die zugrundeliegenden Mechanismen dieses Outcome-Effekts sind noch nicht vollständig bekannt. Insbesondere bleibt ein Zusammenhang mit möglichen Dosismodifikationen aktuell nicht abschließend geklärt.
In diesem Kontext überwiegt der Nutzen von CGA deutlich gegenüber den potenziellen Schäden. Obwohl die initiale Implementierung mit höheren Kosten verbunden ist, führt sie langfristig zu signifikanten Kosteneinsparungen. Dies ist ein wesentlicher Faktor für die Annehmbarkeit dieser Maßnahme im Gesundheitswesen.

Durch CGA werden diese Wertvorstellungen und Präferenzen der Patientinnen und Patienten effektiver erfasst und in die Behandlungsplanung integriert, was zu einer personalisierten und patientenorientierten Versorgung und zu mehr Gerechtigkeit führt. Die Umsetzbarkeit dieser Maßnahme ist bei angemessener Planung und Implementierung gegeben. Bei einer sehr niedrigen Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aller Endpunkte wurde der Empfehlungsgrad auf B hochgestuft.

Gesamtnutzen überwiegt Gefahr eines möglichen Schadens: Bei Einbezug aller untersuchten Endpunkte: 9 x Vorteil CGA, 6 x kein Unterschied. 36 Vertrauenswürdigkeit

der Evidenz, 1x sehr niedrig, 1x moderat. Wertvorstellungen und Präferenzen können strukturiert erfasst und besser berücksichtigt werden. Ressourcen: Mögliche initiale Kostenerhöhung gegen eine langfristige Kosteneinsparung. Gerechtigkeit: Kann erhöht werden durch Förderung bedarfsgerechter Versorgung. Annehmbarkeit: Positive Bewertung, da Nutzen > Schaden und langfristige Kosteneinsparung. Umsetzbarkeit: Bei sorgfältiger Planung und Implementierungsstrategie gegeben; im OPS-Katalog 2023 des BfArM unter 1-771 gelistet

7.22	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **B**	**aus S3-Leitlinie** Umfassendes Geriatrisches Assessment (Comprehensive Geriatric Assessment CGA) bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten **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.	
Evidenzlevel ⊕⊖⊖⊖	⊕⊖⊖⊖: Keine Verzögerung der Chemotherapie [1606], [1607]	
	Konsens	

Hintergrund

In der systematischen Übersichtsarbeit von Disalvo et al 2023 wird keine Verzögerung einer systematischen Krebstherapie aufgrund eines CGA bewiesen [1607]. In diesem Kontext überwiegt der Nutzen von CGA deutlich gegenüber den potenziellen Schäden. Obwohl die initiale Implementierung mit höheren Kosten verbunden ist, führt sie langfristig zu signifikanten Kosteneinsparungen. Dies ist ein wesentlicher Faktor für die Annehmbarkeit dieser Maßnahme im Gesundheitswesen. Durch CGA werden diese Wertvorstellungen und Präferenzen der Patient*innen effektiver erfasst und in die Behandlungsplanung integriert, was zu einer personalisierten und patientenorientierten Versorgung und zu mehr Gerechtigkeit führt. Die Umsetzbarkeit dieser Maßnahme ist bei angemessener Planung und Implementierung gegeben.

7.2.3 Lokale Therapie

7.23	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Die operative Therapie der älteren Patientin unterscheidet sich nicht grundsätzlich von der der jüngeren Patientin.	
	Starker Konsens	

7.24	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **B**	Bei Patientinnen mit ER/PR-positivem Mammakarzinom: Eine primär endokrine Therapie sollte durchgeführt werden, wenn eine OP bei Gebrechlichkeit (u. a. Komorbidität und erhöhtem Narkoserisiko) oder OP-Ablehnung nicht durchgeführt wird. Bei der Therapiewahl sind die Medikamenten-assoziierten spezifischen Nebenwirkungen, insbesondere Thrombose/Embolie-Risiko (Tamoxifen) bzw. Knochenfrakturrisiko (Aromatasehemmer), zu beachten.	
Evidenzlevel **2**	[1614]	
	Starker Konsens	

7.25	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Patientinnen mit ER- und PR-negativem Mammakarzinom: Wenn eine OP in Allgemeinanästhesie bei Gebrechlichkeit (u. a. Komorbidität und erhöhtes OP-Risiko) oder OP-Ablehnung nicht durchgeführt wird, können eine chirurgische Therapie in Lokalanästhesie, eine primäre Strahlentherapie oder eine rein palliativmedizinische Betreuung erwogen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Indikationen zu einer brusterhaltenden Operation oder zu einer Mastektomie sind bei älteren Patientinnen prinzipiell nicht anders als bei jüngeren Patientinnen. Berücksichtigt werden sollten allerdings Komorbiditäten wie z. B. kardiale Erkrankungen, die ggf. eine Nachbestrahlung der Mamma unmöglich machen und damit auch die Entscheidung der Operationsart beeinflussen. Die SNB (Sentinel-Node-Biopsie) ist auch bei der älteren Patientin mit klinisch negativer Axilla die Therapie der Wahl. Selbst bei befallenem SLN konnte die ACOSOG-Z0011-Studie zeigen, dass unter bestimmten Voraussetzungen (BET, T1/2 und 1-2 positiven Sentinels, Systemtherapie) auf eine axilläre Lymphonodektomie verzichtet werden kann, ohne negativen Einfluss auf die lokoregionäre und systemische Kontrolle. Bei primär klinisch positiver Axilla ist wie bei der jüngeren Patientin eine Axilladissektion indiziert. Der Verzicht auf das Axillastaging kann in Einzelfällen in Abhängigkeit des Alters und der Komorbiditäten in Erwägung gezogen werden.

Basierend auf dem Cochrane-Review von Morgan et al. (2014) von 7 Studien bei Frauen ab dem 70. Lebensjahr mit endokrin-positivem Mammakarzinom zeigte sich kein Vorteil für Operation oder primärer endokriner Therapie mit Tamoxifen hinsichtlich der Brustkrebssterblichkeit (HR 0.98, 95% CI 0.81 to 1.20, P = 0.8, Follow-up bis 12 Jahre, geringe Heterogenität). Eine verbesserte lokale Kontrolle bestand bei operierten Patientinnen [1614].

7.2.4 Adjuvante endokrine Therapie

7.26	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **0**	Eine endokrine Therapie ist bei Hormonrezeptor-positiver Erkrankung empfohlen. Bei Patientinnen mit sehr günstigem Tumorstadium oder sehr günstiger Biologie oder sehr gebrechlicher Patientin kann im Einzelfall darauf verzichtet werden.	
Evidenzlevel **2**	[1615], [1616]	
	Konsens	

Hintergrund

Bei sehr günstigem Stadium und günstiger Biologie, z. B. pT1 pN0 ER und PgR positiv, G1-G2 ist aufgrund des niedrigen Rezidivrisikos der Benefit einer endokrinen Therapie gering. In einer dänischen Kohortenstudie ergab sich durch den Verzicht auf eine endokrine Therapie bei Patientinnen zwischen 60-74 Jahren kein Unterschied im Überleben im Vergleich zur Normalbevölkerung bei pT1a,1b pN0 Tumoren G1 ductal oder G1 oder 2 bei lobulärer Histologie. Die aktuell noch laufende EUROPA-Studie, welche bei Patient*innen ≥70 Jahren mit einem Mammakarzinom Stadium 1/Luminal-A nach BET randomisiert eine alleinige Radiotherapie vs alleinige endokrine Therapie evaluiert, zeigte in einer Interimanalyse eine signifikant bessere Lebensqualität im Radiotherapie-Arm im Vergleich zur endokrinen Therapie. Daten zur Tumorkontrolle stehen noch aus, könnten jedoch bei gleicher Effizienz in Zukunft eine Therapie-Stratifizierung erlauben, beispielsweise zur Vermeidung der endokrinen Therapie bei symptomatischer Osteoporose [1617].

7.2.5 Adjuvante Chemotherapie

7.27	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
ST	Eine Chemotherapie kann bei älteren Frauen > 70 Jahre mit einem signifikanten Rückgang der kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert sein.	
Evidenzlevel **2**	[1618], [1619]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die aktuellste und größte Studie dazu legt dies zumindest nahe, insbesondere für Docetaxel [1618], auch wenn die Metaanalyse (ohne diese neue Studie aus 2015) dafür noch keine Evidenz gefunden hatte [1619].

7.28	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **B**	Anthrazyklin- und/oder taxanbasierte Kombinations- oder Sequenz-Regime sollten bevorzugt werden. Ein erhöhtes Kardiotoxizitätsrisiko und MDS/AML Risiko bei Anthrazyklinen soll berücksichtigt werden.	
Evidenzlevel **2**	[1620], [1602], [1621], [1622], [1623], [1624], [1625], [1626], [1627]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In den meisten Chemotherapiestudien wurden ältere Frauen entweder nicht eingeschlossen oder waren unterrepräsentiert. Die zur Verfügung stehenden Daten sind daher häufig nur Ableitungen aus Subgruppenanalysen der in diesen Studien wenig eingeschlossenen älteren Patientinnen. Basierend auf der vorliegenden Evidenz und gemäß der SIOG task force sind Anthrazyklin-Taxan-haltige Sequenzregime, z. B. 4 x EC gefolgt von 12 x Paclitaxel wöchentlich, 4 x Docetaxel/Cyclophosphamid sowie 4 x Epirubicin/Cyclophosphamid, empfohlene Regime. Das CMF-Regime kann auch in Einzelfällen eine Option sein, war in einer randomisierten Studie einer Capecitabine-Monotherapie überlegen und war gleich wirksam wie Docetaxel wöchentlich, mit allerdings deutlich weniger nicht hämatologischen Nebenwirkungen und besserer Lebensqualität. Bei den Taxanen sind wöchentliche Paclitaxelgaben gegenüber (wöchentlichem) Docetaxel vorzuziehen. Eine primäre Prophylaxe mit Wachstumsfaktoren sollte bei älteren Patientinnen berücksichtigt werden. Die Intensität der Therapie sollte sich nach dem Tumorstadium, der Tumorbiologie und dem Allgemeinzustand der Patientin richten.

Das erhöhte Risiko einer Kardiotoxizität sollte bei älteren Patientinnen mit anthrazyklinhaltiger Therapie ebenfalls berücksichtigt werden. In einer retrospektiven Untersuchung von 630 Patientinnen mit doxorubicinbasierter Therapie war das Alter unabhängig von Performance-Status und Komorbiditäten ein Risikofaktor für kardiale Nebenwirkungen. In einer weiteren retrospektiven Untersuchung von 40 000 66-80 Jahre alten Frauen der SEER-Datenbank, welche eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, ergab sich eine stetig steigende Rate an kardialen Einschränkungen unterschiedlicher Ausprägungen bis zu 10 Jahre nach Abschluss der adjuvanten Therapie.

Ältere Patientinnen haben unter Therapie mit Anthracyclinen auch ein höheres Risiko, ein MDS oder eine AML zu entwickeln, als jüngere Patientinnen. In einer aktuellen Studie von Freedman war allerdings das absolute Risiko weiterhin gering mit etwa 1% der behandelten Patientinnen bei Patientinnen zwischen 65-70 Jahren (<65: 0,4%). Die HR für die Entwicklung Anthracycline war mit ~5 (bei großem CI) allerdings der stärkste prädiktive Faktor für die Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie/ myelodysplastischen Syndrom (AML/MDS).

7.29	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
ST	Alleinige Monochemotherapien (z. B. Paclitaxel oder Capecitabin) sind weniger wirksam im Vergleich zu Standardkombinationstherapien.	
Evidenzlevel **2**	[1622]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

633 Frauen mit frühem Mammakarzinom-Stadium I-III und älter als 65 Jahre (65% ≥70 Jahre) wurden zu 6 x CMF / 4 x AC (je nach Wunsch des Prüfarztes) oder 6 Zyklen Capecitabine randomisiert. Bei Hormonrezeptor-positiver Erkrankung wurde nach Ende der Chemotherapie eine endokrine Therapie begonnen. Das erkrankungsfreie und Gesamtüberleben war signifikant höher in der CMF/AC-Gruppe (85% vs. 68% und 91% vs. 86%) verglichen mit der Capecitabinegruppe [1622].

7.3 Mammakarzinom des Mannes

Die Diagnostik und die Therapie des Mammakarzinoms des Mannes sollten interdisziplinär erfolgen und erfordern aufgrund der tumorbiologischen Eigenschaften und Ähnlichkeit zu dem Mammakarzinom der Frau gynäkoonkologische Fachexpertise.

In Deutschland erkranken pro Jahr ca. 700 Männer an einer Brustkrebserkrankung [1628]. Es gibt wenig Evidenz aus randomisierten Studien zu Diagnostik, Tumorbiologie und Therapie des männlichen Mammakarzinoms. Die Daten beruhen derzeit überwiegend auf epidemiologischen Daten, retrospektiven Fallberichten, retrospektiven kleinen Kohorten und inhomogenen Studienkollektiven. Es gibt keine Behandlungsstandards, die sich auf größere randomisierte Studien beziehen könnten. Die Teilnahme an Studien und Einschlüssen in Registerstudien sollte Männern mit Brustkrebs angeboten und ermöglicht werden.

Die Risikofaktoren ähneln denen von Frauen, wobei geschlechtsspezifische Funktionen wie das Stillen oder die Lebensexpositionszeit gegenüber endogenen Östrogenen naturgemäß keine Rolle spielen [1629].

Eine genetische Disposition liegt bei erkrankten Männern häufiger als bei erkrankten Frauen vor, insbesondere pathologische Mutationen in den *BRCA1*- und *BRCA2*-Genen [1630], [1631]. Männer mit Brustkrebs haben eine erhöhte Risikokonstellation für Zweitmalignome. Dementsprechend soll allen Männern mit Brustkrebs eine genetische Beratung empfohlen werden.

Für Männer werden keine speziellen Brustkrebs-spezifischen Screeningverfahren oder Früherkennungsmaßnahmen empfohlen. Die meisten Brustkrebsfälle werden von Männern selbst entdeckt. Dementsprechend obliegt es insbesondere Hausärzten und Urologen, Männer über diese seltene Erkrankung zu informieren. Bei gleichem Stadium der Erstdiagnose findet sich jedoch eine ähnliche Brustkrebssterblichkeit wie bei postmenopausalen Frauen [1628].

Die Basisdiagnostik bei V.a. einen malignen Befund umfasst die Anamnese inklusive der Familienanamnese, die klinische Untersuchung, die Mammographie sowie den Ultraschall der Brust und der Lymphabflussregionen. Vor Festlegung der Therapie soll eine histologische Sicherung erfolgen. Bei Vorliegen der Erkrankung soll ein Staging analog zu den Empfehlungen für Frauen durchgeführt werden. Die operativen, radiologischen und systemtherapeutischen Therapiekonzepte sind in meisten Fällen extrapolierte Daten aus den Studien für die female BC und sollen individuell in einem interdisziplinären Tumorboard festgelegt werden. Eine Behandlung in zertifizierten Brustkrebszentren wird empfohlen. Falls vorhanden sollten genderspezifische Informationen den Patienten zur Verfügung gestellt werden. Des Weiteren soll ein Zugang zu dem speziellen Angebot der Selbsthilfegruppe ermöglicht werden.

Die operative Therapie der Brust und der Axilla orientiert sich an den Empfehlungen für erkrankte Frauen. Das Ziel ist die vollständige Resektion des Tumors und etwaiger Vorstufen. Ein Erhalt der Brust bzw. des Nippel-Areola-Komplexes kann je nach anatomischen Gegebenheiten und Tumorgröße und -lage angestrebt werden [1632]. Eine axilläre Stagingoperation soll analog den Empfehlungen für Frauen erfolgen.

Ob eine Bestrahlung bei männlichem Brustkrebs notwendig ist, sollte anhand derselben Kriterien wie bei Frauen entschieden werden [1633]. Geschlechtsspezifische randomisierte klinische Studien diesbezüglich wurden bisher nicht publiziert. Die Patienten sollten auf geschlechtsspezifische Nebenwirkungen (z.B. Auswirkungen auf die Brustbehaarung) hingewiesen werden.

Ob eine medikamentöse Systemtherapie bei Patienten mit frühem Brustkrebs indiziert ist und wenn ja, welche, soll sich an den Therapiestrategien bei betroffenen Frauen und deren Tumorbiologie und Tumorstadium orientieren. Vor jeder Therapieentscheidung soll eine sorgfältige Überprüfung der Co-Morbidität, der Nebenwirkungen, der Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und der Fähigkeit, die Therapie zu bewältigen, erfolgen.

Genexpressionsanalysen können bei hormonrezeptorpositiver, HER-2 negativer nodalnegativer Erkrankungen einen Hinweis geben, ob auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann [1634]; allerdings sind die Testverfahren und Grenzwerte nicht bei Männern validiert worden [1635]. Ob der Nutzen einer Chemotherapie bei Männern mit Brustkrebs geringer ist, wird kritisch diskutiert, konnte bisher aber nicht bewiesen werden [1636].

Bei homonrezeptorpositiver Erkrankung soll Tamoxifen als Standard gegeben werden. Die Patienten sollten auf mögliche geschlechtsspezifische Nebenwirkungen (z.B. Auswirkungen auf die sexuelle Funktion) hingewiesen werden [1637]. Bei Kontraindikationen oder intolerablen Nebenwirkungen des Tamoxifens kann ein Aromatasehemmstoff gegeben werden, wenn dieser mit einem GnRH-Analogon kombiniert wird [1638], [1639]. In bestimmten Konstellationen können die CDK4/6-Inhibitoren Abemaciclib und Ribociclib analog zu den Vorgaben der Zulassungsstudien eingesetzt werden [1640], [1032].

Ob eine knochengerichtete Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab eine Verbesserung des krankheitsfreien oder des Gesamtüberlebens bewirkt, kann wegen fehlender Evidenz nicht beurteilt werden. Eine knochengerichtete Therapie zur Vermeidung osteoporotischer Frakturen kann bei individuellem Risiko empfohlen werden [1641].

Die Rehabilitation und Nachsorge einschließlich der bildgebenden Diagnostik erfolgt in Anlehnung an die empfohlene Nachsorge für Frauen. Die Nachsorge für Männer fokussiert auf die zu beachtenden spezifischen Risiken, Komorbiditäten, Kurz- und Langzeitnebenwirkungen und schließt psychosoziale sowie psychoonkologische Aspekte ein.

Bei metastasiertem männlichen Brustkrebs sollen sich die Therapiestrategien ebenfalls an denen von Frauen orientieren. Obwohl nur wenig Evidenz zu geschlechtsspezifischen Therapien vorliegen, wurde der Nutzen einer endokrinen Therapie kombiniert mit dem CDK4/6-Inhibitor Ribociclib bei männlichen Patienten mit metastasiertem hormonrezeptorpositiven, HER-2 negativen Brustkrebs nachgewiesen [1642].

7.30	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	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)	
	Konsens	

7.31	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

7.32	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Die weiterführende Diagnostik, Ausbreitungsdiagnostik bei Brust- und Axillabefunden sowie das Staging sollen entsprechend den Empfehlungen für Frauen erfolgen.	
	Starker Konsens	

7.33	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

7.34	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Die Operation der Axilla soll entsprechend den Empfehlungen bei Frauen erfolgen.	
	Starker Konsens	

7.35	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Die adjuvante Strahlentherapie der Brust und der Lymphabflusswege soll entsprechend den Empfehlungen bei betroffenen Frauen erfolgen.	
	Starker Konsens	

7.36	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Die Indikation zur (neo-)adjuvanten Systemtherapie soll nach den gleichen Regeln wie bei Frauen erfolgen und die Tumorbiologie berücksichtigen.	
	Starker Konsens	

7.37	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

7.38	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

7.39	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Die Teilnahme an Studien/Registern sollte Männern mit Brustkrebs angeboten und ermöglicht werden.	
	Starker Konsens	

7.40	Konsensbasierte Empfehlung	2025
EK	Eine genetische Beratung soll allen Männern mit Brustkrebs empfohlen werden.	
	Starker Konsens	

7.41	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Die Ausgestaltung der Nachsorge einschließlich der bildgebenden Diagnostik soll in Analogie zum Vorgehen bei betroffenen Frauen erfolgen.	
	Starker Konsens	

7.42	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Qualifizierte und sachdienliche genderspezifische Informationen (Print und Internet) sollten dem Patienten von dem behandelnden Fachpersonal zur Verfügung gestellt werden und der Zugang zum speziellen Angebot der Selbsthilfegruppen ermöglicht werden.	
	Starker Konsens	

7.43	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	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.	
	Konsens	

7.44	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

7.45	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Die Behandlung von Patienten mit männlichem Brustkrebs soll in interdisziplinären zertifizierten Brustzentren erfolgen.	
	Starker Konsens	

7.4 Transgender und Brustkrebs

Seit dem 1.11.2024 bietet das Gesetz über die Selbstbestimmung in Bezug auf den Geschlechtseintrag (SBGG) trans-, intergeschlechtlichen und nichtbinären Menschen die Möglichkeit, ihren Geschlechtseintrag im Personenstandsregister durch eine einfache Erklärung beim Standesamt ändern zu lassen. Der Wechsel der Geschlechtsidentität kann (muss aber nicht) verbunden sein mit einer Geschlechtshormondauereinnahme und der operativen Geschlechtsangleichung.

In dieser Leitlinie definiert der Begriff „Transgender-Frauen" jene Personen, welche im selbstidentifizierten weiblichen Geschlecht, bei vormals zugewiesenem männlichem Geschlecht leben. Im Gegensatz hierzu definiert der Begriff „Transgender-Männer" jene Personen, welche bei vormals zugewiesenem weiblichem Geschlecht nun im selbstidentifizierten männlichen Geschlecht leben.

Als Grundlage für eine grundsätzliche verlässliche Gesundheitsversorgung von Transpersonen sowie körpermodifizierenden Behandlungen in Deutschland wird auf die interdisziplinäre S3-Leitlinie verwiesen (Geschlechtsinkongruenz, Geschlechtsdysphorie und Trans-Gesundheit: S3-Leitlinie zur Diagnostik, Beratung und Behandlung AWMF-Register-Nr. 138|001).

Die in diesem Kapitel dargestellten Empfehlungen beziehen sich allein auf das Brustkrebsrisiko von Transpersonen sowie Maßnahmen zu dessen Früherkennung.

Die Datenlage zu Transgender und Brustkrebs bezieht sich auf 4 systematische Reviews (SR) [1643], [1644], [1645], [1646].

Diese basieren auf 8-43 Retrospective Cohort-, Cross-sectional-, Case-series. Die Einschätzung der Studienqualität zeigte bei 3 SRs Mängel in mehr als einer kritischen Bewertungsdomäne auf (*critical low quality*), 1SR wies in einer kritischen Bewertungsdomäne (*low quality*) AMSTAR II auf. Nach Oxford (2011) ist die Qualität der Evidenz als insgesamt gering eingeschätzt. Aufgrund des hohen klinischen Stellenwertes wurde der Empfehlungsgrad der evidenzbasierten Empfehlungen von den Kapitelautoren auf A angehoben.

Im Ergebnis liegen keine ausreichenden Erkenntnisse vor, um die Prävalenz von Brustkrebs in der Transgender-Bevölkerung zuverlässig zu schätzen. Ein eindeutig erhöhtes Brustkrebsrisiko infolge der Langzeiteinnahme von geschlechtsangleichenden Hormonen lässt sich auf Basis der wenigen Studien, die sich auf Inzidenzraten und histopathologische Befunde stützen, nicht ableiten. Darüber hinaus liegen keine Erkenntnisse dazu vor, inwiefern bei Personen, bei denen bereits eine Krebserkrankung

diagnostiziert und behandelt wurde die Einnahme geschlechtsbestätigender Hormone das Risiko für ein Rezidiv der Erkrankung beeinflussen kann [1644].

7.46	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	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).	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Aktuelle Daten von Corso G et al. [1647] zeigten für Transgender-Frauen im Vergleich zu Cis-Männern ein höheres Risiko, an Brustkrebs zu erkranken [standardisierte Inzidenzrate (SIR) = 63,4; 95 % Konfidenzintervall (CI), 32,2-124,9], aber ein geringeres Risiko im Vergleich zu Cis-Frauen (SIR = 0,42; 95 % CI, 0,07-2,41). Transgender-Männer hatten ebenso ein höheres Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, als Cis-Männer (SIR = 22,5; 95 % KI, 5,54-91,8) und ein geringeres Risiko als Cis-Frauen (SIR = 0,30; 95 % KI, 0,22-0,42).

7.47	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Transgender-Frauen mit 5 oder mehr Jahren geschlechtsangleichender Hormontherapie soll die Teilnahme an Brustkrebs-Früherkennungsuntersuchungen angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zur Brustkrebsfrüherkennung liegen Empfehlungen, insbesondere für Transgender-Frauen mit geschlechtsangleichender Hormontherapie, vom Center of Excellence for Transgender Health, dem American College of Radiology (ACR) und der World Professional Association of Transgender Health (WPATH) vor.

Die ACR [1648] empfiehlt Transgender-Frauen nach 5 oder mehr Jahren geschlechtsangleichender Hormontherapie die Teilnahme am Mammographie-Screening ab 40 Jahren, hier nicht eindeutig zu Untersuchungsfrequenz (jährlich vs. zweijährlich) Stellung genommen wird. Die WPATH [1649] empfiehlt dieselben lokalen Screening-Empfehlungen wie für Cis- Frauen unter Berücksichtigung der Dauer der geschlechtsangleichenden Hormontherapie, der Dosierung und des Alters. Bei geschlechtsangleichender Hormontherapieeinahme unter 5 Jahren wird sowohl von der ACR als auch der WPATH kein Mammographie-Screening empfohlen.

7.48	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	Bei Transgender-Männern soll vor der Mastektomie eine altersentsprechende Früherkennung und die histologische Untersuchung des entfernten Brustgewebes durchgeführt werden.	
Evidenzlevel **3**	[1645], [1646], [1644]	
	Konsens	

Hintergrund

Durch die Mastektomie scheint das Brustkrebsrisiko bei Transgender-Männern gesenkt. Das Brustkrebsrisiko liegt nahe der erwarteten Rate bei Cis-Männern, deutlich niedriger als die erwartete Rate bei Cis-Frauen [1646].

Aufgrund der bisher sehr eingeschränkten Datenlage besteht ein hoher Forschungsbedarf zum Thema Transgender und Brustkrebs. Die Gesundheitsversorgung von Trans-Menschen zu fördern ist Anliegen des Weltverbandes für Transgendergesundheit, *The World Professional Association for Transgender Health (WPATH).* Deren Versorgungsempfehlungen [*Standards of Care (SOC) for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender Nonconforming People*] dienen als Grundlage dazu, Gesundheitsversorgung international voranzubringen. Sie liegen in diversen Übersetzungen vor [1649].

7.5 Brustrekonstruktion

Interdisziplinäre Beratung Brustrekonstruktion

7.49	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Optionen zur Rekonstruktion der Brust umfassen Implantate, die mikrochirurgische Brustrekonstruktion, die Rekonstruktion mit gestielten Lappenplastiken sowie die hybride Brustrekonstruktion, welche Implantate und Eigengewebe kombiniert. Die Implantat-basierte sowie die mikrochirurgische Brustrekonstruktion sind aufgrund

multipler Vorteile als Goldstandard anzusehen [1650]. Zudem besteht die Möglichkeit des Verzichtes auf die Brustrekonstruktion.

Die Entscheidungsfindung zum rekonstruktiven Vorgehen wird durch den Wunsch der Patientin, die individuellen körperlichen Grundvoraussetzungen (Qualität des Hautweichteilmantels der Brust, Gewebeverfügbarkeit an den Hebestellen, Voroperationen), die onkologische Ausgangssituation und die empfohlene Behandlung (Art der Mastektomie, (neo-) adjuvante Therapie) beeinflusst [1650], [1651], [1652].

Bei der interdisziplinären, senologischen und plastisch-chirurgischen, Beratung sollen die Optionen der Brustrekonstruktion sowie deren Vor- und Nachteile, die beeinflussenden Variablen (s.o.) sowie das zu erwartende Ergebnis der Brustrekonstruktion, unter Berücksichtigung des onkologisch sinnvollen Vorgehens, mit der Patientin besprochen werden. Das interdisziplinäre Vorgehen ermöglicht die vollumfängliche Beratung und die Planung maßgeschneiderter Behandlungskonzepte unter Ausschöpfung der fachspezifischen Expertise [1653]. Dies scheint die Entscheidung der Patientinnen für die Durchführung oder den Verzicht auf eine Mastektomie sowie die Entscheidung über das rekonstruktive Vorgehen zu beeinflussen [1654], [1655], [1656]. Durch die interdisziplinäre Beratung und Behandlung ist somit eine positive Auswirkung auf die Versorgungsqualität und Lebensqualität der Patientinnen anzunehmen.

Brustrekonstruktion versus keine Brustrekonstruktion

7.50	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊖ - ⊕⊖⊖⊖	⊕⊕⊕⊖: Major complications, Reoperation ⊕⊖⊖⊖: Any complications [1657], [1658], [1659], [1660], [1661], [1662], [1663], [1664], [1665], [1666], [1667], [1668]	
	Konsens	

Hintergrund

Bei entsprechendem Wunsch der Patientin hat die Rekonstruktion der Brust nach Mastektomie das Potenzial das psychologische Wohlbefinden, das individuelle Körperbild und die Lebensqualität zu verbessern [1661], [1669], [1670], [1671]. Grundvoraussetzung ist die vollumfängliche Aufklärung und kritische Berücksichtigung des Wunsches der Patientin im Sinne einer unterstützenden, patientenzentrierten Entscheidungsfindung. Verfahrensunabhängig geht das komplexe, nicht selten mehrzeitige Verfahren der Brustrekonstruktion im Vergleich zur Mastektomie einher mit einem vermehrten Auftreten von:

- **Gesamtkomplikationen** (8 nicht-randomisierte Studien, 14251 Patientinnen, antizipierter absoluter Effekt (95% CI), Risiko mit Brustrekonstruktion 184 pro 1 000 Patientinnen, OR 1.13, CI (0.66, 1.95), GRADE Bewertung: ⊕ (sehr niedrig)) [1664], [1657], [1659], [1668], [1663], [1665], [1666], [1667] (siehe Evidenzbericht),

- **schwerwiegenden Komplikationen** (definiert als Re-Operation oder stationäre Wiederaufnahme) (2 nicht-randomisierte Studien, 3260 Patientinnen, antizipierter absoluter Effekt (95% CI), Risiko mit Brustrekonstruktion 159 pro 1 000 Patientinnen, OR 3.33, CI (2.41, 4.30), GRADE Bewertung: ⊕⊕⊕ (moderat)) [1657], [1668] (siehe Evidenzbericht) und
- **Re-Operationen** (4 nicht-randomisierte Studien, 1516 Patientinnen, antizipierter absoluter Effekt (95% CI), Risiko mit Brustrekonstruktion 140 pro 1 000 Patientinnen, OR 2.47, CI (1.46, 4.20), GRADE Bewertung: ⊕⊕⊕ (moderat)) [1661], [1658], [1663], [1662] (siehe Evidenzbericht).

Autologe versus Implantat-basierte Brustrekonstruktion

7.51	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **B**	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.	
Evidenzlevel ⊕⊕⊖⊖ - ⊕⊕⊖⊖	⊕⊕⊖⊖: Satisfaction with outcome (BREAST-Q), Satisfaction with breast (BREAST-Q), Physical well-being (BREAST-Q) [1672], [1673], [1674], [1675], [1676], [1677], [1678], [1679], [1680], [1681], [1682], [1683], [1684]	
	Konsens	

Hintergrund

Es besteht keine ausreichende Evidenz für die prinzipielle Über- oder Unterlegenheit der Implantat-basierten oder autologen Brustrekonstruktion (ABR) bezüglich schwerer Komplikationen (definiert als Re-Operation oder stationäre Wiederaufnahme) und rekonstruktivem Versagen (siehe Evidenzbericht).

Die autologe Brustrekonstruktion scheint der Implantat-basierten Brustrekonstruktion bezüglich der patientenberichteten Outcomeparameter (PROMs)

- **Zufriedenheit mit der Rekonstruktion** (6 nicht-randomisierte Studien, 1474 Patientinnen, antizipierter absoluter Effekt (95% CI), mean difference 9.14 higher (6.99 higher to 11.3 higher), GRADE Bewertung: ⊕⊕ (niedrig); 1 randomisierte Studie, 70 Patientinnen, antizipierter absoluter Effekt (95% CI), mean difference 2.9 higher (5.44 lower to 11.24 higher), GRADE Bewertung: ⊕⊕ (niedrig)) [1673], [1674], [1675], [1676], [1680], [1681] (siehe Evidenzbericht),
- **Zufriedenheit mit der Brust** (10 nicht-randomisierte Studien, 2051 Patientinnen, antizipierter absoluter Effekt (95% CI), mean difference 8.51 higher (6.08 higher to 10.94 higher), GRADE Bewertung: ⊕⊕ (niedrig); 1 randomisierte Studie, 70 Patientinnen, antizipierter absoluter Effekt (95% CI), mean difference 8.7 higher (1.79 higher to 15.61 higher), GRADE Bewertung: ⊕⊕ (niedrig)) [1677], [1678], [1673], [1679], [1674], [1675], [1676], [1680], [1681], [1683] (siehe Evidenzbericht) und

- **körperliches Wohlbefinden** (9 nicht-randomisierte Studien, 2024 Patientinnen, antizipierter absoluter Effekt (95% CI), mean difference 3.49 higher (1.22 higher to 5.76 higher), GRADE Bewertung: ⊕⊕ (niedrig); 1 randomisierte Studie, 70 Patientinnen, antizipierter absoluter Effekt (95% CI), mean difference 7.6 higher (2.6 lower to 17.8 higher), GRADE Bewertung: ⊕⊕ (niedrig)) [1678], [1673], [1679], [1674], [1676], [1675], [1680], [1681], [1682] (siehe Evidenzbericht)

langfristig (>2 Jahre nach Brustrekonstruktion) überlegen zu sein. Die autologe Brustrekonstruktion scheint assoziiert zu sein mit einer geringeren Rate an schweren Komplikationen (siehe Evidenzbericht).

Die Qualität der verfügbaren Evidenz zum Vergleich der beiden Verfahren ist durch Inkonsistenzen des operativen Vorgehens, der Follow-up-Zeiten und der Definition der Outcomeparameter deutlich eingeschränkt.

Die Entscheidung der Patientin für die Implantat-basierte oder die autologe Brustrekonstruktion wird multifaktoriell beeinflusst und ist stark von persönlichen Präferenzen geprägt. Vorteile der Implantat-basierten Brustrekonstruktion können eine kürzere Operationszeit, der kürzere stationäre Aufenthalt, die häufig günstige Narbenplatzierung [1676] und die Beschränkung der Operation auf die Brust sein. Fremdkörper-assoziierte Nachteile sind insbesondere das Risiko für Kapselfibrose [1685], Implantatdefekte [1686], Implantat Fehllage oder -Flip, Fremdkörpergefühl, *Breast Implant-Illness* [1687], Silikome sowie das sehr selten beschriebene Auftreten eines Implantat-assoziierten anaplastischen großzelligen Lymphoms oder eines Implantat-assoziierten Plattenepithelkarzinoms der Brust [1688], [1689], [1690], [1691], [1692]. Die mikrochirurgische Brustrekonstruktion ist als Goldstandard der autologen Brustrekonstruktion anzusehen. Als Vorteil sind die natürliche Optik und Haptik der rekonstruierten Brust anzusehen. Die Verletzung einer unversehrten Körperpartie zur Entnahme der Lappenplastik (Hebestelle) ist ein kritischer Nachteil der autologen Brustrekonstruktion sowie die längere OP-Zeit und längere stationäre Aufenthalte zum Zeitpunkt der Rekonstruktion.

Flache Rekonstruktion der Brustwand (*Aesthetic Flat Closure*)

7.52	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Der Wunsch der Patientin nach der Mastektomie eine flache Brustwandrekonstruktion (*aesthetic flat closure*) vornehmen zu lassen, soll im Rahmen der Beratung ermittelt, respektiert und nach Aufklärung über alle Behandlungsoptionen unterstützt werden.	
	Starker Konsens	

7.53	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Die flache Rekonstruktion der Brustwand soll im Sinne einer ästhetischen Rekonstruktion der Brustwand (a*esthetic flat closure*) erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Patienteninitiativen, Zeitungsartikel und wissenschaftliche Beiträge der letzten Jahre verfolgen das Ziel, das Bewusstsein, die Akzeptanz und die gesellschaftliche und medizinische Unterstützung für die individuelle Patientinnenentscheidung für eine flache Rekonstruktion der Brustwand (*aesthetic flat closure*) zu stärken [1693], [1694], [1695], [1696], [1697], [1698], [1699]. Der Begriff *Aesthetic Flat Closure* (Definition of Aesthetic Flat Closure - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI, n.d.) bezeichnet eine modifizierte chirurgische Technik der Mastektomie, um eine ästhetisch ansprechende, flache Brustwandrekonstruktion zu erzielen. Abhängig von Körperbau und dem individuellen Wunsch der Patientin sind verschiedene operative Verfahren beschrieben [1700], [1701], [1702]. Wichtige Aspekte des operativen Vorgehens sind: individuelle Schnittführung zur Vermeidung von Gewebewülsten (dog ears) und Sicherstellung einer optimalen Narbenposition, Lösung der inframammären Falte (IMF), gleichmäßige Gewebeexzision zur glatten Konturierung der Brustwand sowie bei beidseitiger Mastektomie die Beachtung der Symmetrie.

Es ist anzunehmen, dass Frauen, die sich bewusst für eine flache Brustwandrekonstruktion entscheiden, in den Outcomeparametern patientenberichtete Zufriedenheit mit dem operativen Ergebnis, Körperempfinden und Lebensqualität innerhalb des Gesamtkollektivs der Mastektomie-Patientinnen unterscheiden [1703]. Es ist anzunehmen, dass Frauen, die sich bewusst für eine flache Brustwandrekonstruktion entscheiden, eine hohe Zufriedenheit mit ihrer Entscheidung und dem Ergebnis haben [1704].

Es besteht bisher keine ausreichende Evidenz zum Vergleich der *Aesthetic Flat Closure* mit der Implantat-basierten oder autologen Rekonstruktion.

Die offene Beratung und die Unterstützung der individuellen Entscheidung durch das behandelnde Team können die Zufriedenheit positiv beeinflussen [1704], [1705], [1706]. Eine sekundäre Rekonstruktion der Brust nach flacher Brustwandrekonstruktion ist möglich.

Zeitpunkt der Implantat-basierten Brustrekonstruktion

7.54	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊖ - ⊕⊖⊖⊖	⊕⊕⊕⊖: Satisfaction with breast (BREAST-Q) (RCT) ⊕⊕⊖⊖: Overall complications (RCT), Reoperation (RCT), Satisfaction with breast (BREAST-Q) (NRSI), Satisfaction with outcome (BREAST-Q) (RCT), Satisfaction with outcome (BREAST-Q) (NRSI) ⊕⊖⊖⊖: Overall complications (NRSI), Reoperation (NRSI) [1707], [1708], [1709], [1710], [1711], [1712], [1713], [1714], [1715], [1716], [1717], [1718], [1719], [1720], [1721], [1722], [1723], [1724], [1725], [1726], [1727], [1728], [1729], [1730], [1731]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Es gibt bisher keine ausreichende Evidenz, die eine Über- oder Unterlegenheit der einzeitigen Implantatrekonstruktion (IR) gegenüber der zweizeitigen IR in Bezug auf

- **Gesamtkomplikationen** (16 nicht-randomisierte Studien, 14839 Patientinnen, antizipierter absoluter Effekt (95% CI), Risiko mit einzeitiger IR 113 pro 1 000 Patientinnen, OR 1.14, CI (0.90, 1.43), GRADE Bewertung: ⊕ (sehr niedrig); 1 randomisierte Studie, 183 Patientinnen, antizipierter absoluter Effekt (95% CI), Risiko mit einzeitiger IR 396 pro 1 000 Patientinnen, OR 3.42, CI (2.28, 5.12), GRADE Bewertung: ⊕⊕ (niedrig)) [1709], [1710], [1712], [1732], [1714], [1716], [1717], [1718], [1719], [1720], [1721], [1722], [1725], [1726], [1729], [1730] (siehe Evidenzbericht),
- **Re-Operationen** (9 nicht-randomisierte Studien, 14166 Patientinnen, antizipierter absoluter Effekt (95% CI), Risiko mit einzeitiger IR 129 pro 1 000 Patientinnen, OR 1.49, CI (0.89, 2.50), GRADE Bewertung: ⊕ (sehr niedrig); 1 randomisierte Studie, 183 Patientinnen, antizipierter absoluter Effekt (95% CI), Risiko mit einzeitiger IR 283 pro 1 000 Patientinnen, OR 2.91, CI (1.34, 6.34), GRADE Bewertung: ⊕⊕ (niedrig)) [1710], [1732], [1714], [1716], [1717], [1731], [1726], [1728], [1729] (siehe Evidenzbericht),
- **Zufriedenheit mit der Brust** (10 nicht-randomisierte Studien, 1370 Patientinnen, antizipierter absoluter Effekt (95% CI), mean difference mit einzeitiger IR 1.51 higher (1.32 lower to 4.34 higher), GRADE Bewertung: ⊕⊕ (niedrig); 1 randomisierte Studie, 92 Patientinnen, antizipierter absoluter Effekt (95% CI), mean difference mit einzeitiger IR 1.3 lower (6.68 lower to 4.08 higher), GRADE Bewertung: ⊕⊕⊕ (moderat)) [1708], [1711], [1712], [1716], [1717], [1721], [1722], [1727], [1728], [1730] (siehe Evidenzbericht) und
- **Zufriedenheit mit der Rekonstruktion** (7 nicht-randomisierte Studien, 1109 Patientinnen, antizipierter absoluter Effekt (95% CI), mean difference mit einzeitiger IR 0.37 lower (2.13 lower to 1.39 higher), GRADE Bewertung: ⊕⊕ (niedrig); 1 randomisierte Studie, 91 Patientinnen, antizipierter absoluter Effekt (95% CI), mean difference mit einzeitiger IR 5 higher (2.28 lower to 12.28

higher), GRADE Bewertung: ⊕⊕ (niedrig)) [1708], [1711], [1712], [1721], [1722], [1727], [1728] (siehe Evidenzbericht)

belegt. Auch für die Outcomeparameter Hautnekrose, Infektionen, Serome, Kapselfibrose und Implantatverlust konnten keine signifikanten Unterschiede identifiziert werden (siehe Evidenzbericht).

Die Aussagekraft ist durch die Qualität der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien sowie den Einschluss von heterogenen OP-Verfahren (Implantatloge, Verwendung von Netzen und azellulären dermalen Matrizes (ADMs)) und onkologischen Therapien ((neo-) adjuvante Chemotherapie oder Radiotherapie) eingeschränkt. Die einzige kontrolliert randomisierte Studie zu dieser Fragestellung (BRIOS-Studie) zeigte eine erhöhte Rate an Gesamtkomplikationen (OR 3.42, 95% CI 2.28–5.12), Re-Operationen (OR 2.91, 95% CI 1.34–6.34), Infektionen (OR 4.94, 95% CI 1.04-23.53) und Implantatverlusten (OR 8.28, 95% CI 5.16-13.28) ohne signifikante Unterschiede in den PROs für die einzeitige, hautsparende, subpektorale Implantatrekonstruktion mit biologischer Netzeinlage, wobei die Brustgröße der bedeutendste Risikofaktor war [1715], [1733], [1724], [1723]. Die Übertragbarkeit der BRIOS-Studie auf das heutige operative Vorgehen in Deutschland erscheint in Bezug auf die operative Erfahrung mit der Methode zum damaligen Zeitpunkt, die verwendeten Techniken und die berichteten Komplikationsraten eingeschränkt. Vorteil des einzeitigen Verfahrens ist die einmalige Operation ohne Expansionsphase und geplantem Folgeeingriff. In Kombination mit der Weiterentwicklung hautsparender Operationstechniken wird aktuell zunehmend das einzeitige Verfahren eingesetzt [1734], [1735], [1652], [1736]. Die Verwendung von Netzen und ADMs wird noch untersucht und bisher kontrovers diskutiert [1737], [1652]. Die Frage der Implantatloge (prä- versus retropektoral) wird derzeit in prospektiven Studien evaluiert [1738], [1739].

Implantat-basierte Brustrekonstruktion im Kontext der Bestrahlung

7.55	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊖ - ⊕⊕⊖⊖	⊕⊕⊕⊖: Implant loss (absolute failure) ⊕⊕⊖⊖: Major complications, Implant loss (any reason / patient wish) ⊕⊕⊕⊕: Capsular contracture [1740], [1741], [1742], [1743], [1744], [1745], [1746], [1747], [1748], [1749], [1750], [1751], [1752], [1753], [1754], [1755], [1756], [1757], [1758], [1759], [1760], [1761], [1762], [1763], [1764], [1765], [1766], [1767], [1768], [1769], [1770], [1771], [1772], [1773], [1774], [1775], [1776], [1777], [1778], [1779]	
	Starker Konsens	

7.56	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

7.57	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei Patientinnen mit Implantat-basierter Brustrekonstruktion und adjuvanter Bestrahlung ist im Vergleich zu Patientinnen ohne Bestrahlung das Auftreten von

- **schweren postoperativen Komplikationen (requiring reoperation or readmission to hospital)** (9 nicht-randomisierte Studien, 9770 Patientinnen, antizipierter absoluter Effekt (95% CI), Risiko mit Bestrahlung 128 pro 1 000 Patientinnen, OR 2.32, CI (1.37, 3.93), GRADE Bewertung: ⊕⊕ (niedrig)) [1780], [1745], [1750], [1756], [1758], [1763], [1774], [1775], [1778] (siehe Evidenzbericht),
- **Kapselfibrose** (26 nicht-randomisierte Studien, 16178 Patientinnen, antizipierter absoluter Effekt (95% CI), Risiko mit Bestrahlung 421 pro 1 000 Patientinnen, OR 6.79, CI (4.46, 10.33), GRADE Bewertung: ⊕⊕⊕⊕ (hoch)) [1781], [1780], [1741], [1742], [1743], [1744], [1745], [1746], [1747], [1748], [1749], [1751], [1753], [1754], [1755], [1758], [1760], [1761], [1764], [1765], [1767], [1768], [1769], [1770], [1772], [1779] (siehe Evidenzbericht),
- **komplikationsbedingtem Implantatverlust** (19 nicht-randomisierte Studien, 13900 Patientinnen, antizipierter absoluter Effekt (95% CI), Risiko mit Bestrahlung 70 pro 1 000, OR 2.32, CI (1.65, 3.25), GRADE Bewertung: ⊕⊕⊕ (moderat)) [1781], [1771], [1780], [1742], [1745], [1746], [1748], [1749], [1753], [1757], [1758], [1762], [1765], [1767], [1768], [1772], [1773], [1775], [1779] (siehe Evidenzbericht) und
- **Implantatversagen aus anderen Gründen (u.a. Patientinnenwunsch, Fremdkörpergefühl, animation deformity, unzureichendes ästhetisches Ergebnis)** (26 nicht-randomisierte Studien, 18921 Patientinnen, antizipierter absoluter Effekt (95% CI), Risiko mit Bestrahlung 215 pro 1 000 Patientinnen, OR 2.44 CI (1.81, 3.29), GRADE Bewertung: ⊕⊕ (niedrig)) [1781], [1771],

[1780], [1742], [1743], [1745], [1746], [1748], [1749], [1752], [1753], [1754], [1755], [1756], [1757], [1758], [1760], [1759], [1765], [1767], [1768], [1772], [1773], [1775], [1777], [1779] (siehe Evidenzbericht)

erhöht [1740].

Auch die Lebensqualität (BREAST-Q psychosoziale und physische Gesundheit) bei Patientinnen mit Implantat-basierter Brustrekonstruktion und Bestrahlung scheint unter Berücksichtigung limitierter Evidenz reduziert zu sein im Vergleich zu Patientinnen ohne Bestrahlung [1781], [1771]. Im Kontext der Bestrahlung scheint die autologe Rekonstruktion in Bezug auf Rekonstruktionsverlust und PROMs im Vergleich zur Implantat-basierten Brustrekonstruktion vorteilhaft zu sein [1782], [1783]. Unter Berücksichtigung der limitierten Versorgungsmöglichkeiten, deutlich kürzerer Erholungszeiten nach Implantat-basierter Brustrekonstruktion und individueller Präferenz der Patientin ist nach allumfassender Aufklärung der Patientin die Rekonstruktion der Brust mit einem Expander oder Implantat als Alternative zur autologen Rekonstruktion möglich.

Im Rahmen der *Oncoplastic Breast Consortium* (OPBC) Expertenkonferenz 2021 wurde im Kontext einer Bestrahlung nach Mastektomie die autologe Brustrekonstruktion (unabhängig von Zeitpunkt oder Sequenz) als bevorzugte Methode empfohlen, vorausgesetzt, sie entspricht der Präferenz der Patientin und den anatomischen Voraussetzungen. Die primär verzögerte autologe Rekonstruktion über Expander-Implantat-Sequenz oder Implantat wurde dabei als die Methode mit dem besten zu erwartenden ästhetischen Ergebnis eingestuft [1652].

Nach Abklingen der durch die Bestrahlung ausgelösten akuten Gewebereaktion der mastektomierten Brust soll im Sinne einer patientenzentrierten Entscheidungsfindung die Implantat-basierte Brustrekonstruktion belassen werden oder die Konversion zur autologen Brustrekonstruktion erfolgen. Bei Auftreten von Komplikationen der Implantat-basierten Brustrekonstruktion bei Bestrahlung soll in der Folge die autologe Brustrekonstruktion bevorzugt werden.

Zeitpunkt der autologen Brustrekonstruktion

7.58	**Evidenzbasierte Empfehlung**	**neu 2025**
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel ⊕⊖⊖⊖ - ⊕⊖⊖⊖	⊕⊖⊖⊖: Wound complications, Mastectomy flap necrosis, Total flap loss, Local recurrence, Satisfaction with breast (BREAST-Q) [506], [1784], [1785], [1786], [1787], [1788], [1789], [1790], [1791], [1792], [1793], [1794], [1795], [1796], [1797], [1798], [1799], [1800], [1671], [1801], [1802]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Es besteht keine ausreichende Evidenz für die Überlegenheit eines Zeitpunktes der autologen Brustrekonstruktion bezüglich

- **postoperativer Wundkomplikationen** (10 nicht-randomisierte Studien, 23721 Patientinnen, antizipierter absoluter Effekt (95% CI), Risiko mit primärer autologer Brustrekonstruktion 22 pro 1 000 Patientinnen, OR 0.85, CI (0.69, 1.04), GRADE Bewertung: ⨁ (sehr niedrig)) [1793], [1792], [1791], [1787], [1794], [1795], [1796], [1797], [1798], [1799] (siehe Evidenzbericht),
- **Mastectomy Flap Necrosis** (4 nicht-randomisierte Studien, 416 Patientinnen, antizipierter absoluter Effekt (95% CI), Risiko mit primärer autologer Brustrekonstruktion 114 pro 1 000 Patientinnen, OR 3.51, CI (1.48, 8.30), GRADE Bewertung: ⨁ (sehr niedrig)) [1793], [1795], [1800], [1802] (siehe Evidenzbericht),
- **Total Flap Loss** (7 nicht-randomisierte Studien, 10460 Patientinnen, antizipierter absoluter Effekt (95% CI), Risiko mit primärer autologer Brustrekonstruktion 24 pro 1 000 Patientinnen, OR 0.99, CI (0.61, 1.61), GRADE Bewertung: ⨁ (sehr niedrig)) [1787], [1794], [1795], [1798], [1799], [1803], [1802] (siehe Evidenzbericht),
- **lokalem Brustkrebsrezidiv** (2 nicht-randomisierte Studien, 924 Patientinnen, antizipierter absoluter Effekt (95% CI), Risiko mit primärer autologer Brustrekonstruktion 16 pro 1 000 Patientinnen, OR 0.93, CI (0.33, 2.60), GRADE Bewertung: ⨁ (sehr niedrig)) [1789], [1801] (siehe Evidenzbericht) und
- **Zufriedenheit mit der Brust** (2 nicht-randomisierte Studien, 1242 Patientinnen, antizipierter absoluter Effekt (95% CI), mean difference mit primärer autologer Rekonstruktion 8.14 higher (11.76 lower to 28.04 higher), GRADE Bewertung: ⨁ (sehr niedrig)) [1671], [1791] (siehe Evidenzbericht).

Das primäre Vorgehen ist mit einem erhöhten Vorkommen von Nekrosen des Hautweichteilmantels der mastektomierten Brust assoziiert [506], [1784]. Die primäre Rekonstruktion zum Zeitpunkt der Mastektomie scheint mit geringerer psychischer Belastung für die Patientinnen und mit einem besseren ästhetischen Erscheinungsbild der rekonstruierten Brust verbunden zu sein [1804], [1671]. Die primär verzögerte Rekonstruktion über eine Expander - Implantat - Sequenz oder sekundäre Rekonstruktion zu einem Zeitpunkt in der Zukunft bietet den Vorteil der vollständigen histologischen Aufarbeitung (Sicherstellung der vollständigen Tumorexzision und Lymphknotenstatus) und mögliche Verzögerungen der adjuvanten Therapie und negative Auswirkungen der Bestrahlung auf das autologe Gewebe können vermieden werden [1671], [1805]. Manche Patientinnen wünschen sich nach der Diagnose Brustkrebs und der onkologischen Behandlung zudem einen zeitlichen Abstand zur körperlichen und geistigen Erholung und Zeit, um sich mit den verschiedenen Optionen der Brustrekonstruktion auseinandersetzen zu können.
Bei fehlender klarer Evidenz scheint die primäre Rekonstruktion insbesondere bei Patientinnen ohne relevante Vorerkrankungen, mit frühem Tumorstadium, ohne Indikation zur adjuvanten Bestrahlung sowie bei Patientinnen mit prophylaktischer Mastektomie vorteilhaft zu sein [1806], [1652].

Die Entscheidung, ob die autologe Brustrekonstruktion primär, primär verzögert oder sekundär erfolgen soll, soll aus diesem Grund unter Berücksichtigung der onkologischen und medizinischen Ausgangssituation und der individuellen Wünsche mit der Patientin erwogen werden.

Autologe Brustrekonstruktion im Kontext der Bestrahlung

7.59	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel ⊕⊕⊖⊖ - ⊕⊖⊖⊖	⊕⊕⊖⊖: Satisfaction with breast (BREAST-Q), Psychosocial well-being (BREAST-Q), Physical well-being (BREAST-Q) ⊕⊖⊖⊖: Fat necrosis [1807], [1808], [1809], [1810], [1780], [1811], [1812], [1813], [1814], [1815], [1816], [1817], [1818], [1819], [1820], [1821], [1822]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Patientinnen mit autologer Brustrekonstruktion und adjuvanter Bestrahlung haben im Vergleich zu Patientinnen mit autologer Brustrekonstruktion ohne adjuvante Bestrahlung ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von

- **Fettgewebsnekrosen** (16 nicht-randomisierte Studien, 3139 Patientinnen, antizipierter absoluter Effekt (95% CI), Risiko mit Bestrahlung 154 pro 1 000 Patientinnen, OR 1.63, CI (1.11, 2.41), GRADE Bewertung: ⊕ (sehr niedrig)) [1807], [1808], [1810], [1780], [1816], [1811], [1812], [1813], [1814], [1815], [1817], [1818], [1819], [1820], [1821], [1822] (siehe Evidenzbericht)

und verminderte Werte bei den patientenberichteten Outcomeparametern

- **Zufriedenheit mit der rekonstruierten Brust** (1 nicht-randomisierte Studie, 521 Patientinnen, antizipierter absoluter Effekt (95% CI), MD mit Bestrahlung 3.9 lower (7.1 lower to 0.7 lower), GRADE Bewertung: ⊕⊕ (niedrig)) [1808] (siehe Evidenzbericht),
- **körperliche Gesundheit** (1 nicht-randomisierte Studie, 521 Patientinnen, antizipierter absoluter Effekt (95% CI), mean difference mit Bestrahlung 5.2 lower (7.9 lower to 2.5 lower), GRADE Bewertung: ⊕⊕ (niedrig)) [1808] (siehe Evidenzbericht) und
- **seelische Gesundheit** (1 nicht-randomisierte Studie, 521 Patientinnen, antizipierter absoluter Effekt (95% CI), mean difference mit Bestrahlung 5.9 lower (9.3 lower to 2.5 lower), GRADE Bewertung: ⊕⊕ (niedrig)) [1808] (siehe Evidenzbericht).

Bestrahlungs-assoziierte Hautreaktionen, Volumenverlust und Gewebekontraktion, die zu einer Verformung der natürlich rekonstruierten Brust führen können, können sich zudem ungünstig auf das Körperbild und die Lebensqualität auswirken [1823], [1816]. In diesem Kontext wirkt sich die Indikation zur adjuvanten Bestrahlung unmittelbar auf die Frage über den optimalen Zeitpunkt zur autologen Brustrekonstruktion

aus [1824], [1825], [1826], [1827]. Der optimale Zeitpunkt der autologen Rekonstruktion wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

Vorteile der primären Rekonstruktion im Vergleich zur primär verzögerten Rekonstruktion sind der Erhalt des natürlichen Hautweichteilmantels und des Fußabdruckes der Brust sowie die Vermeidung postradiogener Gefäßveränderungen und Reduktion der psychosozialen Belastungen.

7.6 Spezielle Tumorentitäten

7.6.1 Metaplastisches Mammakarzinom

Das metaplastische Mammakarzinom stellt ca. 0.2-1% aller invasiver Mammakarzinome dar. Bis dato sind keine besonderen Risikofaktoren bekannt. Grundsätzlich werden diese in niedrig-maligne (adenosquamöses Karzinom niedrigen Grades und Fibromatose-ähnliches metaplastisches Karzinom) und hochmaligne Karzinome (Spindelzell-/ Plattenepithelkarzinom, MBC mit mesenchymaler Differenzierung bzw. gemischtes metaplastisches Karzinom) eingeteilt [1828].

In über 90% der Fälle liegt eine Negativität für ER, PR und HER2 vor. Axilläre LK-Metastasen werden trotz der hohen Aggressivität der Tumoren nur in ca. 20% beschrieben. Lokaltherapie (Operation, Strahlentherapie [1829], [1830]) beim klassischen metaplastischen Mammakarzinom erfolgt entsprechend den Prinzipien des Mammakarzinoms.

Low grade metaplastisches Mammakarzinom

Die beiden low grade Varianten sind relativ selten (1-2% aller metaplastischen Mammakarzinome) und sind mit sehr gutem Gesamtüberleben assoziiert [1831]. Bei low grade metaplastischen Mammakarzinomen sollte eine lokale Exzision mit R0 Resektion durchgeführt werden, bei knappen Resektionsrändern werden hohe Rezidivraten beschrieben. Ein adjuvante Chemotherapie sollte bei niedrigen Raten der nodalen und hämatogenen Metastasierung nicht durchgeführt werden. Der Stellenwert der Axilla-OP ist unklar. Eine Strahlentherapie sollte zumindest bei größeren Läsionen und brusterhaltender Therapie bei low grade metaplastischen Mammakarzinomen erwogen [1832], [1833], [1831] werden.

High grade metaplastisches Mammakarzinom

Beim high grade metaplastischen Mammakarzinom ist eine neoadjuvante Chemotherapie mit höheren lokalen Progressionsraten als beim konventionellen triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) assoziiert [1834], [1835]. Die Indikation zur neoadjuvanten Therapie muss streng gestellt werden (beispielweise falls eine neoadjuvante Pembrolizumab-Indikation oder eine inoperable Situation bestehen) und das Therapieansprechen sollte engmaschig überwacht werden. Beim high grade metaplastischen Mammakarzinom ist eine adjuvante Chemotherapie in den meisten retrospektiven Studien mit Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (vs, nihil) ab dem Stadium pT1c, pN0 assoziiert [1836], [1837], [1838]. Auch wenn die Datenlage bzgl. der Verbesserung des Gesamtüberlebens kontrovers erscheint, [1828], [1830], [1836], zeigte die größte Analyse jedoch positive Effekte [1839].

7.60	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Beim high grade metaplastischen Mammakarzinom sollten adjuvante Therapiemassnahmen wie Radiotherapie und Chemotherapie entsprechend dem molekularen Subtyp durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

7.61	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

7.6.2 Phylloidestumor

Benigner Phylloidestumor

Phyllodestumoren sind seltene fibroepitheliale Läsionen, die entsprechend ihrer Morphologie als benigne, borderline oder maligne eingestuft werden (WHO 2019). Studien zeigen Zeichen der Entdifferenzierung beim Rezidiv des benignen Phylloidestumors in 0% bis 22.6% [1840].

Beim benignen Phylloidestumor sollte die Exzision im Gesunden, jedoch ohne Berücksichtigung eines bestimmten Sicherheitsabstandes erfolgen [1840], da diese mit einem niedrigerem Risiko für ein Lokalrezidiv assoziiert ist [1841]. Beim benignen Phylloidestumor wird auch bei positiven Grenzen, eine engmaschige Kontrolle anstatt einer Nachresektion empfohlen [1842], [1843]. Operation der Borderline und malignen Phylloidestumoren sollte mit einem klinischen Sicherheitsabstand von 1 cm geplant werden [1844].

Borderline und maligner Phylloidestumor

7.62	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Borderline Phylloidestumore sollten operativ mit histopathologisch freiem Rand (R0 = no ink on tumor) und maligne Phylloidestumore sollten mit einem minimalen histopathologischen Sicherheitsabstand von ≥ 2mm entfernt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Minimaler histopathologischer Sicherheitsabstand bei Borderline und malignen Phylloidestumoren sollte über 1 mm betragen [1845], [1846].

Ein größerer pathologischer Sicherheitsabstand als auch Typ der Operation (brusterhaltende Operation oder Mastektomie) ist nicht eindeutig mit einem niedrigerem Lokalrezidivrisiko oder einer Verbesserung der des fernmetastasenfreien oder des Gesamtüberlebens assoziiert [1842], [1841].

Tumorgröße >5 cm ist beim malignen Phyllodestumor mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs, inbesondere im Fall der brusterhaltenden Therapie ohne adjuvante Radiotherapie assoziiert [1847], [1842]. Adjuvante Radiotherapie senkt das Risiko eines Lokalrezidivs bei einem malignen Phyllodes Tumor [1848], inbesondere bei Größe über 5 cm oder positiven Resektionsrändern [1849], [1850]. Effekte auf krankheitsfreie, fernmetastasenfreie bzw. Gesamtüberleben sind nicht abschließend geklärt. Die Effekte der adjuvanten Chemotherapie sind unklar [1838].

7.63	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Beim malignen Phylloidestumor sollte eine adjuvante Strahlentherapie zur Senkung der Lokalrezidivrate vor allem in Fällen mit Hochrisikocharakteristika (z.B. Tumorgröße >5 cm, R1 etc.) durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

7.64	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Bei Patientinnen mit malignem Phylloidestumoren sind die Effekte der adjuvanten Chemotherapie unklar.	
	Starker Konsens	

7.6.3 Angiosarkom

Angiosarkome sind eine Subgruppe der Weichgewebesarkome, die aus mesenchymalen Stammzellen entstehen und in jeglicher Region des Körpers mit weichgeweblichen Strukturen auftreten können. Die diagnostischen und therapeutischen Prinzipen sind in der S3-Leitlinie Weichgéwebesarkome publiziert (Querschnittleitlinie S3 LL Adulte Weichgewebesarkome). Sie gelten auch für Sarkome oder Angiosarkome der Mamma. Die Behandlung von Sarkomen sieht grundsätzlich die histologische Sicherung und eine Tumorboardempfehlung vor Behandlungsbeginn vor.

Es werden grundsätzlich primäre Angiosarkome der Mamma von Radiotherapie-induzierten (sekundären) Angiosarkomen unterschieden.

Das primäre Angiosarkom ist das häufigste Sarkom der Mamma und gilt als organtypisches Sarkom, dagegen sind primäre organ-unspezifische Sarkome in der Mamma

(z.B. Leiomyosarkome), die nicht Teil eines Phylloidestumor sind, Raritäten. Primäre Angiosarkome der Brust treten im Regelfall intramammär, d.h. im Brustdrüsenparenchym auf und greifen nur in seltenen Fällen sekundär auch auf die Haut über. Im Unterschied dazu entstehen Strahlentherapie-assoziierte (sekundäre) Angiosarkome zumeist in der Brusthaut, wachsen häufig multizentrisch, können davon ausgehend aber auch das Parenchym befallen [1851], [1852]. Das Risiko für das Radiotherapie-induziertes(RI-) Sarkom wird in der Literatur mit ca. 0,1-0,8% und einer medianen Latenzzeit von ca. 6-8 Jahren post-Radiatio angegeben [1853], [1854], [1855]. Der prognostische Benefit hinsichtlich einer adjuvanten Radiotherapie nach brusterhaltender Therapie (welche das 10-Jahres-Risiko eines lokoregionären oder distanten Rezidivs insgesamt von 35,0 % auf 19,3 % reduziert {Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, 2011, 22019144}), übertrifft das Risiko für ein strahleninduziertes Angiosarkom jedoch um ein Vielfaches (AWMF: S1-Leitlinie Kutane Angiosarkome - Update 2021).

In einer SEER Datenbank Auswertung von 1975-2016 ist das Gesamtüberleben der RI-Hämangiosarkome ungünstiger im Vergleich zum primären Angiosarkom der Mamma, p=0.01 [1856]. Die mediane Überlebensrate beim primären Angiosarkom der Mamma beträgt 72,5 Monate [1857] und ist damit günstiger als bei Angiosarkomen anderer parenchymatöser Organe (Angiosarkom der Leber: 6 Monate [1858]). Das primäre Angiosarkom der Mamma betrifft junge Patientinnen (Median 35-40 J.), während z.B. das Angiosarkom der Leber mit einem medianen Erkrankungsalter von 65 Jahren deutlich höher ist [1858].

Unter Strahlen-induzierten Sarkomen machen in einer Untersuchung aus Boston an 176 Patienten der Jahre 1994-2016 Angiosarkome 41% aus, davon solche der Brust n=67 (38%). RI-AS der Brust haben ein signifikant kürzeres Latenzintervall von median 8 Jahren als andere RI-Sarkome. Die Prognose des Strahlentherapie-induzierten Sarkoms der Mamma nach der Brustkrebsdiagnose ist nicht signifikant besser im Verhältnis zu anderen Strahlentherapie-induzierten Sarkomen [1859].

Lymphödem bzw. brusterhaltende Therapie vs. Mastektomie sind als zusätzliche Risikofaktoren für die Entwicklung eines RI-AS beschrieben worden [1860], [1861], [1855]. Das mit einem chronischen Lymphödem-assoziierte Lymphangiosarkom (Stewart–Treves Syndrome), welches nach radikaler Mastektomie am Arm auftritt, wird heutzutage praktisch nicht mehr beobachtet [1862].

Das Li-Fraumeni-Syndrom (Keimbahn TP53 Mutation) ist ein starker Risikofaktor für das Mammakarzinom [1863], aber auch für jegliche Sarkome, inkl. RI-Sarkome beschrieben und sollte bei der Therapieplanung des Li-Fraumeni assoziierten Mammakarzinoms berücksichtigt werden [1864]. Eine heterozygote ATM Mutation scheint nicht mit einem erhöhtem Risiko für RI- Angiosarkome einherzugehen [1865].

Als Prognosefaktoren für das Angiosarkom sind der M-Status, R1 Resektion, Grading fast stets (G3), Tiefe der Infiltration, und die Tumorgröße zu nennen [1866], [1867]. Ein Befall der Lymphknoten scheint sehr selten zu sein [1868].

Eine Metastasierung (nicht ausschließlich Lunge, auch Knochen, Weichgewebe, Leber) soll mittels Schnittbilddiagnostik (z.B. CT, FDG-PET), analog dem Hochrisiko-Mammakarzinom ausgeschlossen werden. Die Diagnose sollte möglichst mittels Punchbiopsie gestellt werden, wobei Lymphangiosis carcinomatosa, Strahlentherapie-induzierte Morphea und malignes Melanom mögliche Differentialdiagnosen sind. Die

Myc Gen-Amplifikation kann zur Differenzierung zwischen den atypischen vaskulären Läsionen und dem RI Angiosarkom verwendet werden [1869], [1870], [1871].

Mammasonografie, Mammografie und Mamma-MRT sollten zur Ausdehnungsdiagnostik eingesetzt werden [1872].

Patientinnen sollen in einem Sarkomboard bzw. Sarkomzentrum vorgestellt werden [1873]. In Fällen mit primären Angiosarkom der Brust scheint die Chemotherapie und/oder Radiotherapie das Gesamtüberleben zu verbessern [1874].

Angesichts der häufigen Vorbelastung mit Anthrazyklinen kann auch die Kombination von Pazopanib und Paclitaxel erwogen werden. Optimaler Behandlungsmodus [1875] bei Patientinnen mit RI-Angiosarkom nach der Mammakarzinomdiagnose ist nicht abschließend geklärt [1874], einzelne Studien deuten auf einen Vorteil der adjuvanten Therapiemassnahmen hin (Chemotherapie, Strahlentherapie).

7.65	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	**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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Lymphknotenmetastasen sind bei einem primären Sarkom der Brust sehr selten (<5%), hier verweisen wir auf die S3 Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome.

7.66	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	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 weiter Sicherheitsabstand von 3-4 cm geplant werden	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Das postradiogenes Angiosarkom sollte, wenn sicher solitär auftretend, mit einem geplanten weitem Sicherheitsabstand von von bis zu 3-4 cm [1876] R0 reseziert werden. Der optimale pathologische Sicherheitsabstand, jedoch möglichst > 1-2 cm, als auch optimale OP Modus (Re-BET vs. Mastektomie, die aufgrund des multifokalen Auftretens häufiger eingesetzt wird) werden kontrovers diskutiert [1877], [1878], [1879].

Die Operationsplanung sollte vor allem die Ausdehnung, das Befund-Brust Verhältnis, Ausmaß des Strahlentherapiefeldes und die Morbidität berücksichtigen [1880].

Es gibt Hinweise, dass die bestrahlte Haut möglich vollständig reseziert werden sollte, wobei diese Arbeiten die aktuell klar präferierte Option der trimodalen Therapie bei lokal fortgeschrittenen und/oder multifokal wachsenden Befunden nicht berücksichtigen [1881]. Ein weiteres Problem stellt die Frage der Ausdehnung des häufig nicht eindeutig abgrenzbaren Strahlentherapiefeldes, so dass die Operationsplanung angesichts der Morbidität eine interdisziplinäre Zusammenarbeit erfordert.

(Neo)-adjuvante Radiotherapie bei einem Strahlentherapie-assoziierten Angiosarkom der Mamma ist mit einer Senkung der Lokalrezidivrate assoziiert, jedoch in bisherigen Untersuchungen ohne signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben [1882], [1883], [1860]. Strahlentherapie kann in einzelnen Fällen auch in Kombination mit Hyperthermie eingesetzt werden [1884].

7.67	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Eine (neo)-adjuvante Radiotherapie beim postradiogenen Angiosarkom kann in Abhängigkeit zum Zeitintervall zur Vor-Radiotherapie und eingestrahlten Dosis zur Senkung der Lokalrezidivrate eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Adjuvante Chemotherapie ist mit einer Senkung der Lokalrezidivrate [1867] und möglicherweise Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens beim Strahlentherapieinduzierten Angiosarkom assoziiert [1882], die Datenlage ist jedoch nicht abschließend klar [1874]. Die Chemotherapie sollte neoadjuvant beim großen, inoperablen postradiogenen Angiosarkom eingesetzt werden. Trimodale Therapie (neoadjuvante Paclitaxeltherapie in Kombination mit der Strahlentherapie gefolgt von Operation) verbessert lokalrezidivfreies Überleben vs. duo-modale Therapie in retrospektiven Serien [1885]. Eine weitere Arbeit zeigt klare Verbesserung der lokalen und der systemischen Kontrolle, wenn neoadjuvante Chemotherapie eingesetzt wurde [1886].

7.68	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

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

Das BIA-ALCL ist ein seltenes peripheres T-Zelllymphom, das am häufigsten bei PatientInnen auftritt, die ein Implantat mit strukturierter Oberfläche tragen oder getragen haben.

Typisch ist ein periprothetischer Erguss mit Brustasymmetrie, der mehr als 1 Jahr (durchschnittlich 7-9 Jahre) nach der Implantation auftritt. Der klinische Verlauf ist meist indolent mit langsamer Krankheitsprogression und einer ausgezeichneten Prognose. In fortgeschrittenen Stadien können regionale Lymphknotenmetastasen und seltener Fernmetastasen in Organen und Knochenmark auftreten.

Die Diagnose erfolgt meist aus dem Erguss, wobei auf eine ausreichendes Flüssigkeitsvolumen (mindestens 50 ml) geachtet werden sollte, damit die Diagnose zuverlässig gestellt werden kann. Die Tumorzellen sind CD30+, ALK-, haben eine großzellige, anaplastische Morphologie in der Zytologie.

Für die Diagnose eines BIA-ALCL ist eine Korrelation der pathomorphologischen Befunde mit dem klinischen Bild und der Anamnese notwendig.

Eine mehrfache systematische Entnahme von Proben aus dem Kapsulektomiepräparat kann erforderlich sein, um eine Prognose-relevante frühe invasive Erkrankung und Herdbildung festzustellen.

Bei der Behandlung ist ein multidisziplinärer Teamansatz unter Einbeziehung der Hämato-Onkologie, insbesondere bei fortgeschrittener Erkrankung, wichtig.

Im Allgemeinen wird bei einer auf die periprothetische Narbenkapsel beschränkten Erkrankung in einem früheren Stadium nur die vollständige operative Resektion des Implantats, der Kapsel und der zugehörigen Herdbefundes durchgeführt. Die sofortige oder verzögerte Brustrekonstruktion mit autologem Gewebe oder Brustimplantaten mit glatter Oberfläche kann in Betracht gezogen werden. Bei einem Lokalrezidiv kann durch eine erneute chirurgische Exzision behandelt werden, ohne dass systemische Therapien erforderlich sind NCCN guidelines T-cell lymphomas 1.2023 [1887].

Eine Meldung zur Erfassung aller Fälle in Deutschland soll an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erfolgen https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Medizinprodukte/DE/Brustimplantate_ALCL_FDA.html.

7.69	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei Patientinnen mit Brustimplantat-assoziiertem anaplastischem großzelligem Lymphom (BIA-ALCL) sollte die Behandlung multidisziplinär besprochen und geplant werden.	
	Starker Konsens	

8 Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements [1888]. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung, indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt. Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine „Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren“ (AG QI) s. Arbeitsgruppen Kapitel 1.10.3. Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der 10 bereits bestehenden Qualitätsindikatoren der „Interdisziplinären S3-Leitlinie Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ (Version 4.4, Juni 2021), der neuen starken Empfehlungen („soll“) der aktualisierten S3-Leitlinie Mammakarzinom sowie der Ergebnisse der Recherche nach bestehenden internationalen Qualitätsindikatoren. Ergebnisse der bereits bestehenden Qualitätsindikatoren aus den zertifizierten Krebszentren lagen vor und wurden der AG QI präsentiert. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im Leitlinienreport dargelegt.

Nach drei Online-Sitzungen dieser AG wurden 8 neue Qualitätsindikatoren (QI) definiert und angenommen, 1 vorbestehender QI wurde gestrichen und 2 vorbestehende QI modifiziert. Das finale Set besteht somit aus 17 QI (QI 7 unbesetzt).

15 der 17 Qualitätsindikatoren sind mit dem onkologischen Basisdatensatz der Krebsregister (Stand 11/2025) bzw. über Daten der Kooperationsgemeinschaft Mammographie (QI 1) zu dokumentieren.

Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners. Die Qualitätsindikatoren gelten für weibliche und männliche Patienten, wenn nicht anders beschrieben.

Tabelle 10: Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 1: Weiterbehandlung der im Screening detektierten Mammakarzinome in zertifizierten Brustkrebszentren		
Zähler	Empfehlung 3.10 Zur Sicherung einer bestmöglichen Behandlung soll die weiterführende Therapie von	**Qualitätsziel:**

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
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	Mammakarzinom in zertifizierten Brustkrebszentren erfolgen. Die kontinuierliche Qualitätssicherung soll durch Kommunikation und Datenerfassung zwischen Screeningzentrum und zertifiziertem Brustkrebszentrum gesichert werden.	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** Alle Pat. mit Ersteingriff und Histologie „invasives Mammakarzinom oder DCIS“ als Primärerkrankung	Empfehlung 4.15 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
QI 3: Intraoperative Präparateradio-/-sonographie (modifiziert 2025, vormals: MamCa 2)		
Zähler Operationen des Nenners mit intraoperativem Präparatröntgen oder intraoperativer Präparatsonographie	Empfehlung 4.25 Die prä- oder intraoperative Markierung soll insbesondere bei nicht tastbaren Veränderungen mit der Methode erfolgen, mit der der Befund eindeutig darstellbar ist.	**Qualitätsziel:** Möglichst häufig intraoperative Präparatsonographie o. -radiographie nach präoperativer Markierung

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Nenner Alle Operationen mit präoperativer Markierung gesteuert durch Mammographie oder Sonographie	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.	
QI 4: Axilläre Lymphknotenentfernung bei DCIS (seit 2012, vormals: MamCa 3)		
Zähler Pat. des Nenners mit axillärer Lymphknotenentnahme (primäre Axilladissektion oder SNB) **Nenner** Alle Pat. mit Histologie „DCIS“ und abgeschlossener operativer Therapie bei Primärerkrankung und brusterhaltender Therapie	Empfehlung 4.31 Eine Axilladissektion soll beim DCIS nicht durchgeführt werden. Eine Sentinel-Node-Biopsie soll nur durchgeführt werden, wenn eine sekundäre Sentinel-Node-Biopsie aus technischen Gründen nicht möglich ist, z. B. bei Mastektomie.	**Qualitätsziel:** Möglichst wenige Pat. mit primärer Axilladissektion oder Sentinel-Node-Biopsie (SNB) bei DCIS mit brusterhaltender Therapie Qualitätsziel <5%
QI 5: Endokrine Therapie als erste Therapieoption beim steroidzeptorpositivem 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	Empfehlung 5.31 Bei prämenopausalen Patientinnen soll die endokrin-basierte Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor unter Ausschaltung der Ovarialfunktion und in	**Qualitätsziel:** Möglichst häufig Durchführung einer endokrin basierten Therapie als First-Line-Therapie bei Pat mit Mammakarzinom, positivem

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Nenner Alle Pat. mit steroid-rezeptorpositivem und HER2-negativem Mammakarzinom und Erstdiagnose einer Metastasierung	Abhängigkeit von der Vortherapie in Kombination mit einem Aromatasehemmer, Fulvestrant oder Tamoxifen (Tamoxifen nicht in Kombination mit Ribociclib) erfolgen. Empfehlung 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.	Hormonrezeptorstatus, negativem HER2-Status und Erstdiagnose einer Metastasierung.
QI 6: Indikation zur Sentinel-Lymphknotenbiopsie (seit 2012, vormals: MamCa 4)		
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	Empfehlung 4.56 Das operative axilläre Staging soll mit Hilfe der Sentinellymphknoten-Exzision (SLNE) bei palpatorisch 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, vormals MamCa 5)		

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Zähler **Nenner**		
QI 8: Durchgeführte Strahlentherapie nach BET (seit 2012, vormals: 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	Empfehlung 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.	**Qualitätsziel:** Adäquate Rate an Bestrahlungen nach BET bei Pat. mit Ersterkrankung invasives Mammakarzinom.
QI 9: Endokrine Therapie bei rezeptorpositivem Befund (seit 2012, vormals: MamCa 7)		
Zähler	Empfehlung 4.140 Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven invasiven Tumoren sollen eine endokrine Therapie	**Qualitätsziel:**

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Pat. des Nenners, die eine adjuvante endokrine Therapie erhalten haben. **Nenner** Alle Pat. mit Primärerkrankung eines Hormonrezeptor-positiven invasiven Mammakarzinoms.	erhalten.	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 (immunhistochemisch Score 3+ oder 2+ und ISH positiv), ≥ pT1c	Empfehlung 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 Empfehlung 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.	**Qualitätsziel:** Möglichst häufig Trastuzumab-basierte Therapie über 1 Jahr bei HER2-positiven Pat. mit Ersterkrankung invasives Mammakarzinom ≥ pT1c

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
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 Tumorresektion	Empfehlung 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.	**Qualitätsziel:** Möglichst häufig soll die Resektion im Gesunden erfolgen
QI 12: Immunhistochemischer Befund des Östrogen- u. Progesteronrezeptorstatus (neu 2025)		
Zähler 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. Tumorresektion und Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus (ER/PR)	Empfehlung 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.	**Qualitätsziel:** Möglichst bei allen Bestimmungen des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus (ER/PR) soll der Prozentsatz an positiven Tumorzellkernen und der durchschnittlichen Farbintensität angegeben sein.

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
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 Mammakarzinomund Biopsie u./o. Tumorresektion und immunhistochemischer Bestimmung des HER2-Status	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.	**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+.
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	Empfehlung 4.113 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.

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
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).	Empfehlung 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.	**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)		
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)	Empfehlung 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.	**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

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
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	Empfehlung 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 Pat. mit DCIS u/o invasivem Mammakarzinom sollen prätherapeutisch in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.
QI 18: Postoperative Tumorkonferenz (neu 2025)		
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)	Empfehlung 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

Tabelle 11: Allgemeines (Kapitel 3.1)

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

Tabelle 12: 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 profotieren
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, bioptisch..) Akzeptanz Oucome

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, anamestischen Risiko-faktoren 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 13: 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 14: 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 Axilladissektion 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 Axilladissektion 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 15: 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 16: 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 17: 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 hiernach 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 Rezidiv-rate
Was ist der Stellenwert der moderat hypofraktionierten 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/Thorax-wand und Lymphabfluss-wege	Konventionell fraktionierte Radiotherapie der Mamma/Thorax-wand und Lymphabfluss-wege	Lymphödem-rate Plexopathie-risiko Gesamt-überleben Krankheits-freies Überleben Lokoregionäre Rezidiv-rate

Tabelle 18: 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 19: 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 20: 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 21: 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 22: Borderline und maligner Phylloidestumor (Kapitel 7.6.2)

Fragestellung	Population	Intervention	Comparison	Outcome
Ist ein minimaler Sicherheitsabstand beim Borderline und malignem Phylloidestumor über 1 mm mit geringeren Raten des Lokalrezidive assoziiert?	Brustkrebspatientinnen mit Borderline oder malignem Phylloidestumor	Resektion mit Sicherheitsabstand >1 mm	Resektion mit Sicherheitsabstand ≤1 mm	Lokalrezidivrate
Ist ein minimaler Sicherheitsabstand beim Borderline und malignem Phylloidestumor über 1 mm mit einer besseren Prognose (DFS, iDFS, OS) assoziiert?	Brustkrebspatientinnen mit Borderline oder malignem Phylloidestumor	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 Phylloidestumor	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 Tumorgröße ≤5cm vs. >5 cm)?	Brustkrebspatientinnen mit malignem Phylloidestumor	Adjuvante Radiotherapie	Keine adjuvante Radiotherapie	Lokalrezidivrate (in Abhängigkeit von Operationsmodus, Alter und Tumorgröße [Subgruppenanalysen])
Hat eine adjuvante Radiotherapie bei Borderline Phylloides Tumoren einen Einfluss auf das LRFS, iDFS und/oder OS?	Brustkrebspatientinnen mit Borderline Phylloidestumor	Adjuvante Radiotherapie	Keine adjuvante Radiotherapie	LRFS, iDFS, OS
Verbessert die adjuvante Chemotherapie die Prognose beim malignen Phylloidestumor (LRFS, iDFS, dDFS, OS)?	Brustkrebspatientinnen mit malignem Phylloidestumor	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 krankheits-freie Überlebenszeit (Invasive Disease-Free Survival): OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); DFS: Krankheitsfreie Überlebenszeit (Disease-Free Survival); dDFS: Fernmetastasenfreie Überlebenszeit (distant Disease-Free Survival)

Tabelle 23: 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 Areals mit einer weiteren Verbesserung des LRFS, iDFS, OS assoziiert?	Brustkrebspatientinnen mit postradiogenem Angiosarkom	Resektion mit erweiterten Sicherheitsabständen (>1 cm)	Resektion des kompletten bestrahlten Areals	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 krankheits-freie Überlebenszeit (Invasive Disease-Free Survival); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

Tabelle 24: Brustrekonstruktion (Kapitel 11)

Fragestellung	Population	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?	Mastektomierte Patientinnen mit geplanter Radiatio	*Immediate* autologe Brustrekonstruktion	Initialer Wiederaufbau mit Implantat und *immediate-delayed* autologe Brustrekonstruktion im Intervall nach Abschluss der Radiatio	Siehe unten
Bei Patientinnen mit präpectoraler Implantatrekonstruktion: Sind ADMs (azelluläre dermale Matrizes) im Vergleich zu synthetischen Netzen (resorbierbar vs. nicht resorbierbar) oder dem Verzicht auf gewebeverstärkende Materialien im Hinblick auf „Outcomes“ gleichwertig, unter- oder überlegen?	Patientinnen mit präpectoraler Implantatrekonstruktion	Dreiarmige Studie: Verwendung von ADMs (azelluläre dermale Matrizes) versus Verwendung von synthetischen Netzen (resorbierbar vs. nicht resorbierbar) versus Verzicht auf gewebeverstärkende Materialien		Siehe unten
Outcomegruppen • Outcomegruppe 1: • Komplikationen • Rekonstruktionsverlust • Re-OP • Hospitalisierung • Outcomegruppe 2: • Lebensqualität (wie genau wird diese definiert?) • Skalen: BREAST-Q, EORTC BR23, etc. • Outcomegruppe 3:				

Fragestellung	Population	Intervention	Comparison	Out-come
• 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

10.1 Algorithmen

10.1.1 Brustkrebs-Früherkennung bei asymptomatischen Frauen

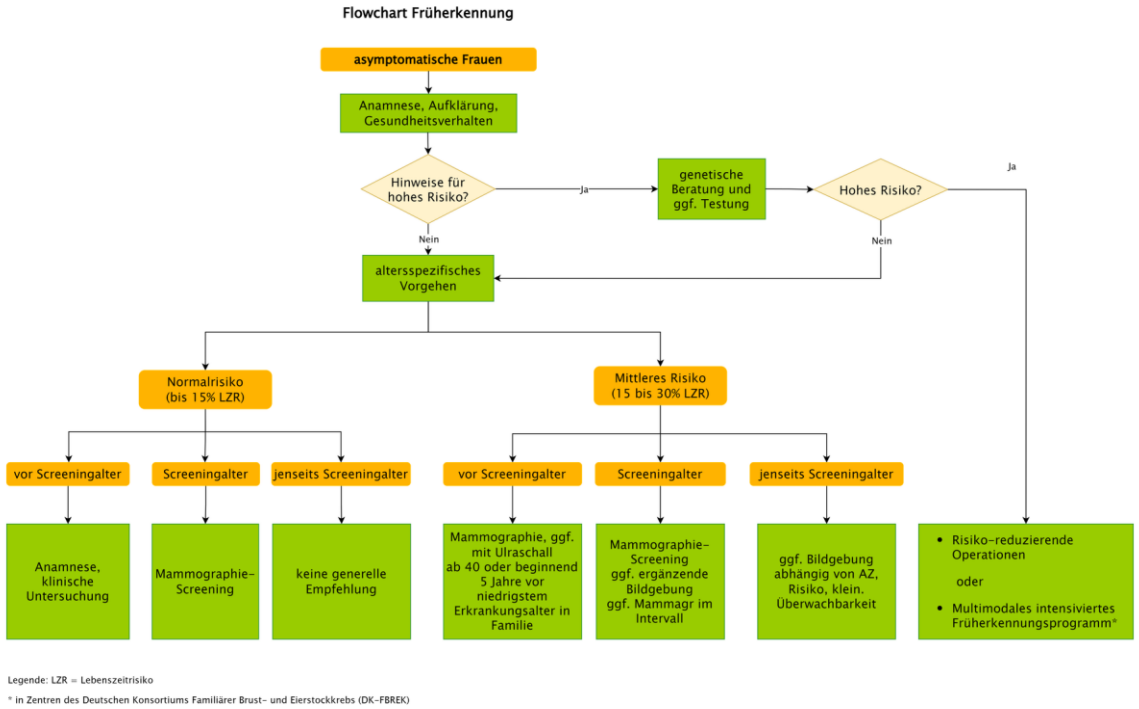


Abbildung 2: Brustkrebs-Früherkennung bei asymptomatischen Frauen

10.1.2 Abklärung von Symptomen und Befunden

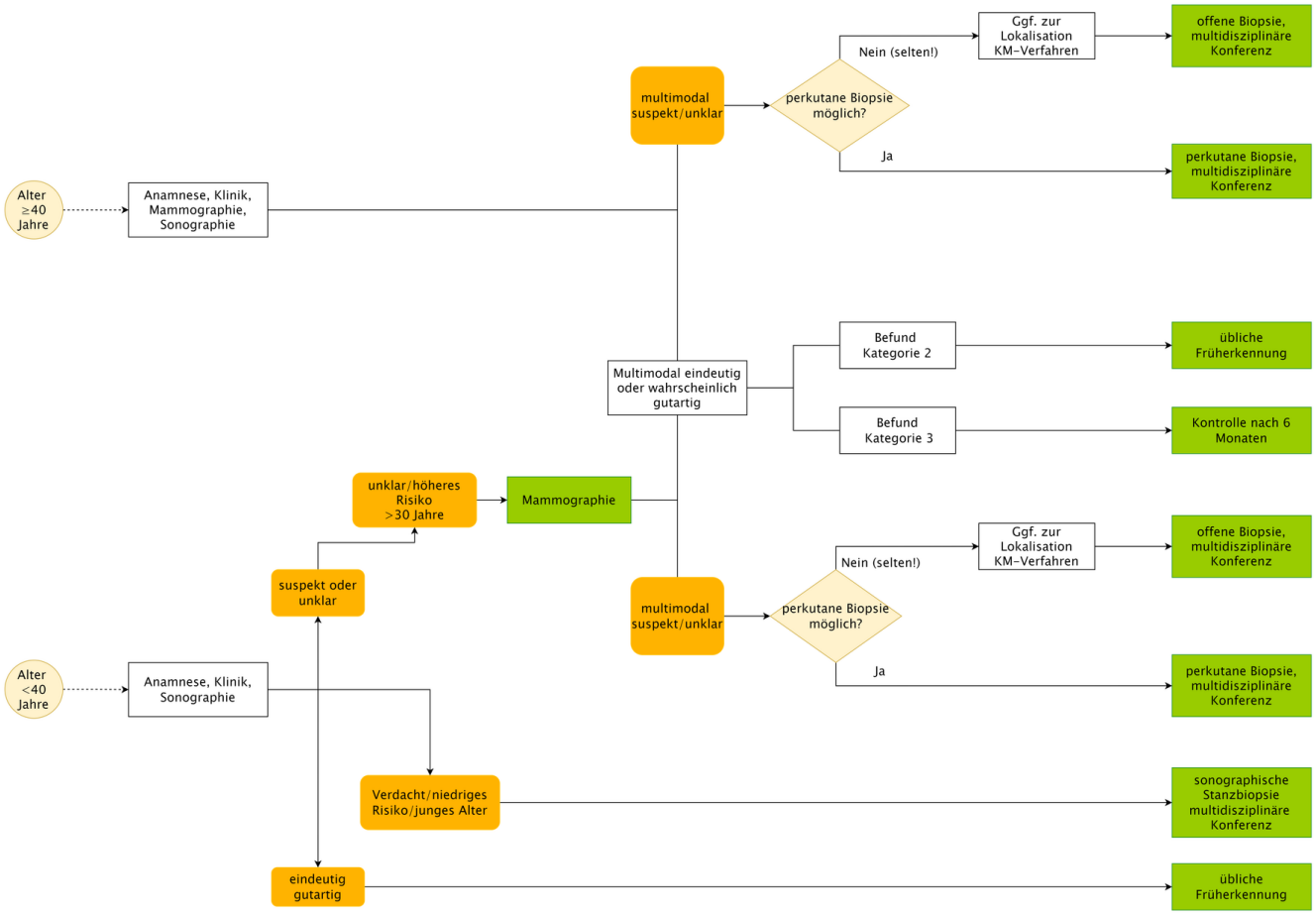
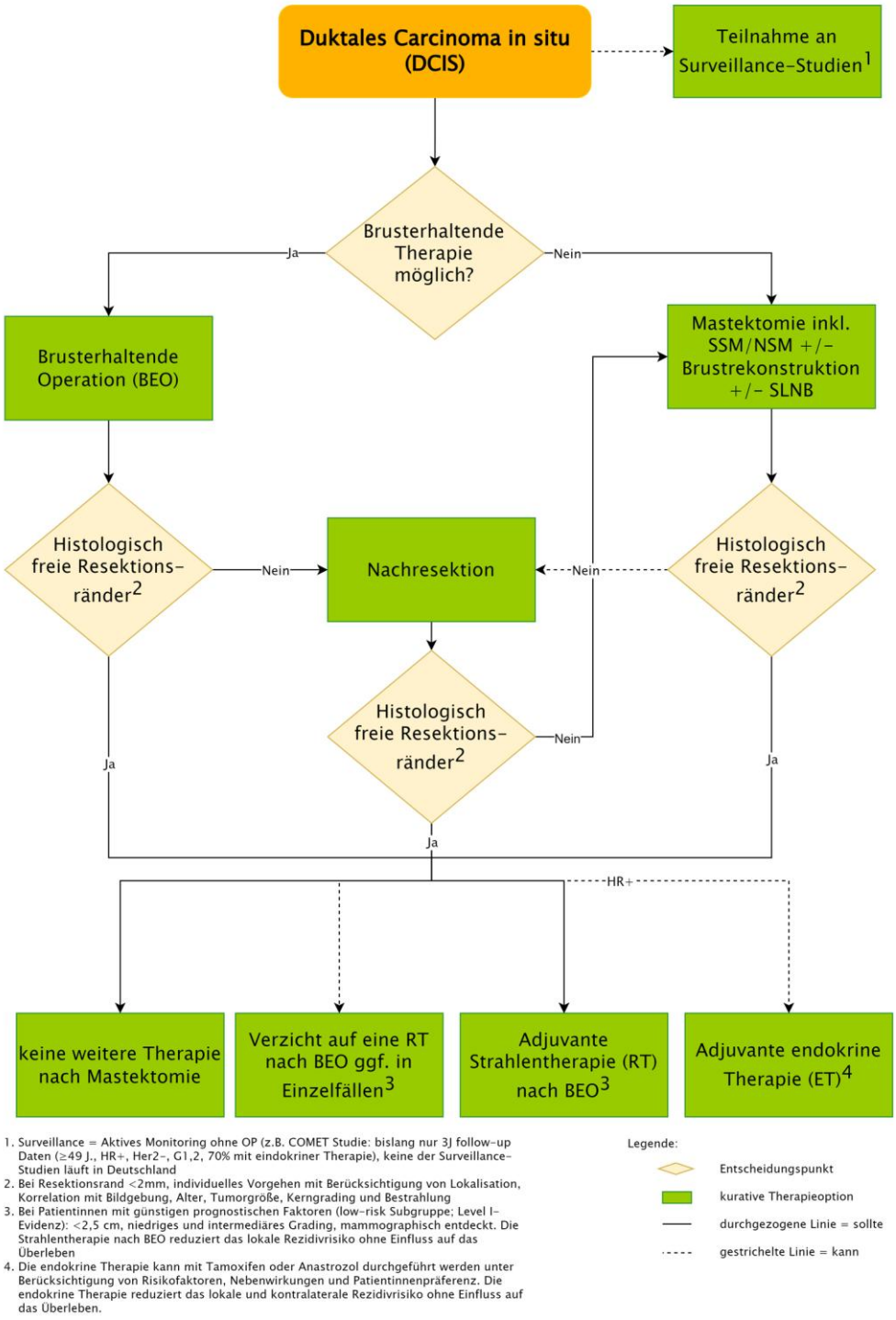


Abbildung 3: Algorithmus bei Symptomen und Befunden (Frau und Mann)

10.1.3 DCIS



1. Surveillance = Aktives Monitoring ohne OP (z.B. COMET Studie: bislang nur 3J follow-up Daten (≥49 J., HR+, Her2-, G1,2, 70% mit eindokriner Therapie), keine der Surveillance-Studien läuft in Deutschland
2. Bei Resektionsrand <2mm, individuelles Vorgehen mit Berücksichtigung von Lokalisation, Korrelation mit Bildgebung, Alter, Tumorgröße, Kerngrading und Bestrahlung
3. Bei Patientinnen mit günstigen prognostischen Faktoren (low-risk Subgruppe; Level I-Evidenz): <2,5 cm, niedriges und intermediäres Grading, mammographisch entdeckt. Die Strahlentherapie nach BEO reduziert das lokale Rezidivrisiko ohne Einfluss auf das Überleben
4. Die endokrine Therapie kann mit Tamoxifen oder Anastrozol durchgeführt werden unter Berücksichtigung von Risikofaktoren, Nebenwirkungen und Patientinnenpräferenz. Die endokrine Therapie reduziert das lokale und kontralaterale Rezidivrisiko ohne Einfluss auf das Überleben.

Abbildung 4: DCIS

10.2 Supplement Pathomorphologische Untersuchung

Annette Lebeau[1,2], Carsten Denkert[3], Ramona Erber[4,5], Hans-Peter Sinn[6]

[1]Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Hamburg
[2]Gemeinschaftspraxis für Pathologie, Lübeck
[3]Institut für Pathologie, Philipps Universität Marburg und Universitätsklinikum Marburg (UKGM), Marburg
[4]Institut für Pathologie, Universität Regensburg, Regensburg
[5]Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen
[6]Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

10.2.1 Einleitung

Das Supplement umfasst detaillierte Informationen zur Durchführung und Dokumentation der pathomorphologischen Diagnostik einschließlich der empfohlenen Klassifikationen (u. a. B-, WHO- und TNM-Klassifikation), Graduierungssysteme, etablierte Scoringsysteme für Biomarker und Formblattvorschläge.

Zusätzlich werden spezielle Aspekte der Begutachtung nach neoadjuvanter systemischer Therapie erläutert.

10.2.2 Allgemeine Patientendaten, Vorbefunde, anamnestische Angaben

Die Patientendaten, Vorbefunde und weiteren Informationen an den Pathologen werden am zweckmäßigsten mit einem Formblatt übermittelt (Formblattvorschlag Abbildung 7), das folgende Angaben erfasst:

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

Die Aufarbeitung der Operationspräparate setzt außerdem folgende Informationen bzw. Markierungen seitens der Klinik voraus:

- Topographische Skizze (Einsendeschein), wenn Hautspindel am Präparat auch Angabe der Schnittführung, Informationen bzgl. Tumorgröße, multipler Herde (falls vorhanden)

- Topographische Orientierung auf einer KliniTray Platte und/oder topografische Markierungen wie Fadenmarkierungen, Drahtsonden- oder Clipmarkierung, o.ä.

Bei fehlenden Angaben auf dem Einsendeschein, widersprüchlichen Angaben auf Einsendeschein und Einsendegefäßen, unklarer Topographie oder anderen Umständen, welche die sachgerechte makroskopische Bearbeitung der Präparate erschweren oder verhindern, ist eine Klärung vor der Bearbeitung herbeizuführen.

10.2.3 Makroskopische Bearbeitung der Gewebeproben

10.2.3.1 Perkutane Nadelbiopsien

- Beschreibung:
  - Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie: Anzahl und (Gesamt-)Länge der Stanz-zylinder/-anteile;
  - Vakuumbiopsie: Anzahl der Zylinder/-anteile; ggf. weitere Beschreibung (Farbe, Konsistenz)
- Gewebseinbettung:
  - vollständige Einbettung der übersandten Gewebeproben

10.2.3.2 Exzisionsbiopsie, Lumpektomie, Segment- und Quadrantenresektat

- Beschreibung:
  - Gesamte eingegangene Gewebeprobe:
    - Größe (3 Dimensionen) und Gewicht
    - Eingeschnitten/nicht eingeschnitten
    - Größe und Beschaffenheit anhängender Hautanteile
    - Markierung zur topographischen Orientierung der Gewebeprobe (wenn vom Operateur vorgenommen)
    - ggf. Lokalisation eines Markierungsdrahtes
  - Palpabler Tumor:
    - Größe (3 Dimensionen), ggf. Multifokalität
    - Schnittfläche: Begrenzung (scharf/unscharf), Konsistenz, Farbe
    - Ggf. Korrelation zu Draht- oder Clipmarkierungen / Präparate- oder Scheiben-Radiographie
    - Minimale Abstände zu den Resektionsrändern (in mm) unter Berücksichtigung der Topographie, ggf. Hautbezug
  - Weitere auffällige Befunde
- Präparation:
  - Markierung der Oberfläche des Präparates mit Tusche, Latex oder anderem geeignetem Material zur Beurteilung der Schnittränder
  - Lamellieren des Präparates durch Parallelschnitte senkrecht zur Längsachse des Präparates (Lamellendicke ca. 5 mm) von einem Ende des

Präparates zum anderen; bei entsprechender topographischer Markierung ggf. nach der Mamille orientiert

- Gewebeentnahmen dienen Aussagen zu:
  - nicht tastbarem Befund oder tastbarem Tumor (s. u.)
  - Resektionsrändern/Sicherheitsabständen
  - weiteren Veränderungen/umgebendem Gewebe
  - speziellen Fragestellungen (Zusatzuntersuchungen)

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

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

- Systematisches Auflegen von Präparatescheiben nach dem Lamellieren auf eine Folie und Anfertigung einer Präparatscheiben-Radiographie oder einer Fotokopie. Bei radiologisch auffälligem Mikrokalk ermöglicht die Scheiben-Radiographie der Gewebslamellen die gezielte Entnahme und mikroskopische Untersuchung zur exakten histologisch-radiologischen Korrelation. Eintrag der Gewebeentnahmen mit den entsprechenden Blockbezeichnungen auf der Radiographie oder Fotokopie.
- Verwendung vorgefertigter Skizzen zur Notierung der Entnahmen mit Blockbezeichnung (vgl. Formblattvorschlag Abbildung 8).

Tastbarer Tumor:

- Größe des Tumors für den Umfang der Einbettung wesentlich:
  - Kleine Tumoren bis etwa 2 cm Durchmesser: Einbettung in toto mit Bezug zum nächstgelegenen Resektionsrand
  - Größere Tumoren: Mindestens 3 Tumorblöcke bzw. ein kompletter Tumorquerschnitt. Zur repräsentativen Erfassung sehr großer Tumoren empfiehlt sich die Entnahme von mindestens einem Gewebeblock pro cm Maximaldurchmesser. Nach Möglichkeit Erfassung des Tumorrandes mit dem nächstgelegenen Exzisionsrand in mindestens einem Block, andernfalls gesonderte Einbettung der nächstgelegenen Resektionsränder.
- Stets auch Untersuchung von umgebendem, tumorfrei erscheinendem fibrösen Gewebe

Bearbeitung bei Vorliegen eines DCIS:

- Ziele: Bestimmung der Größe, Beurteilung der Resektionsränder, Ausschluss eines invasiven Wachstums

- Gewebeentnahmen: Vorgehen abhängig von Läsion (nicht tastbar oder tastbar; s. o.)

Die mammographische Größenbestimmung alleine ist unzuverlässig. In etwa 30 % der Fälle, die brusterhaltend operiert werden, wird die Größe in der Mammographie unterschätzt, sodass Nachresektionen notwendig sind [1889]. Deshalb ist bei brusterhaltender Therapie eine vollständige, sequenzielle histopathologische Einbettung des Operationspräparates unter Beachtung der topographischen Orientierung zu empfehlen. Auch große DCIS sollten vollständig eingebettet werden, da gerade sie Herde einer Mikroinvasion enthalten können [1890].

Operationspräparate nach neoadjuvanter Therapie (vgl. auch Abschnitt 10.2.5):

- Die Bearbeitung der Operationspräparate erfolgt im Wesentlichen in Analogie zu dem Vorgehen bei primärer operativer Therapie.
- Bei therapiebedingter Ausdünnung des Tumors oder klinischer Komplettremission ist allerdings die makroskopische Identifikation residualer Tumorherde problematisch und erfordert die vollständige Einbettung des ehemaligen Tumorbetts.

10.2.3.3 Mastektomiepräparate

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

Ein fokussierter Zuschnitt ist möglich bei einem sekundären Mammaabladat (Z. n. Exzision eines invasiven Karzinoms) oder einem primären Mammaabladat, wenn es sich um einen unifokalen Tumor, unabhängig von Größe und Hautinfiltration, handelt.

Ein systematischer, lamellenartiger Zuschnitt, wie bei brusterhaltender Therapie, wird notwendig, wenn

- ein reines DCIS vordiagnostiziert wurde.
- eine extensive DCIS-Komponente oder ausgedehnte Mikroverkalkungen bekannt sind.
- eine Haut-sparende und/oder oder Mamillen-erhaltene Mastektomie erfolgte.
- ein Z. n. neoadjuvanter Chemotherapie vorliegt.
- Beschreibung
    - Mastektomiepräparat:
        - Größe (3 Dimensionen) und Gewicht
        - anhängende Gewebe (z. B. intakte Pektoralisfaszie, Pektoralismuskulatur, axilläres Fettgewebe)
        - Größe und Beschaffenheit der Hautspindel, Lokalisation der Mamille (z. B. zentral, exzentrisch)
        - Orientierung der Gewebeprobe (wenn vom Operateur vorgenommen)
        - Lokalisation einer Vorbiopsie/-exzision oder eines Tumors (Quadrant, Bezug zu den Resektionsrändern)

- Tumor:
  - Größe (3 Dimensionen)
  - Schnittfläche: Begrenzung (scharf/unscharf), Konsistenz, Farbe
  - Bezug zu den Resektionsrändern
  - weitere auffällige Befunde (z. B. Prothesenkapsel, fibrozystische Veränderungen)

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

- Gewebeentnahmen dienen Aussagen zu:
  - Mamille/submamillärem Gewebe (2 Blöcke)
  - Tumor (Zahl der Paraffin-Blöcke je nach Größe)
  - Vorbiopsie-/Exzisionshöhlenrand (insgesamt 3–4 Gewebeproben)
  - Resektionsrändern, dorsale Faszie
  - zusätzlichem Brustdrüsengewebe aus den 4 Quadranten (mind. je 1 Block)
  - weiteren Veränderungen
  - speziellen Fragestellungen/Zusatzuntersuchungen

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

10.2.3.4 Lymphknoten

- Beschreibung:
  - Größe (3 Dimensionen) und Gewicht der gesamten Gewebeprobe (bei axillärem Lymphknotendissektat)
  - Orientierung (wenn markiert)
  - Anzahl der Lymphknoten
  - Dimension des größten Lymphknotens
  - Beschaffenheit und maximaler Durchmesser von Auffälligkeiten

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

10.2.4 Dokumentation der makroskopischen und mikroskopischen Befunde

Dokumentiert werden in Anlehnung an die Empfehlungen aus international anerkannten Leitlinien und publizierten Protokollen [554], [555], [556], [384], [557], [558], [559], [560], [561], [562], [563], [386] folgende Angaben, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (siehe hierzu auch ICCR-Empfehlungen [555], [556], [384], [557]):

- Klinische Informationen (v. a. klinischer Befund, Bildgebung, Anamnese, genetische Prädisposition)
- Art der Gewebeprobe
- Seitenangabe
- Größe, Gewicht, makroskopische Details
- Wesentliche pathologische Veränderungen
    - Benigne:
        - z. B. atypische duktale Hyperplasie, fibrös-zystische Mastopathie, Fibroadenom
    - Maligne - Karzinom:
        - Histologischer Typ
        - Grading (für invasive Karzinome und DCIS)
        - Vorliegen eines assoziierten DCIS (für invasive Karzinome)
        - Tumorgröße* (DCIS und invasive Karzinome; bei invasiven Karzinomen mit extensiver intraduktaler Komponente [Def. siehe Abschnitt 10.2.4.3]: Angabe der Größe des invasiven Anteils sowie zusätzlich Angabe der Größe des assoziierten DCIS)
        - Tumorfokalität: ggf. Angabe weiterer, zusätzlicher Tumorherde, falls vorhanden (siehe Abschnitt 10.2.4.4)*
        - Resektionsrandstatus* (für invasive Karzinome, DCIS und LCIS-Varianten (außer klassisches LCIS))
            - Tumor unmittelbar am Resektionsrand („randbildend“)
            - Tumor nicht unmittelbar am Resektionsrand; dann minimale Sicherheitsabstände des Tumors zu den Resektionsrändern in mm mit Lokalisationsangabe (ggf. für intraduktale Komponente getrennt)
        - Peritumorale Gefäßinvasion* (wenn lichtmikroskopisch vorhanden, siehe Abschnitt 10.2.4.5)
        - pTN-Klassifikation* ([1891], ggf. unter Einbeziehung weiterer Gewebeproben)
        - Immunhistologische Zusatzuntersuchungen:
            - Östrogenrezeptor (ER)- bzw. Progesteronrezeptor (PR)-Status (für invasive Karzinome; für DCIS bei therapeutischer Relevanz)
            - Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER)2- und Ki-67-Status (für invasive Karzinome)
        - Molekulare Zusatzuntersuchungen (nach Bedarf)

- Weitere Veränderungen
- Mikrokalzifikationen, falls vorhanden; assoziierte Läsion
- Kommentare:
  - Bezug zu klinischen/radiologischen Befunden (u. a. Mikrokalzifikationen: z. B. „Korrelat nachweisbar“ oder „Korrelat nicht sicher nachweisbar“)
  - B-Klassifikation bei perkutanen Nadelbiopsien
  - Bezug zu Befunden an anderen Gewebeproben/Vorunter-suchungen (bei Befundung der OP-Präparate nach perkutaner Mammabiopsie: Stellungnahme erforderlich, ob Biopsiehöhle im OP-Präparat erfasst ist oder nicht). Bezug zum intraoperativ mitgeteilten Schnellschnitt-Befund

* wird bei perkutanen Biopsien nicht erhoben

10.2.4.1 Histologische Klassifikation

Die WHO-Klassifikation der Tumoren der Mamma ist international die Basis für die Einordnung und Nomenklatur der Mammakarzinome.
Bei allen invasiven Mammakarzinomen ist eine histologische Typisierung entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikation durchzuführen [386]. Diese sollte bereits am Stanz- bzw. Vakuumbiopsie-Material erfolgen (vgl. Statement 4.70).

Es gilt die Grundregel, dass ein Karzinom dann einem speziellen Typ zuzuordnen ist, wenn mehr als 90% des Tumors das jeweils charakteristische Muster aufweisen (z. B. tubuläres Karzinom). Alle übrigen Karzinome sind als invasives Karzinom, kein spezieller Typ (NST) einzuordnen.

Einige invasive Karzinome können Anteile eines invasiven Karzinoms NST sowie Anteile eines speziellen Typs aufweisen. Wenn der spezielle Typ 10 - 90% des Karzinoms ausmacht, liegt ein „gemischtes invasives Karzinom NST und spezieller Typ“ vor. Es wird empfohlen beide Elemente und den Prozentsatz des speziellen Subtyps im Befundbericht anzugeben, (z. B. gemischtes invasives Karzinom NST und invasives lobuläres Karzinom [30% lobulär]). Falls sich der histologische Grad und Biomarkerstatus der beiden Komponenten unterscheidet, sollten diese getrennt berichtet werden.

Außerdem sollten beim invasiven Karzinom NST bestimmte morphologische Muster in der Diagnose angegeben werden (z. B. medulläres Muster, onkozytäres Muster; siehe folgende Tabelle 25).

Tabelle 25: 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
• Kribriformes 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	

Histologischer Typ	ICD-O-3.2 Code
○ Spindelzellkarzinom	
○ Plattenepithelkarzinom	
○ 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

Histologischer Typ	ICD-O-3.2 Code
• Malignes Adenomyoepitheliom	8983/3
• Epithelial-myoepitheliales Karzinom	8562/3

Die S3-Leitlinie enthält auch Statements und Handlungsempfehlungen zu bestimmten fibroepithelialen, mesenchymalen und hämatologischen Neoplasien der Mamma (siehe Kapitel 7.6). Diese sind u. a. in der folgenden Tabelle aufgelistet.

Tabelle 26: Die aktuelle WHO-Klassifikation wichtiger fibroepithelialer, primär mesenchymaler sowie hämatologischer Neoplasien der Mamma

Histologischer Typ	ICD-O-3.2 Code
Phylloidestumoren	
• Phylloidestumor vom Borderlinetyp	9020/1
• Maligner Phylloidestumor	9020/3
Maligne vaskuläre Tumoren	
• Postradiogenes (sekundäres) Angiosarkom	9120/3
• Primäres Angiosarkom	9120/3
MaligneLymphome	
• 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; [386])

10.2.4.2 Histologisches Grading

10.2.4.2.1 DCIS-Grading

Das DCIS wird derzeit nach dem Kerngrad klassifiziert, der innerhalb einer Läsion weniger variabel ist als die Architekturmuster und einen Zusammenhang mit dem klinischen Ergebnis aufweist [386], [1892]. Das Grading des DCIS erfolgt sowohl an den Stanz- und Vakuumbiopsien als auch an den Operationspräparaten der Mamma.

Unterschieden werden ein niedriger, intermediärer und hoher Kerngrad (siehe Tabelle Kriterien des Kerngradings). Unabhängig vom Kerngrad sind häufig innerhalb eines DCIS verschiedene Architekturmuster nachweisbar. Die relativ monomorphen Epithelien eines DCIS mit niedrigem Kerngrad können kribriforme, mikropapilläre und seltener auch solide Architekturmuster ausbilden. Mikrokalzifikationen treten häufig in luminalen Sekretansammlungen auf und sind meist psammomatös geformt. Dagegen dominieren beim DCIS vom hohen Kerngrad solide oder mikropapilläre Baumuster. Oft liegen zentrale, komedoartige Nekrosen vor, die mit amorphen Kalzifikationen einhergehen. Bei dem DCIS mit intermediärem Kerngrad können die verschiedenen Baumuster und Kalzifikationsarten (in Sekretniederschlägen und/oder nekrotischem Material) angetroffen werden. Bei Vorliegen verschiedener Kerngrade innerhalb eines DCIS entscheidet der höchste nachweisbare Kerngrad über die endgültige Einordnung.[BROKEN_LINK: 647f48a1ee134e5a9eb6b86957401b63, Kriterien des Kerngradings]

Tabelle 27: Kriterien des Kerngradings

Kerngrad	Kernform	Kerngröße	Chromatin	Nukleoli	Mitosen
1 (niedrig)	monoton und isomorph	1,5–2 Erythrozyten- oder Gangepithelzellkerndurchmesser	diffus, feinkörnig	Unauffällig	Selten
2 (intermediär)	weder Kerngrad 1 noch 3				
3 (hoch)	pleomorph mit unregelmäßiger Kontur	gewöhnlich > 2,5-3 Erythrozyten- oder Gangepithelzellkerndurchmesser	Grobkörnig oder vesikulär	often prominent,	evtl. auffällig
Quellen: [1893], [386], [878]					

Neben dem Kerngrad sollte bei jedem DCIS angegeben werden, ob (Komedo-)Nekrosen vorhanden sind oder nicht.

10.2.4.2.2 Histologisches Grading invasiver Karzinome

Bei allen invasiven Mammakarzinomen ist ein Grading entsprechend dem von der WHO empfohlenen Nottingham-System [1894] durchzuführen (vgl. auch Statement 4.70, Tabelle 28). Dies sollte bereits am Stanz- bzw. Vakuumbiopsie-Material erfolgen. Eine sehr hilfreiche Anleitung mit anschaulichen Bildbeispielen bietet ein Poster aus dem NHS Screening Programm (UK). Es ist als Appendix H dem “Dataset for

histopathological reporting of breast disease in surgical excision specimens of breast cancer" des Royal College of Pathologists, UK, angehängt [1892].

Tabelle 28: Kriterien des histologischen Gradings entsprechend dem Nottingham-System

Merkmale	Kriterien	Scorewerte	
Tubulusausbildung	> 75 % 10–75 % < 10	1 2 3	
Kernpolymorphie	Gering mittelgradig stark	1 2 3	
Mitoserate	0–11/10 HPF 12–22/10 HPF ≥ 23/10 HPF	1 2 3	
	Summenscore	3–9	
Summenscore	Malignitätsgrad	G-Gruppe	Definition
3,4,5 6,7 8,9	Gering mäßig hoch	G1 G2 G3	gut differenziert mäßig differenziert 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.

Bei der Quantifizierung der Mitoserate ist die individuelle Gesichtsfeldgröße bei der Zuordnung des Scorewertes zu berücksichtigen, um Unschärfen zu vermeiden (vgl. Tabelle 29). Sie wird in 10 konsekutiven high power fields (= 400-fache Vergrößerung im Mikroskop) im Bereich der höchsten mitotischen Aktivität des Tumors bestimmt. Nur eindeutige Mitosefiguren werden gezählt.

Tabelle 29: 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 (mm²)	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				

In der aktuellen Auflage der WHO-Klassifikation wird empfohlen, als Nenner für die Ermittlung des Mitose-Scores mit Blick auf die Anwendung digitaler Systeme statt 10 High-Power Fields (HPFs) eine definierte Fläche in mm2 anzugeben. Bei einer Nutzung von Okularen der Sehfeldzahl 25 und einem 40er Objektiv beträgt der Gesichtsfeld-durchmesser 25 : 40 = 0,63 mm und die Fläche des Gesichtsfeldes 0,312 mm2. 10 HPFs dieser Größe nehmen eine Fläche von 3,12 mm2 ein. Die in 10 HPFs ausgezählten Mitosen wären demnach pro ≈3 mm2 anzugeben.

Für die Entscheidung für oder gegen eine neoadjuvante Therapie ist präoperativ die Abgrenzung G2 versus G3 relevant. Insbesondere für Karzinome ohne tubuläre Differenzierung (3 Scorepunkte) und hoher Kernpleomorphie (3 Scorepunkte) existieren verschiedene Vorschläge für ein modifiziertes Mitose-Scoring an Stanzbiopsien zur besseren Zuordnung des Gradings an den nicht-invasiven Biopsien. Einerseits wird die Halbierung der Grenzwerte für die Mitose-Scores empfohlen [1895], andererseits wird die Verwendung des Ki-67-Index anstatt der Mitosezahl befürwortet [1896], so dass Mammakarzinome mit einem Ki-67-Index > 25% einen Punktwert von 3 für die proliferative Aktivität erhalten würden.

Keiner dieser beiden Vorschläge ist bislang ausreichend validiert und international allgemein akzeptiert [1897]. Allerdings können sie in Grenzfällen hilfreich sein, um eine bessere Übereinstimmung des Gradings an Stanzbiopsie und Operationspräparat zu erreichen. So kann in Einzelfällen mit rein solidem Wachstum (3 Punkte) und hoch pleomorphen Kernen (3 Punkte) bei niedriger Mitosezahl (1 Punkt) der Mitose-Score

auf 2 Punkte angehoben werden, wenn der Ki-67-Index den Grenzwert von 25% klar überschreitet. Dieses Vorgehen führt zu einem „Upgrade“ des Tumors von G2 nach G3 und sollte unbedingt im Befundbericht erwähnt werden, da es von den Ursprungskriterien abweicht. Zudem findet eine Durchmischung zweier Prognosefaktoren statt-findet, wodurch die wissenschaftliche Auswertung der Einzelfaktoren beeinträchtigt wird.

10.2.4.3 Extensive intraduktale Tumorkomponente

Das Vorliegen einer intraduktalen Tumorkomponente geht mit einem signifikant erhöhten Lokalrezidivrisiko einher, wenn die Größe der intraduktalen Tumorkomponente in einer Dimension mindestens das Doppelte der Größe des invasiven Karzinoms beträgt [1898]. Es empfiehlt sich daher, dieses Größenverhältnis (≥ 2:1) als Definition einer extensiven intraduktalen Tumorkomponente (EIC) anzuwenden und das Vorliegen einer solchen EIC anzugeben.

Wenn das invasive Karzinom von einer EIC begleitet wird oder eine intraduktale Komponente nahe an einen Resektionsrand heranreicht, sollte nicht nur der Abstand des invasiven Karzinoms sondern auch der Abstand der intraduktalen Komponente zu den nächstgelegenen Resektionsrändern und die Größe der DCIS-Komponente in mm angeben werden.

10.2.4.4 Multifokalität/Multizentrizität

Das invasive Mammakarzinom ist zumeist unifokal. Aber gelegentlich können auch multiple Tumorherde auftreten. Das kann verschiedene Ursachen haben, darunter:

- Ein ausgedehntes DCIS mit mehreren assoziierten Herden eines invasiven Karzinoms.
- Ein großer, dominanter Primärtumorherd mit umgebenden kleineren, nur histologisch identifizierten Satellitenherden.
- Mehrere synchrone, bereits makroskopisch identifizierbare Primärtumore, die von unterschiedlichem Typ, Grad und Rezeptorstatus sein können (Multifokalität im engeren Sinn).
- Metastasenbildung in der Brust aufgrund einer lymphatischen Invasion (LVI).

Von Multizentrizität spricht man beim Vorliegen invasiver Tumorherde in unterschiedlichen Quadranten bzw. nach Faverly [1899] bei einem Abstand von mindestens 4 cm zwischen den Herden.

Die Identifizierung des Vorhandenseins mehrerer Tumorherde erfordert zusätzliche Untersuchungen:

- Bestimmung der Größe der Hauptherde
- Bestimmung des Gesamtausmaßes der Erkrankung (DCIS und invasive Herde) und ihres Typs, Differenzierungsgrads und Rezeptorstatus

Ipsilaterale multifokale Erkrankungen, auch wenn sie von unterschiedlicher Art sind, sollten in einem einzigen Bericht behandelt werden.

In seltenen Fällen kann es schwierig, wenn nicht gar unmöglich sein, festzustellen, ob benachbarte Herde Satellitenherde darstellen oder eine Läsion, die aufgrund der Schnittebene Multifokalität nachahmt. Hier ist in Einzelfällen eine pragmatische Herangehensweise ratsam. Das Vorhandensein von dazwischenliegendem normalem Gewebe und der zunehmende Abstand zwischen den Herden sind Merkmale, die darauf

hinweisen, dass es sich eher um mehrere Herde als um einen lokalisierten Prozess handelt. In schwierigen Fällen kann ein Abstand von 5 mm oder mehr zwischen benachbarten Herden als Definition separater Herde herangezogen werden [555].

10.2.4.5 Peritumorale Lymphgefäßinvasion

Das Vorliegen einer peritumoralen Gefäßinvasion (LVI) ist anzugeben, da die LVI ein wichtiger unabhängiger prognostischer Faktor ist [603], [600]. Dies gilt besonders für nodal negative T1-Tumoren, bei denen der Nachweis einer LVI bedeutet, dass das Risiko für ein Rezidiv und die Entwicklung von Fernmetastasen signifikant erhöht ist [1900], [1901].

Ein prognostischer Unterschied einer Lymphgefäßinvasion (L1) gegenüber einer Veneninvasion (V1) in der peripheren Strombahn ist jedoch nicht belegt und im Einzelfall schwierig zu differenzieren. In der Regel liegt eine Lymphgefäßinvasion vor. Der Nachweis einer Invasion eines durch eine Lamina elastica interna definierten venösen Gefäßes ist nur in Einzelfällen möglich.

Bei der Diagnostik einer peritumoralen LVI sind strenge Kriterien anzuwenden, um Tumorzellkomplexe abzugrenzen, die in artifiziell entstandenen Gewebsspalten liegen (beispielsweise als Folge von Schrumpfungsartefakten) [157], [1902], [1903]:

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

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

10.2.4.6 Spezielle Zusatzuntersuchungen

Beim invasiven Mammakarzinom ist in der Primärdiagnostik sowie an Fernmetastasen der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie der HER2-Status zu bestimmen (siehe Statements 4.70, 4.71).

10.2.4.6.1 Hormonrezeptorstatus: Allred-Score und Immunreaktiver Score

Bei der immunhistochemischen Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sind jeweils der Prozentsatz positiver Tumorzellkerne und die durchschnittliche Färbeintensität anzugeben (siehe Statement 4.72).

Zusätzlich können immunhistochemische Scores angegeben werden, die den Prozentsatz positiver Zellen und die Färbeintensität berücksichtigen: Allred-Score [1904] oder den immunreaktiven Score (IRS) nach Remmele und Stegner [1905]. Diese haben jedoch keine klinische oder prognostische Relevanz und können im Einzelfall im Widerspruch stehen zu den durch die prozentualen Werte definierten Schwellenwerten der Rezeptor-Negativität und der niedrigen Rezeptor-Positivität. Auf die Darstellung der

Berechnungsgrundlagen dieser Scores, die aus den vorgenannten Gründen lediglich historische Bedeutung haben, wird daher verzichtet.

10.2.4.6.2 HER-2 Bestimmung

Die Auswertung der HER2-Immunhistochemie und In-situ-Hybridisierung erfolgt gemäß den ASCO/CAP-Leitlinien (vgl. Statement 4.73, siehe Abb. Abbildung 5 und Abbildung 6).

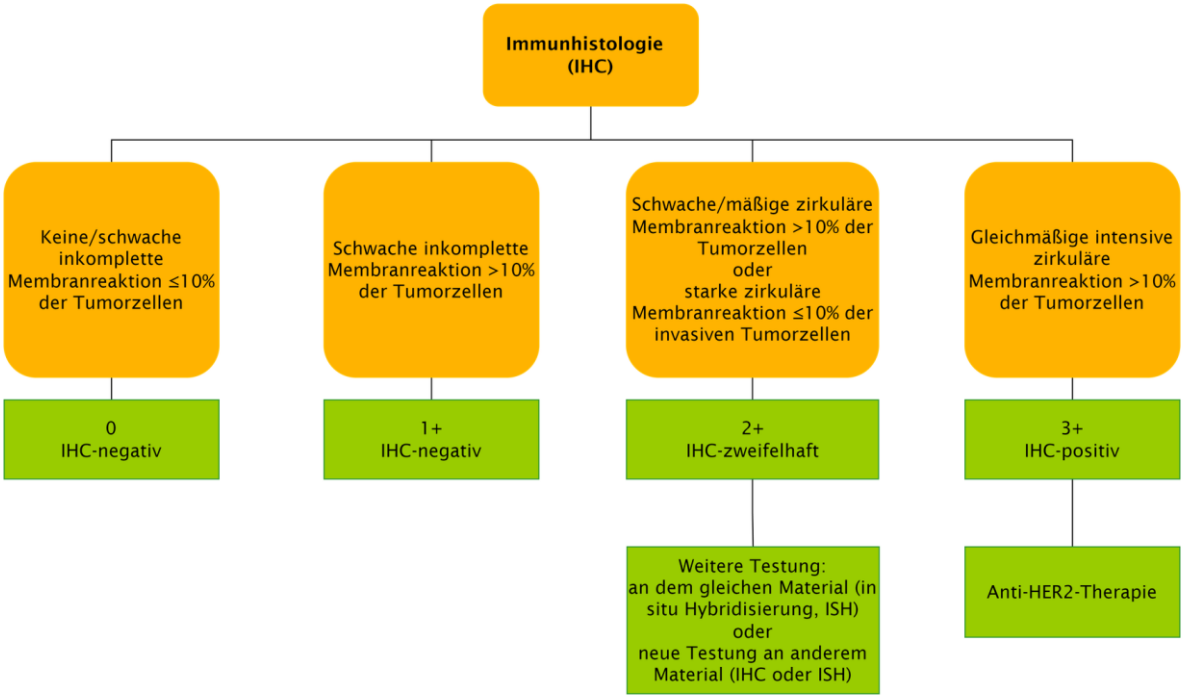


Abbildung 5: Algorithmus zur Auswertung der Immunhistochemie (IHC) entsprechend ASCO/CAP-Empfehlungen

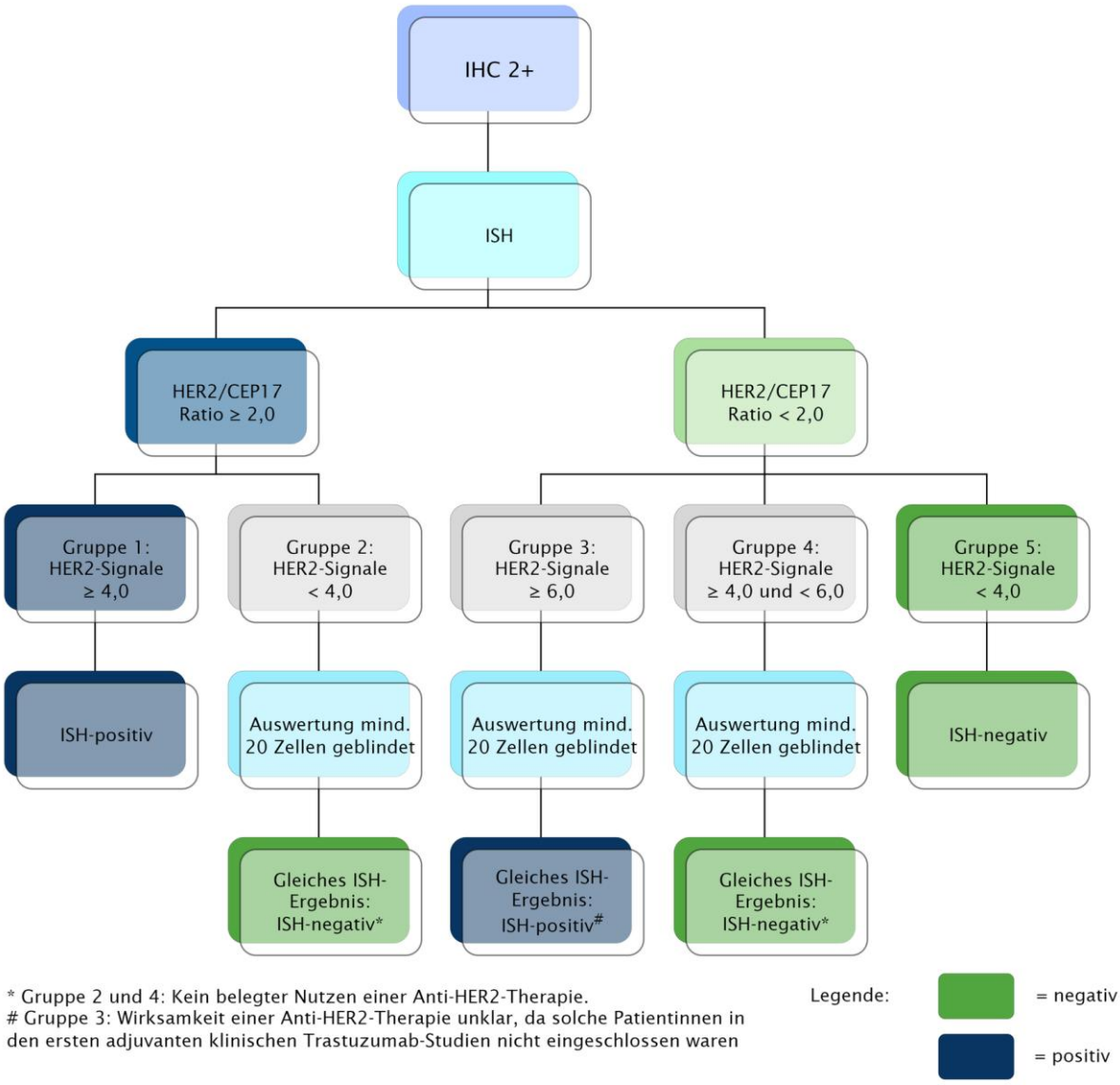


Abbildung 6: Algorithmus zur Auswertung der ISH mit dual markierten Sonden bei IHC Score 2+

Die Bestimmung zielte bisher darauf ab, als Voraussetzung für eine Anti-HER2-Therapie, diejenigen Tumoren zuverlässig zu identifizieren, die eine Überexpression des HER2-Proteins (Score 3+, IHC-positiv) oder eine HER2-Genamplifikation (ISH-positiv) aufweisen.

Die Destiny-Breast04- und Destiny-Breast06-Studien haben kürzlich gezeigt, dass das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Deruxtecan auch bei metastasierten Tumoren wirksam sein kann, die als HER2 low (Score 1+ oder 2+/ISH-negativ) oder HER2-ultralow (Score 0 mit Membranfärbung) eingeordnet werden [1253], [1254]. Das Scoring der Immunhistochemie und die Bewertung der ISH folgt dabei weiterhin den ASCO/CAP-Empfehlungen (siehe Beschreibung und Bewertung der HER2-Diagnostik einschließlich HER2 low und HER2 ultralow modifiziert nach [1906]).[BROKEN_LINK: fcc834a1ac3243a685de235395cc1622, Beschreibung und Bewertung der HER2-Diagnostik einschließlich HER2 low und HER2 ultralow]

Tabelle 30: Beschreibung und Bewertung der HER2-Diagnostik einschließlich HER2 low und HER2 ultralow

Beschreibung der Immunhistochemie und ISH-Ergebnis	Bezeichnung gemäß ASCO/CAP Leitlinien [560],	Bewertung gemäß ASCO/CAP Leitlinien [560]	Bewertung anhand der Kriterien der Destiny Breast04 und Destiny Breast06-Studien [1253], [1254]	
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: modifziert nach [1906]				

10.2.4.6.3 Weitere Spezialuntersuchungen

Frischmaterial für molekulare Zusatzuntersuchungen oder zur Gewebeasservierung in einer Tumorbank kann nur entnommen werden, wenn sichergestellt ist, dass ausreichendes und repräsentatives Material für eine adäquate histopathologische Untersuchung zur Verfügung steht und die Gewebsentnahme die geforderte Aufarbeitung nicht beeinträchtigt. Die Entnahme des Frischmaterials aus Operationspräparaten für solche Untersuchungen erfolgt ausschließlich unter Kontrolle des Pathologen (vgl. Statement 4.65).

10.2.4.7 Besonderheiten perkutane Nadelbiopsien, B-Klassifikation

Im Rahmen des Mammographie-Screenings erfolgt eine Klassifikation der pathomorphologischen Befunde an den Stanz- und Vakuumbiopsien in die 5 Kategorien der B-Klassifikation (B1-B5) unter Berücksichtigung der radiologisch-pathologischen Befundkorrelation (vgl. Tabelle B-Klassifikation für Stanz- und Vakuumbiopsien). Die Zuordnung der Kategorien wird auch an Stanz- und Vakuumbiopsien symptomatischer Befunde außerhalb des Mammographie-Screenings empfohlen [554]. [BROKEN_LINK: ee642f09cef84c83994a070b2f03f4b4, B-Klassifikation für Stanz- und Vakuumbiopsien]

Tabelle 31: B-Klassifikation für Stanz- und Vakuumbiopsien

B-Kategorie	Definition und Veränderungen
B1	**Normalgewebe oder nicht verwertbares Material** • *Ungenügendes/nicht verwertbares Material, z.B. nur Koagel* • *Normalbefund mit oder ohne Drüsengewebe (fehlendes Korrelat zur Bildgebung)* ○ Nur Fettgewebe (Ausnahme: Lipom – B2) oder nur Stroma ○ Ohne weitere Auffälligkeiten (Ausnahme: Hamartom – B2) ○ Regressive Veränderungen / Involution ○ Minimale Mastopathie / Fibrose / apokrine Metaplasie, auch mit nicht signifikantem Mikrokalk ○ Laktationsveränderungen (Ausnahme: Laktierendes Adenom – B2)
B2	**Benigne Läsionen** • *Herdbefund:* ○ Fibroadenom, tubuläres Adenom ○ Fibrozystische Veränderungen, Adenose, Duktektasie ○ MammäresHamartom ○ Vollständig erfasstes kleines Milchgangspapillom/Mikropapillom ○ PseudoangiomatöseStromahyperplasie (PASH) ○ Mastitis, Abszess ○ Fettgewebsnekrose • *Radiologisch relevanter Mikrokalk:* ○ Fibrös-zystische Mastopathie/(papilläre) apokrine Metaplasie ○ Adenose mit/ohne Kolumnarzellmetaplasie/-hyperplasie ○ Verkalkte Fettgewebsnekrose
B3	**Benigne Läsionen mit unsicherem biologischem Potenzial** • *Läsionen mit erhöhtem Risiko eines assoziierten DCIS oder invasiven Karzinoms:* ○ Atypische duktale Hyperplasie (ADH) bzw. atypische Epithelproliferation vom duktalen Typ (in Abhängigkeit von der Ausdehnung ggf. B4) ○ Flache epitheliale Atypie (FEA) ○ Klassische lobuläre Neoplasie (LN; ALH und LCIS vom klassischen Typ) ○ Atypische apokrine Adenose • *Potentiell heterogene Läsionen mit Risiko eines unvollständigen Samplings:*

B-Kategorie	Definition und Veränderungen
	○ Zellreiche fibroepitheliale Läsion oder Phylloidestumor ohne Malignitätsverdacht ○ Intraduktales Papillom ohne/mit Atypien, nicht sicher vollständig entfernt (bei Atypien in Abhängigkeit von der Ausdehnung ggf. B4) ○ 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 • *Seltene Veränderungen:* ○ Adenomyoepitheliom ○ MikroglandulärеAdenose ○ Mukozelenartige Läsion ○ Noduläre Fasziitis ○ 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** • *B5a: In-situ-Karzinom* ○ 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) • *B5b: Invasives Karzinom* ○ Mikroinvasives Karzinom ○ Invasives Karzinom (kein spezieller Typ, NST, oder spezielle Typen) • *B5c: Nicht zu entscheiden, ob invasiv oder in situ* • *B5d: Malignom anderer Histogenese oder Metastase* ○ Maligner Phylloidestumor ○ Malignes Lymphom ○ Sarkom (z. B. Angiosarkom) ○ Intramammäre Metastase eines andernorts gelegenen Primärtumors

Im Kommentar sollte gegebenenfalls auf die Notwendigkeit einer weiteren bioptischen Abklärung oder operativen Exzision hingewiesen werden, wenn

- ein morphologisches Korrelat für den Befund der Bildgebung fehlt,
- bestimmte B3-Läsionen vorliegen (z. B. ADH oder eine fibroepitheliale Neoplasie, bei der eine sichere Abgrenzung zwischen Fibroadeno und Phylloides-Tumor nicht möglich ist; siehe auch Kapitel 4.3).

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

10.2.4.8 Besonderheiten Lymphknoten

10.2.4.8.1 Bearbeitung der Paraffinblöcke

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

10.2.4.8.2 Dokumentation der makroskopischen und mikroskopischen Befunde

Dokumentiert werden folgende Angaben (siehe auch Statement 4.69), evtl. unter Verwendung eines Formblattes [7]:

- Art der Gewebeprobe
- Seitenangabe
- Anzahl der untersuchten Lymphknoten (mit Lokalisation, wenn markiert)
- Anzahl der befallenen Lymphknoten
- Ausdehnung der größten metastatischen Infiltration
- Extranodale Infiltration, falls vorhanden
- pTN-Stadium (ggf. unter Einbeziehung weiterer Gewebeproben)

Wenn die pathologische Klassifikation auf einer Sentinel-Lymphknoten-Untersuchung basiert, wird dies durch das Suffix (sn) gekennzeichnet, also beispielsweise pN0(sn) [1891].

Der Nachweis isolierter Tumorzellen (ITC) in regionären Lymphknoten wird als pN0(i+) klassifiziert. ITC sind definiert als einzelne Tumorzellen oder kleine Cluster von Zellen, die nicht größer als 0,2 mm in der größten Ausdehnung sind. Als zusätzliches Kriterium wurde vorgeschlagen, ein Cluster von weniger als 200 Zellen (in einem histologischen Schnitt) in diese Kategorie einzuschließen [1891].

10.2.5 Spezielle Aspekte bei der Bearbeitung und Befundung von Operationspräparaten nach primärer (neoadjuvanter) Chemotherapie

Die pathomorphologische Untersuchung der Operationspräparate nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT) liefert eine objektive Information über den Effekt der Therapie und die Prognose. Eine Hilfestellung für die Standardisierung der pathologischen Aufarbeitung und Charakterisierung von Tumorresiduen geben die Empfehlungen einer internationalen Arbeitsgruppe, die aus der Zusammenarbeit der Breast International Group (BIG) und der North American Breast Cancer Group (NABCG) hervorgegangen ist und die ICCR [556], [482].

Zur histologischen Diagnostik sollten folgende **Informationen** von der Klinik an den Pathologen übermittelt werden:

- Die Information, dass eine NACT erfolgt ist
- Ob diese im Rahmen eine Studie erfolgte und ob in der Studie ein bestimmtes Gradingsystem für das Therapieansprechen empfohlen wird
- Ergebnisse einer prätherapeutischen Stanzbiopsie, insbesondere wenn diese auswärts erfolgte
- Lymphknotenstatus prä-NACT und Methode der Bestimmung
- Die Lokalisation des Tumors/Tumorbettes, ob eine Clip-Markierung erfolgte
- Die klinisch bestimmte Größe des Tumors prätherapeutisch und posttherapeutisch

Die Bearbeitung der Operationspräparate erfolgt im Wesentlichen in Analogie zu dem Vorgehen bei primärer operativer Therapie (vgl. Abschnitte 10.2.3.2 bis 10.2.3.3). Besonderheiten ergeben sich durch die unterschiedlich ausgeprägte Tumorregression beim Zuschnitt und der Beurteilung der Größe des residualen Tumors sowie der Resektionsränder.

Bei **makroskopisch gut abgrenzbarem Tumor** erfolgt die Einbettung analog zu den tastbaren Tumoren bei primärer operativer Therapie.

Falls **makroskopisch kein eindeutiger Tumorherd** bzw. kein Tumorbett abgrenzbar ist, sollte eine systematische Untersuchung des ehemaligen Tumorbettes erfolgen, um das Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie zu dokumentieren. Dazu sollten Ausdehnung und Lage/Quadrant des ursprünglichen Tumors klinisch angegeben bzw. markiert werden. Wenn in diesem klinisch angegebenen Bereich das Tumorbett dann als unscharf begrenztes Fibroseareal zu erkennen ist, richtet sich das Ausmaß des Zuschnittes nach der klinisch angegebenen prätherapeutischen Tumorgröße. Es sollte mindestens ein Querschnitt des größten Tumordurchmessers unter Berücksichtigung der Resektionsränder eingebettet werden (als Richtwert mindestens ein Block pro cm der prätherapeutischen Tumorgröße). Zusätzlich sollten tumorverdächtige fibrosierte Areale aus der Umgebung des Tumorbettes und aus dem Bereich der Resektionsränder untersucht werden.

Wenn makroskopisch auch unter Berücksichtigung der klinischen Informationen **kein eindeutiges Tumorbett** zu erkennen ist, ist es ratsam, kleinere diagnostische Exzidate primär vollständig einzubetten. Bei größeren Resektaten sollte zunächst ein orientierender Zuschnitt aus fibrosierten Arealen erfolgen. Das Ausmaß des Zuschnittes richtet sich nach der prätherapeutischen Tumorgröße und der Präparategröße. Als Faustregel wird empfohlen, mindestens einen Block pro 2 cm des größten Präparatedurchmessers sowie Proben aus den Resektionsrändern (je Dimension mind. einen Block) zu entnehmen. Bei mikroskopischem Nachweis von Tumorresiduen oder entzündlich/regressiven Veränderungen sollte dann in einem erweiterten Zuschnitt gezielt Gewebe aus diesem Bereich unter Berücksichtigung der Resektionsränder nachuntersucht werden, ggf. auch des gesamten ehemaligen Tumorbettes.

Bei ausgeprägter resorptiver Entzündungsreaktion kann die Abgrenzung zwischen regressiv veränderten Tumorzellen und Histiozyten schwierig sein. Hier helfen immunhistologische Untersuchungen mit Panzytokeratin-Antikörpern.

Um eine pathologische Komplettremission (pCR) ausreichend sicher diagnostizieren zu können, wird eine Einbettung von jeweils einem kompletten Querschnitt des Tumorbettes pro cm der ehemaligen Tumorgröße oder bei sehr großen Tumoren 5 repräsentativen Blöcke eines Querschnittes pro 1-2 cm der ehemaligen Tumorgröße (max. 25 Blöcke) empfohlen [482].

Bei der pTNM-Klassifikation nach primärer systemischer Therapie ist das Präfix y voranzustellen [1891]. Dagegen kann bei einer endokrinen Induktionstherapie, die keinen therapeutischen Charakter hat, sondern zur Planung einer nachfolgenden Systemtherapie durchgeführt wird, auf das Präfix y verzichtet werden.

Die Bestimmung der residualen Tumorgröße post-NACT ist oft schwierig. Tumorresiduen können als kleine Tumorfoci im Bereich des ehemaligen Tumorbettes verstreut sein. Seit der 7. Auflage der TNM-Klassifikation (AJCC/UICC) soll bei der ypT-Klassifikation der größte zusammenhängende Tumorfokus ohne Einschluss von Fibrosearealen zugrunde gelegt werden. Bei post-NACT handelt es sich jedoch beim Vorliegen mehrerer Tumorfoci in der Regel nicht um ein multifokales Geschehen, sondern um einen einzelnen, jedoch therapiebedingt in seiner Zellularität reduzierten Tumorherd. Daher ist die Gesamtausdehnung in der TNM-Klassifikation relevant und nicht die Größe von eventuellen Einzelherden oder einer diffusen, einzelzelligen Tumorinfiltration. Darauf wird auch von der BIG-NABCG-Arbeitsgruppe hingewiesen, dass diese Empfehlung der AJCC/UICC zu einer systematischen artefiziellen Herabstufung von jenen Tumoren führen würde, die auf die Therapie mit einer Ausdünnung des Tumors und multifokalen verstreuten Tumorresiduen ansprechen. Aus Sicht der Experten der BIG-NABCG-Arbeitsgruppe ist die größte Ausdehnung der Tumorresiduen (einschließlich möglicher dazwischenliegender Fibroseareale) ein besserer Indikator für das Ansprechen des Tumors als der größte Durchmesser eines zusammenhängenden Tumorfokus und sollte deshalb im Befundbericht ebenfalls angegeben werden [556], [482]. Die Graduierung der Tumorregression ist im TNM-System nicht vorgesehen und sollte daher auch nicht damit vermengt werden.

Zur Graduierung der Tumorregression sind verschiedene histopathologische Klassifikationssysteme in Diskussion:

Das von der BIG-NABCG-Arbeitsgruppe empfohlene System zur Quantifizierung der residualen Tumorlast, das Residual Cancer Burden (RCB) System, berücksichtigt folgende Parameter [1907]:

- Primärtumor:
    - Durchmesser des Tumorbetts (2 Dimensionen)
    - Tumorzelldichte (in % der Fläche)
    - DCIS-Anteil (in %)
- Lymphknoten:
    - Anzahl befallener Lymphknoten
    - Durchmesser der größten Lymphknoten-Metastase

Im Internet ist auf der Seite des MD Anderson Cancer Centers ein Kalkulator zur Berechnung des 4-stufigen RCB-Sytems frei verfügbar: https://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3

Eine Alternative bietet die Sataloff-Klassifikation [1908], bei der das Therapieansprechen im Primärtumor und Lymphknoten gesondert beurteilt wird, was für die Therapieplanung, z.B. der axillären Bestrahlung hilfreich ist und die prognostische Wertigkeit des axillären Lymphknoten-Status nach NACT hervorhebt.

- Primärtumor:
    - T-A: Vollständiger oder fast vollständiger Therapieeffekt
    - T-B: >50% Therapieeffekt
    - T-C: <50% Therapieeffekt
    - T-D: Kein Therapieeffekt
- Axilläre Lymphknoten:
    - N-A: Nachweis eines Therapieeffekts, keine Metastasen
    - N-B: Keine Lymphknotenmetastasen, kein Therapieeffekt
    - N-C: Therapieeffekt nachweisbar, aber Metastasen vorhanden
    - N-D: Metastasen, kein Nachweis eines Therapieeffekts

International wird zwar empfohlen, den RCB regelhaft nach neoadjuvanter Therapie zu bestimmen [556], allerdings ist der Aufwand recht hoch und die Quantifizierung der Tumorresiduen bei Non-pCR (keine pathologische Komplettremission) hat bislang keinen unmittelbaren Einfluss auf die postoperative Therapieplanung.

Dagegen spielt der CPS+EG-Score bei Patientinnen mit gBRCA1/2-Mutation und einem Hormonrezeptor-positiven und HER2-negativem Mammakarzinom bei der postoperativen Therapieplanung eine Rolle, wenn durch die neoadjuvante Therapie keine pCR erreicht werden konnte. Der CPS+EG-Score hat sich in verschiedenen Studien als prognostisch relevant erwiesen [1909], [1910], [1911], [1912]. Dieser berücksichtigt das klinische Stadium (gemäß AJCC) vor der NACT (CS), das posttherapeutische pathologische Stadium (PS) sowie den Östrogenrezeptorstatus (E) und das Kerngrading (G) an der prätherapeutischen Biopsie (vgl. Tabelle 32). Die Höhe des resultierenden Scores korreliert mit dem krankheitsspezifischen Überleben der Patientinnen nach neoadjuvanter Therapie. Es empfiehlt sich daher die Dokumentation der prä- und posttherapeutisch relevanten pathomorphologischen Parameter im Befundbericht.

Tabelle 32: 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: [1909]
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

((8. Aufl., gültig bis 31.12.2025 [1891]; 9. Auflage, gültig ab 1.1.2026 [571]: die einzige Änderung zwischen 8. und 9. Auflage ist im Text kenntlich gemacht.)

Regeln zur Klassifikation

Die Klassifikation gilt nur für Karzinome sowohl der männlichen als auch der weiblichen Brust.

Im Falle multipler simultaner Tumoren Brust wird der Tumor mit der höchsten T-Kategorie klassifiziert. Simultane bilaterale Mammakarzinome sollen getrennt klassifiziert werden, um eine eventuelle Zuordnung der Tumoren zu verschiedenen histologischen Typen zu ermöglichen.

TNM: Klinische Klassifikation

T-Primärtumor

Tabelle 33: 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
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	Mikroinvasion3 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) Karzinom4

T-Status	Definition
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 [1913]. Dagegen hat die UICC das LCIS (klassisch und Varianten) in der 8ten und 9ten Auflage der TNM-Klassifikation nicht gestrichen [1891], [571]. 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 (inflammatorisches) Karzinom (T4d), bei der pathologischen Klassifikation pTX. Einziehung der Haut oder der Mamille oder andere Hautveränderungen außer denjenigen, die unter T4b und T4d aufgeführt sind, können in T1, T2 oder T3 vorkommen, ohne die T-Klassifikation zu beeinflussen.	

N – Regionäre Lymphknoten

Regionäre Lymphknoten sind ipsilaterale axilläre (einschließlich intramammäre und interpektorale „Rotter-Lymphknoten“), infraklavikuläre, supraklavikuläre und Lymphknoten an der A. mammaria interna. Alle anderen Lymphknoten werden als Fernmetastasen klassifiziert.

Tabelle 34: 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

N-Status	Definition
N3	**Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna**
N3a	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
N3b	Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen
N3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

Anmerkungen:

Als "klinisch erkennbar" werden Metastasen bezeichnet, die durch klinische Untersuchung oder durch bildgebende Verfahren (ausgeschlossen Lymphszintigraphie) diagnostiziert werden und die hoch verdächtig auf Malignität sind oder eine vermutete pathologische Metastase nachgewiesen durch eine Feinnadelaspiration und zytologische Untersuchung. Eine Bestätigung einer „klinisch erkennbaren“ Metastase durch eine Feinnadelbiopsie oder eine Stanzbiopsie mit zytologischer bzw. histologischer Untersuchung, allerdings ohne exzisionsbioptische Sicherung, wird mit dem Suffix „f“ zur klinischen Klassifikation gekennzeichnet, z. B. cN3a(f) (Ergänzung Stanzbiopsie: C. Wittekind, persönliche Mitteilung).

Eine Exzisionsbiopsie eines Lymphknotens oder eine Biopsie eines Sentinellymphknotens, in der Abwesenheit einer pT-Kategorie (z. B. vor neoadjuvanter Chemotherapie), wird klinisch klassifiziert, also cN1. Eine pathologische Klassifikation (pN) bei der Exzision eines Sentinellymphknotens kann nur beim Vorliegen einer pT-Kategorie verwendet werden.

M-Fernmetastasen

Tabelle 35: M-Kategorien

M-Status	Definition
M0	**Keine Fernmetastasen**
M1	**Fernmetastasen**

pTNM: Pathologische Klassifikation

pT-Primärtumor

Die pathologische Klassifikation erfordert die Untersuchung des Primärtumors ohne makroskopisch erkennbaren Tumor an den Resektionsrändern. Ein Fall kann nach pT klassifiziert werden, wenn an den Resektionsrändern nur histologisch Tumor nachgewiesen wird.

Die pT-Kategorien entsprechen den T-Kategorien. Bei der pT-Klassifikation wird zur Bestimmung der Tumorgröße nur die invasive Komponente gemessen.

pN-Regionäre Lymphknoten

Die pN-Klassifikation erfordert die Resektion und Untersuchung zumindest der unteren axillären Lymphknoten (Level I). Hierbei werden üblicherweise 6 oder mehr Lymphknoten histologisch untersucht.

Wenn die untersuchten Lymphknoten tumorfrei sind, aber die Zahl der üblicherweise untersuchten Lymphknoten nicht erreicht wird, soll pN0 klassifiziert werden und in Klammern die Zahl der untersuchten Lymphknoten hinzugefügt werden

Anmerkung:

Fälle mit isolierten Tumorzellen (ITC) in regionären Lymphknoten werden als pN0 klassifiziert. Isolierte Tumorzellen sind definiert als einzelne Tumorzellen oder kleine Cluster von Zellen, die nicht größer als 0,2 mm in der größten Ausdehnung sind und die üblicherweise durch immunhistochemische oder molekulare Methoden entdeckt und manchmal in der HE-Färbung verifiziert werden können. Als zusätzliches Kriterium wurde vorgeschlagen, ein Cluster von weniger als 200 Zellen (in einem histologischen Schnitt) einzuschließen. Lymphknoten, die nur isolierte Tumorzellen enthalten, werden nicht bei der Zählung von Lymphknotenmetastasen berücksichtigt. Sie sollten aber in die Zählung der gesamt untersuchten Lymphknoten mit einbezogen werden.

Tabelle 36: 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**

pN-Status	Definition
pN2a	Metastasen in 4–9 axillären Lymphknoten, darunter mindestens eine > 2 mm
pN2b	Metastasen in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN3	**Metastasen wie nachfolgend beschrieben:**
pN3a	Metastase(n) in ≥10 ipsilateralen axillären Lymphknoten (wenigstens eine > 2 mm) *oder* in ipsilateralen infraklaviculären Lymphknoten
pN3b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase *oder* Lymphknotenmetastasen in mehr als 3 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch Untersuchung des/der Sentinellymphknoten(s), aber nicht klinisch erkennbar
pN3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

ypT nach Behandlung (neu ergänzter Abschnitt in 9. Auflage [571]

Die y-pathologische (yp) Klassifizierung nach der Behandlung sollte auf den Informationen zum y-klinischen Stadium basieren, ergänzt und/oder modifiziert durch operative Befunde und die pathologische Beurteilung des Resektionspräparats.

Die Kategorien ypT und ypN entsprechen den Kategorien pT und pN. Die Kategorie ypT muss auf dem größten zusammenhängenden Herd des verbleibenden invasiven Krebses basieren (falls vorhanden und ohne behandlungsbedingte Fibrose). Mehrere Herde von verbleibendem Krebs sollten entsprechend mit dem Suffix „m“ klassifiziert werden. Es wird empfohlen, zusätzliche Informationen in den pathologischen Befund aufzunehmen, um das Ausmaß der Restkrankheit nach der „Residual Cancer Burden Method“ abzuschätzen [1907] (Anmerkung der Autoren des Supplements: siehe hierzu Kommentar in Abschnitt 10.2.5).

ypN nach Behandlung

Der Zusatz „sn“ wird nur dann verwendet, wenn eine Sentinellymphknoten-Untersuchung nach der Behandlung vorgenommen wurde. Wenn kein Zusatz angegeben ist, ist davon auszugehen, dass die Untersuchung der axillären Lymphknoten an durch Dissektion entfernten Lymphknoten vorgenommen wurde.

Der Zusatz „X“ wird dann verwendet (ypNX) wenn nach der Behandlung keine Untersuchung des Sentinellymphknotens oder eines Axilladissektates erfolgte.

pM-Fernmetastasen

pM1 Fernmetastasen mikroskopisch bestätigt

Anmerkung:

pM0 und pMX sind keine anwendbaren Kategorien. Die Kategorie pM1 kann in gleicher Weise wie M1 weiter spezifiziert werden (z. B. pM1(PUL) für mikroskopisch nachgewiesene Lungenmetastase).

Stadiengruppierung – Mammatumoren

Tabelle 37: Stadieneinteilung

Stadium	T-Kategorien	N-Kategorien	M-Kategorien
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1*	N0	M0
Stadium IB	T0, T1*	N1mi	M0
Stadium IIA	T0, T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0, T1*, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIC	Alle T	N3	M0
Stadium IV	Alle T	Alle N	M1

* (schließt T1 mi ein)

Anmerkung:

Die aktuelle Auflage der AJCC Cancer Staging Manuals (8th ed.) enthält neben der anatomischen Stadieneinteilung zusätzlich eine prognostische Gruppeneinteilung für Tumoren der Mamma [1913].

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 ☐
US-Befund ☐
MR-Befund ☐
Mikrokalk ☐
Architekturstörung ☐
Asymmetrie ☐

Hautveränderungen

Hautrötung ☐
Orangenhaut ☐
Hauteinziehung ☐
M. Paget ☐

Klinische Diagnose

Voroperationen/Vorbefunde? ○ nein ○ ja

Mehrere Herde? wenn ja, wieviele:

Bei Tumordiagnose

klin.TNM

Tumorgröße cm

Residualtumor? ◉ nein ○ ja

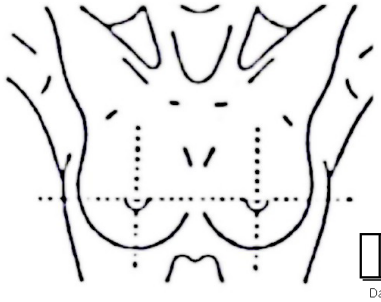
wenn ja, wo:

Neoadjuvante Chemotherapie? ◉ 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

Zuschnittbogen Mammaresektat

rechts ☐ links ☐ Fadenmarkiert ☐ Tuschemarkiert ☐

Maße (m-l/c-c/v-d): _____ / _____ / _____cm Gewicht: _____g

Lamellierung von: _____ nach: _____ Fotodok. ◯ Radiographie ◯

Anzahl der Lamellen:

Tumorgröße in cm:

D1	D2	D3

Hautspindel: ☐ x cm

Mamille in Lam.: ☐

Clip-/Drahtmarkierungen: ☐

(Lam.)

in mm	Makro	Mikro	DCIS
RR mam-nah			
RR mam-fern			
RR medial			
RR lateral			
RR cranial			
RR caudal			
RR ventral			
RR dorsal			

Bemerkungen:

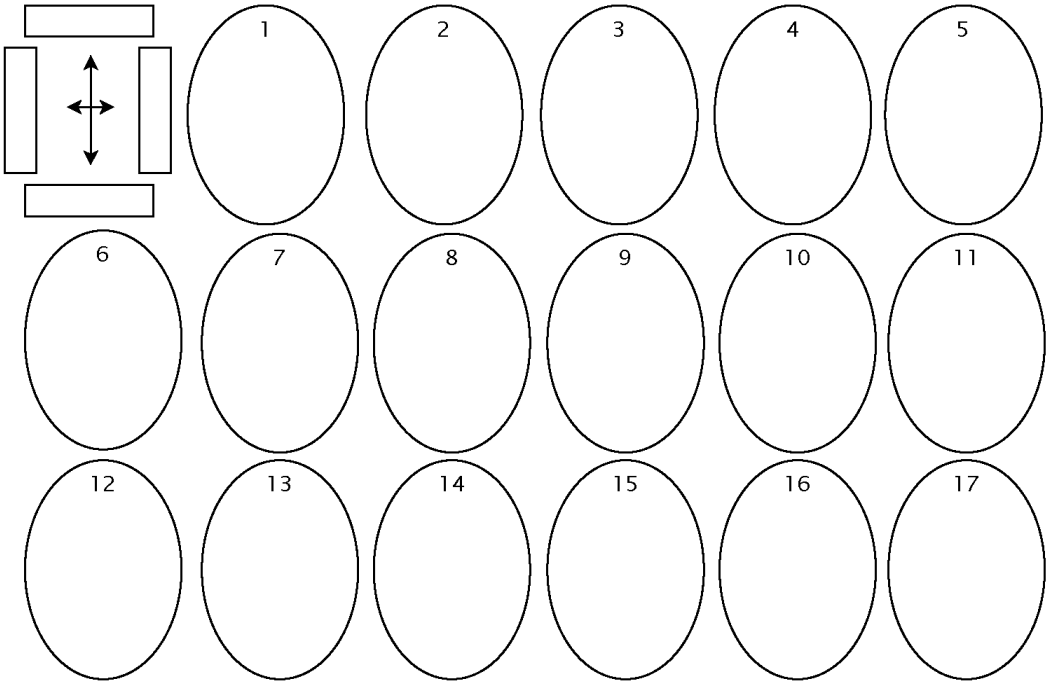


Abbildung 8: Skizzierung der Gewebeentnahmen

10.4 Übersicht der Änderungen von Version 4.4 zur Version 5.0

10.4.1 Änderungen der Struktur

Tabelle 38: 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 rezidivierte 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 39: 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 40: Änderungen Kapitel 4 - Lokoregional begrenzte Primärerkrankung

Modul-Nr.: Titel	Neu	Aktualisiert
4.1 Diagnostik bei der Abklärung auffälliger Befunde sowie präthe-rapeutische Ausbreitungsdiagnostik bei gesichertem Mammakarzi-nom 4.14 Vorgehen bei pathologischer Sekretion	X	x
4.2 Ductales Carcinoma in Situ (DCIS)	X	x

Modul-Nr.: Titel	Neu	Aktualisiert
4.2.5 Active surveillance 4.2.6 Nachsorge beim DCIS		
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 41: Änderungen Kapitel 5 - Das rezidivierte 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 42: 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 43: 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 44: 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	modifiziert 2025

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.	
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 brustkrebsspezifischen 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	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.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Berücksichtigung der Präferenzen und der Einwände der Frau erfolgen	Bei brustgesunden asymptomatischen Frauen vor dem Alter von 40 Jahren mit niedrigem bis moderatem Brustkrebsrisiko soll keine mammographische Früherkennung erfolgen.	
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.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	3.24	neu 2025
	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.	
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	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.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
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.	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.	
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	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	· 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.	
	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	Die Beratung soll eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglichen. Diese setzt eine umfassende und verständliche Information	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
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.	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.	
3.42	3.30	modifiziert 2025
Der Kontakt zur Krebsselbsthilfe sollte gesunden sowie erkrankten Frauen und Männern mit erhöhten Risiken angeboten werden, um ihrem Wunsch nach weiteren Informationen nachzukommen und sie in ihrem Recht auf Selbstbestimmung zu bestärken.	Der Kontakt zur Krebsselbsthilfe sollte gesunden sowie erkrankten Frauen und Männern mit erhöhten Risiken angeboten werden, um ihrem Wunsch nach weiteren Informationen nachzukommen und sie in ihrem Recht auf Selbstbestimmung zu bestärken.	
	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).	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	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	modifiziert 2025
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)	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	· 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	
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	Bei Patientinnen mit einer konstitutionellen wahrscheinlich pathogenen / pathogenen Variante (PV) im *BRCA1*- oder *BRCA2-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 Jahren erfolgen. Eine zusätzliche, alle zwei Jahre erfolgende Mammographie ab dem 40.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
erhobenen, transparenten Qualitätssicherung und entsprechenden Evaluation erfolgen.	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 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 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 medikamentöse Therapie des *BRCA*-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 *BRCA1* und *BRCA2* 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	**Risiko-reduzierende Operation bei gesunden Trägerinnen wahrscheinlich pathogener / pathogener konstitutioneller Varianten (PV) in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* (Klasse 4/5): prophylaktische bilaterale Mastektomie.**	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
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 potentielle Vor- und Nachteile eines solchen Eingriffs mit Berücksichtigung der möglichen Alternativen voraus.	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 PV in den Genen *BRCA1*- oder *BRCA2* 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.	
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	**Risikoreduzierende Operation bei gesunden Trägerinnen wahrscheinlich pathogener / pathogener konstitutioneller Varianten in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* (Klasse 4/5): prophylaktische bilaterale Adnexektomie.** Frauen mit einer PV in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* haben ein lebenszeitlich erhöhtes Risiko für ein Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom und/oder ein primäres Peritonealkarzinom.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
unter Berücksichtigung fehlender effektiver Früherkennungsmöglichkeiten diskutiert und empfohlen werden.	Bei gesunden Frauen mit einer PV in den Genen *BRCA1*- oder *BRCA2* 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	modifiziert 2025
Risiko-reduzierende Operation bei bereits unilateral an Brustkrebserkrankten 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 Brustkrebsspezifischen 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 *BRCA1* oder *BRCA2* (Klasse 4/5): kontralaterale prophylaktische Mastektomie und prophylaktische bilaterale Adnexektomie** Bereits an Brustkrebs erkrankte Frauen mit einer PV in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* 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 *BRCA1* oder *BRCA2* 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.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	Bei Patientinnen mit einer PV in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* führt die prophylaktische Adnexektomie zu einer Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität und zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens.	
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 prophylaktischen oder sekundär prophylaktischen kontralateralen Mastektomie nicht nachgewiesen.	**Risiko-reduzierende Operation bei Risikopersonen ohne nachgewiesene wahrscheinlich pathogene / pathogene Variante (PV) (Klasse 4/5) in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2*** Bei Frauen ohne nachgewiesene einer PV in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* 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	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	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Patientinnen, die Integration von Sozialdienst, Psychoonkologie, Rehabilitation, Physiotherapie, Palliativmedizin und der Selbsthilfe in die Betreuungskonzepte.	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.	
	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	Als Basisuntersuchungen gelten:	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Basisuntersuchungen durchgeführt oder komplettiert werden: Anamnese und klinische Brustuntersuchung: Inspektion, Palpation von Brust und Lymphabflussgebieten Mammographie Ultraschall	· 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	modifiziert 2025
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.	
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	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	· eine Sonographie beider Axillae erfolgen. · Bei auffälligem Axillabefund soll, wenn technisch möglich, eine stanzbioptische 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.	
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	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	erwarten ist, z.B. invasiv-lobuläres Mammakarzinom, V.a. Multifokalität/-zentrizität, sehr dichtes Drüsengewebe etc. Die Indikation hierzu sollte in einer multidisziplinären Konferenz gestellt werden.	
	4.13	neu 2025
	Bei Multifokalität/-zentrizität und geplanter **brusterhaltender** Operation sollte ein Kontrastmittel-MRT erfolgen.	
4.13	4.14	modifiziert 2025
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.	
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	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.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Maßnahmen sicherstellen, dass die Lokalisation des Befundes wiederzufinden ist (z.B. durch Marker).	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	modifiziert 2025
Zur mammographischen oder MRT-gesteuerten Gewebegewinnung sollte die Vakuumbiopsie eingesetzt werden.	Zur röntgen- oder MRT-gesteuerten Gewebegewinnung sollte die Vakuumbiopsie eingesetzt werden.	
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	Bei Vakuumbiopsien (Röntgen-, Ultraschall- und MRT-gestützt) ist eine repräsentative und diagnostisch ausreichende Probenmenge	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
anzustreben. Dies ist mittels Präparateradiographie (nur bei Mikrokalk) und Kontrollaufnahmen zu dokumentieren.	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.	
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 sondengestützen 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 Gewebsmaterial an den Pathologen gesandt werden.	
	4.27	neu 2025

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	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 minimalivasiver Intervention erfolgen. Sollte trotz negativer Bildgebung der klinische Verdacht auf ein Malignom weiter bestehen, dann soll eine Duktektomie erfolgen.	
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 Tumorbiologie (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 Tumorbiologie (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.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	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.	
	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	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	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	modifiziert 2025
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.	
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

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
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	modifiziert 2025
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	
4.51	4.56	modifiziert 2025

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
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	modifiziert 2025
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.	
4.53	4.60	modifiziert 2025
Bei Patientinnen mit pT1-pT2/cN0-Tumoren, die eine brusterhaltende Operation mit anschließender perkutaner Bestrahlung über tangentiale Gegenfelder (Tangentialbestrahlung) erhalten und einen oder zwei positive Sentinel-Lymphknoten aufweisen, sollte auf eine Axilladissektion verzichtet werden.	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 Axilladissektion verzichtet werden.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
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 Axilladissektion 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 Axilladissektion 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.	
4.57	4.63	modifiziert 2025
Bei Patientinnen, die eine primär systemische Therapie (PST) erhalten und prätherapeutisch einen stanzbioptisch positiven (cN1) und nach der PST einen klinisch negativen Nodalstatus aufweisen (ycN0), sollte eine Axilladissektion erfolgen.	Bei Patientinnen, die eine primär systemische Therapie (PST) erhalten und prätherapeutisch einen stanzbioptisch positiven Nodalstatus und nach der PST einen klinisch negativen Nodalstatus aufweisen (ycN0), soll entweder eine 'Targeted axillary dissection' (TAD) oder eine Axilladissektion 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	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	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) · 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	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	· 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 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.	
4.66	4.72	modifiziert 2025
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.	
4.67	4.73	modifiziert 2025

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
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.	
	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.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
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	modifiziert 2025
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.	
4.71	4.79	modifiziert 2025

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Zur Einschätzung des Erkrankungsverlaufs (Prognose) soll der histologischer 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 histologisches 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	modifiziert 2025
	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.	
4.74	4.83	modifiziert 2025

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
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 >/= 25% kann von einem erhöhten Risiko ausgegangen werden.	Ki67 ist ein kontinuierlicher Marker der Proliferationsaktivität. Bei einer Ki67-Positivität ≥ 25% kann von einem erhöhten Rezidivrisiko ausgegangen werden. Bei einem Ki67 ≤ 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 Multigentests besteht jedoch weiterer Forschungsbedarf, da die Studienlage und die Nachbeobachtungszeiten in den vorliegenden Studien noch nicht ausreichend sind.	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.	
4.80	4.88	modifiziert 2025

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
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	modifiziert 2025
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.	
4.81	4.91	modifiziert 2025

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
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 · HER2-Status · Ki67 **Klinische Parameter*	
	4.93	neu 2025

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	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.	
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.	
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.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	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
	Wenn bereits präoperativ aufgrund der vorliegenden Informationen eine gesicherte Boost-Indikation besteht, kann eine intraoperative Boost-Bestrahlung erfolgen.	
	4.101	neu 2025

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	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, Tumorgröße < 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 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

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	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.	
4.93	4.112	modifiziert 2025

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
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, nichtdissezierte 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	modifiziert 2025

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	
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	modifiziert 2025

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.	
4.91	4.120	modifiziert 2025
Sofern bei Patientinnen mit mehr als 1-2 befallenen Sentinellymphknoten keine Axilladissektion erfolgt ist, sollte eine Bestrahlung der Axillla 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

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Eine adjuvante endokrine Therapie kann unabhängig von der Radiotherapie eingeleitet werden. (1a) Eine Therapie mit Trastuzumab kann während einer Strahlentherapie fortgeführt werden. Bei einer simultanen A.-mammaria-Lymphknoten-Bestrahlung soll das Vorgehen interdisziplinär festgelegt werden. (4)	Eine adjuvante endokrine Therapie kann unabhängig von der Radiotherapie eingeleitet werden.	
	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

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	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.	
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

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
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
	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 ≤ 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.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	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 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 Tumorgröße >/= 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 ≥ 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 ≥3 nach neoadjuvanter Chemotherapie) und einer	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	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). Der Vorteil auf das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben ist nicht abschließend geklärt. Die Toxizität ist höher.	Bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) im Stadium II-III sollten Platinsalze zusätzlich zu einer Kombinationschemotherapie unabhängig vom BRCA-Status eingesetzt werden.	
	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

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	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
	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 *BRCA-1* oder *BRCA-2* 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	Patientinnen mit HER2-positiven Mammakarzinomen (immunhistochemisch Score 3+ oder Score 2+ und ISH-positiv) mit einem	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Anthrazyklin gefolgt von einem Taxan in Kombination mit Trastuzumab erhalten. Trastuzumab soll über eine Gesamtdauer von einem Jahr verabreicht werden.	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.	
4.132	4.160	modifiziert 2025
Patientinnen mit klinischer Tumorgrösse 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 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.	
	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.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	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.	
	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.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	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-positiv) im Stadium II bis III kann nach adjuvanter anti-HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab allein eine erweiterte (post-neo-) 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.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
4.135	4.168	modifiziert 2025
Patientinnen mit einem erhöhten anamnese- oder Krebstherapie-basierten 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 Krebstherapie-basierten 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	modifiziert 2025
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.	
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

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
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.	
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

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Eine adjuvante Bisphosphonattherapie verlängert das knochenmetastasenfreie Überleben bei postmenopausalen Patientinnen unter Aromatase Inhibitor Therapie sowie bei prämenopausalen Patientinnen unter Ovarsupression (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 .	
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

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
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. Bei einem lokal-fortgeschritten und inoperablem HER2-negativen Rezidiv sollte zudem die diagnostische *BRCA*-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.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
5.18	5.17	modifiziert 2025
Bei inoperablem Lokalrezidiv kann eine palliative Radiotherapie, ggf. in Kombination mit einer medikamentösen Tumortherapie, 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 Hirnmetastasen, die Kombination Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin eingesetzt werden	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.	
	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	Ist bei Patientinnen mit asymptomatischen HER2-positiven Hirnmetastasen, nach interdisziplinärer Diskussion unter	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Berücksichtigung der Patientinnenpräferenz, eine Systemtherapie geplant, sollte eine Dreierkombination Tucatinib + Capecitabin + Trastuzumab angeboten werden.	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.	
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	Die Kombinationstherapie eines Aromatasehemmers oder Fulvestrant mit CDK 4/6-Inhibitoren soll als Erstlinientherapie oder	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
durchgeführt werden, sofern diese Substanzgruppe noch nicht eingesetzt wurde.	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
	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 ESR1Mutation nach mindestens zwei endokrinen	Postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem / HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom und einer aktivierenden ESR1-Mutation nach mindestens einer	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6Inhibitors sollten mit Elacestrant behandelt werden	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 PIK3KA/AKT1/PTEN-Alteration), Alpelisib (bei Nachweis einer entsprechenden PI3KA Mutation) 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	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	
	5.42	neu 2025
	Patientinnen mit HR-positivem / HER2-low fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die eine Chemotherapie in der	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	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 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	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	fortgeschrittenen Stadium erhalten haben, kann eine Therapie mit Datopotamab Deruxtecan angeboten werden.	
	5.46	neu 2025
	HER2-negative Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit *BRCA1/2*-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 Pembrolizumb + Taxanmonotherepie bei CPS ≥ 10 oder alternativ mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel bei IC ≥ 1 als Erstlinientherapie behandelt werden.	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 ≥ 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	Patientinnen mit triple-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit zwei oder mehr systemische Therapien, darunter mindestens 1 gegen die	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
fortgeschrittene Erkrankung sollten mit Sacituzumab Govitecan behandelt werden.	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), · Zustand nach operativer Stabilisierung, · drohende oder bestehende neurologische Symptomatik (z. B. Rückenmarkskompression).	
	5.56	modifiziert 2025

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	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.	
5.50	5.57	modifiziert 2025
Singuläre oder solitäre Hirnmetastasen sollten reseziert werden oder mittels stereotaktischer Radiotherapie behandelt werden. Entscheidungskriterien bei der Wahl das Therapieverfahrens sind Tumorgröße, Metastasenlokalisation, Symptomatik, das Vorliegen einer Mittellinienverlagerung sowie die Gesamtprognose. Anschließend sollte eine lokal fraktionierte Bestrahlung oder Radiochirurgie des Tumorbetts erfolgen.	Singuläre Hirnmetastasen sollten reseziert werden oder mittels stereotaktischer Radiotherapie behandelt werden. Entscheidungskriterien bei der Wahl das Therapieverfahrens sind Tumorgröße, Metastasenlokalisation, Symptomatik, das Vorliegen einer Mittellinienverlagerung sowie die Gesamtprognose.	
	5.58	neu 2025

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	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
	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

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	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, stereotaktische Radiotherapie) indiziert sein, Voraussetzungen dafür sind: keine disseminierten Metastasen, kontrollierte extrapulmonale Metastasierung.	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.	
5.59	5.68	modifiziert 2025

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
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 Querschnittleitlinie „**“ AWMF-Registernummer: 032-054OL aktuelle Version** behandelt werden. Die folgenden Themenbereiche zur supportiven Therapie sind relevant: · Tumortherapie-induzierte Anämie · Antiemese · Granulopoetische Wachstumsfaktoren · Hauttoxizitäten · Schleimhauttoxizität · Tumortherapie-induzierte Diarrhoe · Periphere Neurotoxizität (PNP) · Ossäre Komplikationen · Paravasate	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	· 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	modifiziert 2025
Bei Patientinnen und Patienten mit DCIS und IDC kann zur Beurteilung der ipsilateralen Mamma bzw. Thoraxwand und der Axilla	Bei Patientinnen und Patienten mit Zustand nach Mammakarzinom kann zur Beurteilung der Axilla eine ergänzende Sonographie durchgeführt werden.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
eine ergänzende Sonographie zur Mammographie durchgeführt werden.		
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 therapieassozierte Nebenwirkungen und Langzeitfolgen bei Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs, deren Prävention, Diagnostik sowie Behandlungsoptionen sollen gemäß der AWMF-Registernummer: 032-054OL behandelt werden.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	Hierzu zählen: · Diarrhoe · Neutropenie · Anämie · Klimakterisches Syndrom (Vasomotorische Symptome, vulvovaginale Symptome) · Schmerzen (Arthragien) · Thromboembolische Ereignisse · Fatique · Insomnie (Schlafstörungen) · Neurotoxizität · Kardiotoxizität · Leukämie · Störung der Sexualität · Lebensqualitätseinschränkungen	
6.44	6.23	modifiziert 2025
Die Nachsorgeuntersuchungen sollten in den ersten 3 Jahren nach der lokalen Primärtherapie vierteljährlich, im 4. und 5. Jahr	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	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
halbjährlich und ab dem 6. Jahr jährlich erfolgen. Jährliche Früherkennungsuntersuchungen sind miteinzuschließen.	invasivem Mammakarzinom halbjährlich, im 4. und 5. Jahr halbjährlich und ab dem 6. Jahr jährlich erfolgen. Jährliche gynäkologische Früherkennungsuntersuchungen sind miteinzuschließen.	
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	modifiziert 2025
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	**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	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
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	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	
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 Komplemtären 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	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, 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	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
Tumortherapie 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) Hepatoxizität 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)	unter der Tumortherapie 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	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	· 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	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	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	modifiziert 2025
Nach einer Mammakarzinomerkrankung kann mithilfe reproduktionsmedizinischer Verfahren eine Schwangerschaft angestrebt werden.	Reproduktionsmedizinische Verfahren können nach einer Mammakarzinomerkrankung zum Erreichen einer Schwangerschaft eingesetzt werden.	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
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 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.	
7.7	7.11	modifiziert 2025
Die Behandlung (Systemtherapie, Operation, RT) des Mammakarzinoms (von schwangeren Patientinnen) in der Schwangerschaft soll so nah wie möglich an der Standardbehandlung junger, nicht-schwangerer Patientinnen mit Mammakarzinomen ausgerichtet sein.	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.	
7.8	7.12	modifiziert 2025

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
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	modifiziert 2025
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	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	Diagnose und Behandlung des männlichen Mammakarzinoms gefördert werden. Ärzteblatt und Landesärzteblätter-Artikel anstreben, Information der BerufsverbändeGesundheitsinformation für Männer (klug entscheiden,)	
9.2	7.31	modifiziert 2025
Die Basisdiagnostik soll bei Verdacht auf einen malignen Befund durch Anamnese, klinische Untersuchung, Mammographie sowie Ultraschalldiagnostik 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 Ultraschalldiagnostik 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	modifiziert 2025
Die Operation hat die vollständige Tumorentfernung zum Ziel. Sie kann sowohl als lokale Tumorentfernung als auch als Mastektomie	Die Operation hat die vollständige Tumorentfernung zum Ziel. Sie kann sowohl als lokale Tumorentfernung als auch als Mastektomie	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
durchgeführt werden. Bei Brusterhaltung soll der Patient präoperativ darauf hingewiesen werden, dass eine Strahlentherapie der Brust notwendig ist.	mit und ohne Erhalt der Brustwarze und Warzenhof durchgeführt werden.	
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 (≥ 2cm), bei axillärem Lymphkotenbefall und bei negativem Hormonrezeptor soll eine adjuvante Radiotherapie der Brustwand und ggf. der Lymphabflusswege (Indikation wie bei der Frau) unabhängig vom Operationsverfahren erfolgen.	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	modifiziert 2025

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.	
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	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	erhöhten 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 (*aesthetic flat closure*) 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 (a*esthetic flat closure*) 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	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
	bevorzugt 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 Mammakarzion 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	modifiziert 2025

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.	
3.7	7.62	modifiziert 2025
Borderline Phylloidestumore sollten operativ mit histopathologisch freiem Rand (R0 = no ink on tumor) und maligne Phylloidestumoren sollten mit einem minimalen histpathologischen Sicherheitsabstand von > 2mm entfernt werden.	Borderline Phylloidestumore sollten operativ mit histopathologisch freiem Rand (R0 = no ink on tumor) und maligne Phylloidestumore sollten mit einem minimalen histopathologischen Sicherheitsabstand von ≥ 2mm entfernt werden.	
4.91	7.63	modifiziert 2025
Beim malignen Phylloidestumor sollte eine adjuvante Strahlentherapie zur Senkung der Lokalrezdivrate, vor allem in Fällen mit Hochrisikocharakteristiska (z.B. Tumorgröße >5 cm) durchgeführt werden	Beim malignen Phylloidestumor sollte eine adjuvante Strahlentherapie zur Senkung der Lokalrezidivrate vor allem in Fällen mit Hochrisikocharakteristika (z.B. Tumorgröße >5 cm, R1 etc.) durchgeführt werden.	
	7.64	neu 2025
	Bei Patientinnen mit malignem Phylloidestumoren sind die Effekte der adjuvanten Chemotherapie unklar.	
4.124	7.65	modifiziert 2025

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.	
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 weiter 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	

Version 4.4	Version 5.0	Änderung
strahlentherapieinduzierten Angiosarkomen nach einem Mammakarzinom durchgeführt werden.	größeren postradiogenen Angiosarkomen nach einem Mammakarzinom durchgeführt werden.	
	7.69	neu 2025
	Bei Patientinnen mit Brustimplantat-assoziiertem anaplastischem großzelligem Lymphom (BIA-ALCL) sollte die Behandlung multidisziplinär besprochen und geplant werden.	
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); dDFS: Fernmetastasenfreie Überlebenszeit (distant Disease-Free Survival) iDFS: invasive krankheitsfreie Überlebenszeit (Invasive Disease-Free Survival)		

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen 14

Tabelle 2: Arbeitsgruppe 18

Tabelle 3: Abkürzungen 27

Tabelle 4: Übersicht der verwendeten Evidenzgraduierungsysteme (Oxford 2011 und GRADE) 36

Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung 37

Tabelle 6: Konsensusstärke 37

Tabelle 7: 5-stufiges Klassifizierungssystem genetischer Sequenzvarianten für monogene Erkrankungen (nach ACMG / AMP-Richtlinien) 66

Tabelle 8: Algorithmus für die Indikation der Strahlentherapie nach neoadjuvanter Therapie 157

Tabelle 9: Nachsorge bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten mit invasivem und nicht invasivem Mammakarzinom 276

Tabelle 10: Qualitätsindikatoren 336

Tabelle 11: Allgemeines (Kapitel 3.1) 346

Tabelle 12: Brustkrebsfrüherkennung (Kapitel 3.2) 346

Tabelle 13: Diagnostik bei der Abklärung auffälliger Befunde sowie prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik bei gesichertem Mammakarzinom (Kapitel 4.1) 349

Tabelle 14: Operative Therapie des invasiven Karzinoms (Kapitel 4.4.) 350

Tabelle 15: Pathologie (Kapitel 4.5) 350

Tabelle 16: Pathologie (Kapitel 4.5) Teil 2 351

Tabelle 17: Adjuvante Strahlentherapie (Kapitel 4.6) 351

Tabelle 18: Systemische Therapie metastasiertes Mammakarzinom (Kapitel 5.1) 352

Tabelle 19: Spezifische Metastasenlokalisation (Kapitel 5.4.9) 352

Tabelle 20: Nachsorge (Kapitel 6.3) 353

Tabelle 21: Metaplastisches Mammakarzinom (Kapitel 7.6.1) 353

Tabelle 22: Borderline und maligner Phylloidestumor (Kapitel 7.6.2) 354

Tabelle 23: Angiosarkom (Kapitel 7.6.3) 355

Tabelle 24: Brustrekonstruktion (Kapitel 11) 356

Tabelle 25: Die aktuelle WHO-Klassifikation der invasiven Karzinome (5. Auflage) 368

Tabelle 26: Die aktuelle WHO-Klassifikation wichtiger fibroepithelialer, primär mesenchymaler sowie hämatologischer Neoplasien der Mamma 370

Tabelle 27: Kriterien des Kerngradings ... 371

Tabelle 28: Kriterien des histologischen Gradings entsprechend dem Nottingham-System ... 372

Tabelle 29: Score-Werte für die Mitosezahl in Abhängigkeit von dem Gesichtsfelddurchmesser ... 373

Tabelle 30: Beschreibung und Bewertung der HER2-Diagnostik einschließlich HER2 low und HER2 ultralow ... 379

Tabelle 31: B-Klassifikation für Stanz- und Vakuumbiopsien ... 380

Tabelle 32: CPS+EG-Score ... 386

Tabelle 33: T-Primärtumor ... 387

Tabelle 34: N-Kategorien ... 388

Tabelle 35: M-Kategorien ... 389

Tabelle 36: pN-Kategorien ... 390

Tabelle 37: Stadieneinteilung ... 392

Tabelle 38: Übersicht der Änderungen ... 396

Tabelle 39: Änderungen Kapitel 3 - Allgemeines ... 396

Tabelle 40: Änderungen Kapitel 4 - Lokoregional begrenzte Primärerkrankung ... 396

Tabelle 41: Änderungen Kapitel 5 - Das rezidivierte oder metastasierte Mammakarzinom ... 397

Tabelle 42: Änderungen Kapitel 6 - Behandlung, Betreuung und Begleitung ... 398

Tabelle 43: Änderungen Kapitel 7 - Spezielle Situationen beim Mammakarzinom ... 398

Tabelle 44: Änderungen von Empfehlungen und Statements von Version 4.4 zu Version 5.0 ... 399

12 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapierelevante Scores 130

Abbildung 2: Brustkrebs-Früherkennung bei asymptomatischen Frauen 358

Abbildung 3: Algorithmus bei Symptomen und Befunden (Frau und Mann) 359

Abbildung 4: DCIS 360

Abbildung 5: Algorithmus zur Auswertung der Immunhistochemie (IHC) entsprechend ASCO/CAP-Empfehlungen 377

Abbildung 6: Algorithmus zur Auswertung der ISH mit dual markierten Sonden bei IHC Score 2+ 378

Abbildung 7: Begleitschein zur Einsendung 394

Abbildung 8: Skizzierung der Gewebeentnahmen 395

13 Literaturverzeichnis

1. Sørensen, K, Van den Broucke, S, Fullam, J, Doyle, G, Pelikan, J, Slonska, Z, et.al. Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models., BMC Public Health, 2012. 12 (): p. 80., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22276600/
2. Sieber, W. J., Kaplan, R. M., Informed adherence: the need for shared medical decision making, Control Clin Trials, 2000. 21(5 Suppl): p. 233s-40s., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11018581
3. Weinstein, James N, Editorial: The missing piece: Embracing shared decision making to reform health careLWW, 2000.
4. Wright, E. B., Holcombe, C., Salmon, P., Doctors' communication of trust, care, and respect in breast cancer: qualitative study, Bmj, 2004. 328(7444): p. 864., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15054034
5. Gysels, M., Higginson, I. J., Interactive technologies and videotapes for patient education in cancer care: systematic review and meta-analysis of randomised trials, Support Care Cancer, 2007. 15(1): p. 7-20., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17024500
6. Wofford, J. L., Smith, E. D., Miller, D. P., The multimedia computer for office-based patient education: a systematic review, Patient Educ Couns, 2005. 59(2): p. 148-57., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16257619
7. Beauchamp, Tom L, Childress, James F, Principles of biomedical ethicsOxford University Press, USA, 2001.
8. Zheng, H, Yang, L, Hu, J, Yang, Y, Frequency and Influencing Factors of Shared Decision Making Among Breast Cancer Patients Receiving Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis., Clin Breast Cancer, 2023. 23 (1)(1): p. e20-e31., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36357267/
9. Katz, S. J., Lantz, P. M., Janz, N. K., Fagerlin, A., Schwartz, K., Liu, L., et.al. Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer, J Clin Oncol, 2005. 23(24): p. 5526-33., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16110013
10. Wagner, Katja, Koller, M, Keil, Astrid, Trott, Diana, Engenhart-Cabillic, Rita, Pfab, R, et.al. Strahlentherapie bei chirurgischen und nichtchirurgischen Patienten Therapieerwartungen, Lebensqualität und Arzteinschätzungen, Der Chirurg, 1998. 69(3): p. 252-258., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9576035/
11. Weis, J., Giesler, J. M., Subjective dimensions of patient competence: relationships with selected healthcare usage behaviors and general features of self-rated competence, Patient Educ Couns, 2008. 73(3): p. 511-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18952394
12. Albert, U-S, Koller, M, Wagner, U, Schulz, K-D, Survival chances and psychological aspects of quality of life in patients with localized early stage breast cancer, Inflammation Research, 2004. 53: p. S136-S141., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15338065
13. Wildiers, H., Heeren, P., Puts, M., Topinkova, E., Janssen-Heijnen, M. L., Extermann, M., et.al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer, J Clin Oncol, 2014. 32(24): p. 2595-603., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071125
14. Chouliara, Z., Kearney, N., Stott, D., Molassiotis, A., Miller, M., Perceptions of older people with cancer of information, decision making and treatment: a systematic review of selected literature, Ann Oncol, 2004. 15(11): p. 1596-602., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520059

15. Hagerty, R. G., Butow, P. N., Ellis, P. M., Dimitry, S., Tattersall, M. H., Communicating prognosis in cancer care: a systematic review of the literature, Ann Oncol, 2005. 16(7): p. 1005-53., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939716

16. Kautz-Freimuth, S, Redaèlli, M, Shukri, A, Kentenich, H, Simic, D, Mildenberger, 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/

17. Gilligan, T, Coyle, N, Frankel, RM, Berry, DL, Bohlke, K, Epstein, RM, et.al. Patient-Clinician Communication: American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline., J Clin Oncol, 2017. 35 (31)(31): p. 3618-3632., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28892432/

18. Nicholas Zdenkowski, , Butow, P, Tesson, S, Boyle, F, A systematic review of decision aids for patients making a decision about treatment for early breast cancer., Breast, 2016. 26 (): p. 31-45., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27017240/

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), HTA-Bericht Behandlungsgespräche: Führt eine gemeinsame Entscheidungsfindung von Arzt und Patient bei der Therapiewahl zu besseren Ergebnissen? Projekt: HT22-01, 06.09.2023., https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_100418.html

20. 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/

21. 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

22. 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/

23. 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/

24. Horn, A, Jírů-Hillmann, S, Widmann, J, Montellano, FA, Salmen, J, Pryss, R, et.al. Systematic review on the effectiveness of mobile health applications on mental health of breast cancer survivors., J Cancer Surviv, 2023. (): , https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37906420/

25. Stock, S, Isselhard, A, Jünger, S, Peters, S, Schneider, G, Haarig, F, et.al. [DNVF Memorandum Health Literacy (Part 2) - Operationalisation and Measuring of Health Literacy from a Health Services Research Perspective]., Gesundheitswesen, 2022. 84 (4)(4): p. e26-e41., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35472769/

26. RKI, Brustdrüse, in in Krebs in Deutschland, 2023. p. 78 - 81., https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2023/kid_2023_c50_brust.pdf?__blob=publicationFile

27. (ECIBC), European Commission Initiative on Breast Cancer, Evidencereport update, 2016., http://ecibc.jrc.ec.europa.eu/recommendations/list/3

28. Organization, World Health, WHO position paper on mammography screeningWorld Health Organization, 2014., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25642524/

29. 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/

30. (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

31. 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

32. 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&usertype=60&updatef2=0.%20Download%2001.10.2024

33. Lauby-Secretan, B., Scoccianti, C., Loomis, D., Benbrahim-Tallaa, L., Bouvard, V., Bianchini, F., et.al. Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group, N Engl J Med, 2015. 372(24): p. 2353-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26039523

34. Wolf, AMD, Oeffinger, KC, Shih, TY, Walter, LC, Church, TR, Fontham, ETH, et.al. Screening for lung cancer: 2023 guideline update from the American Cancer Society., CA Cancer J Clin, 2024. 74 (1)(1): p. 50-81., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37909877/

35. 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/

36. Braun, B, Khil, L, Tio, J, Krause-Bergmann, B, Fuhs, A, Heidinger, O, et.al. Differences in Breast Cancer Characteristics by Mammography Screening Participation or Non-Participation., Dtsch Arztebl Int, 2018. 115 (31-32)(31-32): p. 520-527., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30149831/

37. Tabár, L, Dean, PB, Chen, TH, Yen, AM, Chen, SL, Fann, JC, et.al. The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening., Cancer, 2019. 125 (4)(4): p. 515-523., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30411328/

38. Trocchi, P, Kuss, O, Kääb-Sanyal, V, Heidinger, O, Stang, A, Trends in surgical treatment for breast cancer in Germany after the implementation of the mammography screening program., Eur J Epidemiol, 2019. 34 (12)(12): p. 1143-1150., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31650416/

39. Zorzi, M, Puliti, D, Vettorazzi, M, De Lisi, V, Falcini, F, Federico, M, et.al. Mastectomy rates are decreasing in the era of service screening: a population-based study in Italy (1997-2001)., Br J Cancer, 2006. 95 (9)(9): p. 1265-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17043685/

40. Jahresbericht Evaluation 2021, Deutsches Mammographie-Screening-Programm.Kooperationsgemeinschaft Mammographie, November 2023.

41. Carter, JL, Coletti, RJ, Harris, RP, Quantifying and monitoring overdiagnosis in cancer screening: a systematic review of methods., BMJ, 2015. 350 (): p. g7773., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25569206/

42. 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/

43. Myers, E. R., Moorman, P., Gierisch, J. M., Havrilesky, L. J., Grimm, L. J., Ghate, S., et.al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review, Jama, 2015. 314(15): p. 1615-34., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26501537

44. Perry, N., Broeders, M., de Wolf, C., Tornberg, S., Holland, R., von Karsa, L., European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document, Ann Oncol, 2008. 19(4): p. 614-22., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024988

45. Heywang-Köbrunner, SH, Schreer, I, Hacker, A, Noftz, MR, Katalinic, A, Conclusions for mammography screening after 25-year follow-up of the Canadian National Breast Cancer Screening Study (CNBSS)., Eur Radiol, 2016. 26 (2)(2): p. 342-50., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26017741/

46. Gemeinsamer Bundesausschuss, Krebsfrüherkennungs-Richtlinie, Richtlinie über die Früherkennung von Krebserkrankungen – KFE-RL, 2023. In Kraft getreten am: 01.07.2024:, https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3478/KFE-RL_2023-09-21_iK-2024-07-01.pdf

47. Bundesamt der Justiz, Gesetz zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung (Strahlenschutzgesetz - StrlSchG), 2024., https://www.gesetze-im-internet.de/strlschg/__84.html

48. Albert, Ute Susann, Altland, H, Duda, V, Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in DeutschlandZuckschwerdt München, 2008.

49. 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

50. Organization, World Health, WHO position paper on mammography screeningWorld Health Organization, 2014., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25642524/

51. 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

52. (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

53. 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/

54. Pace, L. E., Keating, N. L., A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions, Jama, 2014. 311(13): p. 1327-35., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24691608

55. Gemeinsamer Bundesausschuss, Mammographie-Screening -eine Entscheidungshilfe, 2023., https://www.g-ba.de/downloads/17-98-2232/2023-09-21_G-BA_Entscheidungshilfe_Mammographie_bf.pdf

56. Chen, TH, Yen, AM, Fann, JC, Gordon, P, Chen, SL, Chiu, SY, et.al. Clarifying the debate on population-based screening for breast cancer with mammography: A systematic review of randomized controlled trials on mammography with Bayesian meta-analysis and causal model., Medicine (Baltimore), 2017. 96 (3)(3): p. e5684., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28099330/

57. Duffy, SW, Tabar, L, Chen, THH, Yen, AMF, Dean, PB, Smith, RA, A plea for more careful scholarship in reviewing evidence: the case of mammographic screening., BJR Open, 2023. 5 (1)(1): p. 20230041., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37942497/

58. 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/

59. Stout, NK, Miglioretti, DL, Su, YR, Lee, CI, Abraham, L, Alagoz, O, et.al. Breast Cancer Screening Using Mammography, Digital Breast Tomosynthesis, and Magnetic Resonance Imaging by Breast Density., JAMA Intern Med, 2024. 184 (10)(10): p. 1222-1231., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39186304/

60. Hübner, J, Katalinic, A, Waldmann, A, Kraywinkel, K, Long-term Incidence and Mortality Trends for Breast Cancer in Germany., Geburtshilfe Frauenheilkd, 2020. 80 (6)(6): p. 611-618., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32565551/

61. Katalinic, A, Eisemann, N, Kraywinkel, K, Noftz, MR, Hübner, J, Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program., Int J Cancer, 2020. 147 (3)(3): p. 709-718., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31675126/

62. bfs, Brustkrebsfrüherkennung mittels Röntgenmammographie bei Frauenab 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

63. 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

64. Hölzel, D, Halfter, K, Schubert-Fritschle, G, Engel, J, Expanding mammography screening for women aged 40-80 years: evidence from a modeling approach using real-world data., Sci Rep, 2023. 13 (1)(1): p. 16229., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37758770/

65. Canelo-Aybar, Carlos, Ferreira, Diogenes S, Ballesteros, Mónica, Posso, Margarita, Montero, Nadia, Solà, Ivan, et.al. Benefits and harms of breast cancer mammography screening for women at average risk of breast cancer: A systematic review for the European Commission Initiative on Breast CancerSAGE Publications, Journal of Medical Screening, 2021. 28(4): p. 389 - 404., https://doi.org/10.1177/0969141321993866

66. 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

67. 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

68. USPSTF Bulletin, Task Force Issues Final Recommendation Statement on Screening for Breast Cancer All women should be screened every other year starting at age 40, 30.04.2024., https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/sites/default/files/file/supporting_documents/breast-cancer-screening-final-rec-bulletin.pdf

69. Miglioretti, DL, Lange, J, van den Broek, JJ, Lee, CI, van Ravesteyn, NT, Ritley, D, et.al. Radiation-Induced Breast Cancer Incidence and Mortality From Digital Mammography Screening: A Modeling Study., Ann Intern Med, 2016. 164 (4)(4): p. 205-14., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26756460/

70. 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/

71. Lee, A, Mavaddat, N, Wilcox, AN, Cunningham, AP, Carver, T, Hartley, S, et.al. BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors., Genet Med, 2019. 21 (8)(8): p. 1708-1718., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30643217/

72. 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/

73. 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/

74. 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/

75. 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/

76. 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/

77. 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/

78. 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/

79. 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/

80. 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/

81. Opitz, M, Zensen, S, Breuckmann, K, Bos, D, Forsting, M, Hoffmann, O, et.al. Breast Radiation Exposure of 3D Digital Breast Tomosynthesis Compared to Full-Field Digital Mammography in a Clinical Follow-Up Setting., Diagnostics (Basel), 2022. 12 (2)(2):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35204547/

82. Loveland, J, Mackenzie, A, Radiation doses received in the UK breast screening programmes 2019-2023., Br J Radiol, 2024. 97 (1156)(1156): p. 787-793., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38291906/

83. Canelo-Aybar, C, Carrera, L, Beltrán, J, Posso, M, Rigau, D, Lebeau, A, et.al. Digital breast tomosynthesis compared to diagnostic mammographic projections (including magnification) among women recalled at screening mammography: a systematic review for the European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC)., Cancer Med, 2021. 10 (7)(7): p. 2191-2204., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33675147/

84. Houssami, N, Zackrisson, S, Blazek, K, Hunter, K, Bernardi, D, Lång, K, et.al. Meta-analysis of prospective studies evaluating breast cancer detection and interval cancer rates for digital breast tomosynthesis versus mammography population screening., Eur J Cancer, 2021. 148 (): p. 14-23., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33706172/

85. Ohuchi, N, Suzuki, A, Sobue, T, Kawai, M, Yamamoto, S, Zheng, YF, 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)(10016): p. 341-348., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26547101/

86. Harada-Shoji, N, Suzuki, A, Ishida, T, Zheng, YF, Narikawa-Shiono, Y, Sato-Tadano, A, et.al. Evaluation of Adjunctive Ultrasonography for Breast Cancer Detection Among Women Aged 40-49 Years With Varying Breast Density Undergoing Screening Mammography: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial., JAMA Netw Open, 2021. 4 (8)(8): p. e2121505., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34406400/

87. 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

88. Rebolj, M, Assi, V, Brentnall, A, Parmar, D, Duffy, SW, Addition of ultrasound to mammography in the case of dense breast tissue: systematic review and meta-analysis., Br J Cancer, 2018. 118 (12)(12): p. 1559-1570., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29736009/

89. Yuan, WH, Hsu, HC, Chen, YY, Wu, CH, Supplemental breast cancer-screening ultrasonography in women with dense breasts: a systematic review and meta-analysis., Br J Cancer, 2020. 123 (4)(4): p. 673-688., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32528118/

90. Yang, X, Leslie, G, Doroszuk, A, Schneider, S, Allen, J, Decker, B, et.al. Cancer Risks Associated With Germline , J Clin Oncol, 2020. 38 (7)(7): p. 674-685., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31841383/

91. Hadadi, I, Rae, W, Clarke, J, McEntee, M, Ekpo, E, Diagnostic Performance of Adjunctive Imaging Modalities Compared to Mammography Alone in Women with Non-Dense and Dense Breasts: A Systematic Review and Meta-Analysis., Clin Breast Cancer, 2021. 21 (4)(4): p. 278-291., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33846098/

92. Glechner, A, Wagner, G, Mitus, JW, Teufer, B, Klerings, I, Böck, N, et.al. Mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography for breast cancer screening in women at average risk., Cochrane Database Syst Rev, 2023. 3 (3)(3): p. CD009632., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36999589/

93. Sprague, BL, Ichikawa, L, Eavey, J, Lowry, KP, Rauscher, GH, O'Meara, ES, et.al. Performance of Supplemental US Screening in Women with Dense Breasts and Varying Breast Cancer Risk: Results from the Breast Cancer Surveillance Consortium., Radiology, 2024. 312 (2)(2): p. e232380., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39105648/

94. Zhang, X, Chen, J, Zhou, Y, Mao, F, Lin, Y, Shen, S, et.al. Diagnostic value of an automated breast volume scanner compared with a hand-held ultrasound: a meta-analysis., Gland Surg, 2019. 8 (6)(6): p. 698-711., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32042678/

95. Berg, WA, Zuley, ML, Chang, TS, Gizienski, TA, Chough, DM, Böhm-Vélez, M, et.al. Prospective Multicenter Diagnostic Performance of Technologist-Performed Screening Breast Ultrasound After Tomosynthesis in Women With Dense Breasts (the DBTUST)., J Clin Oncol, 2023. 41 (13)(13): p. 2403-2415., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36626696/

96. Bakker, MF, de Lange, SV, Pijnappel, RM, Mann, RM, Peeters, PHM, Monninkhof, EM, et.al. Supplemental MRI Screening for Women with Extremely Dense Breast Tissue., N Engl J Med, 2019. 381 (22)(22): p. 2091-2102., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31774954/

97. Veenhuizen, SGA, de Lange, SV, Bakker, MF, Pijnappel, RM, Mann, RM, Monninkhof, EM, et.al. Supplemental Breast MRI for Women with Extremely Dense Breasts: Results of the Second Screening Round of the DENSE Trial., Radiology, 2021. 299 (2)(2): p. 278-286., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33724062/

98. Comstock, CE, Gatsonis, C, Newstead, GM, Snyder, BS, Gareen, IF, Bergin, JT, et.al. Comparison of Abbreviated Breast MRI vs Digital Breast Tomosynthesis for Breast Cancer Detection Among Women With Dense Breasts Undergoing Screening., JAMA, 2020. 323 (8)(8): p. 746-756., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32096852/

99. Mann, RM, Athanasiou, A, Baltzer, PAT, Camps-Herrero, J, Clauser, P, Fallenberg, EM, et.al. Breast cancer screening in women with extremely dense breasts recommendations of the European Society of Breast Imaging (EUSOBI)., Eur Radiol, 2022. 32 (6)(6): p. 4036-4045., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35258677/

100. Niell, BL, Jochelson, MS, Amir, T, Brown, A, Adamson, M, Baron, P, et.al. ACR Appropriateness Criteria® Female Breast Cancer Screening: 2023 Update., J Am Coll Radiol, 2024. 21 (6S)(6S): p. S126-S143., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38823941/

101. Bevers, TB, Niell, BL, Baker, JL, Bennett, DL, Bonaccio, E, Camp, MS, et.al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 1.2023., J Natl Compr Canc Netw, 2023. 21 (9)(9): p. 900-909., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37673117/

102. Kerlikowske, K, Zhu, W, Su, YR, Sprague, BL, Stout, NK, Onega, T, et.al. Supplemental magnetic resonance imaging plus mammography compared with magnetic resonance imaging or mammography by extent of breast density., J Natl Cancer Inst, 2024. 116 (2)(2): p. 249-257., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37897090/

103. Hickman, SE, Woitek, R, Le, EPV, Im, YR, Mouritsen Luxhøj, C, Aviles-Rivero, AI, et.al. Machine Learning for Workflow Applications in Screening Mammography: Systematic Review and Meta-Analysis., Radiology, 2022. 302 (1)(1): p. 88-104., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34665034/

104. Byng, D, Strauch, B, Gnas, L, Leibig, C, Stephan, O, Bunk, S, et.al. AI-based prevention of interval cancers in a national mammography screening program., Eur J Radiol, 2022. 152 (): p. 110321., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35512511/

105. Marinovich, ML, Wylie, E, Lotter, W, Lund, H, Waddell, A, Madeley, C, et.al. Artificial intelligence (AI) for breast cancer screening: BreastScreen population-based cohort study of cancer detection., EBioMedicine, 2023. 90 (): p. 104498., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36863255/

106. Koch, HW, Larsen, M, Bartsch, H, Kurz, KD, Hofvind, S, Artificial intelligence in BreastScreen Norway: a retrospective analysis of a cancer-enriched sample including 1254 breast cancer cases., Eur Radiol, 2023. 33 (5)(5): p. 3735-3743., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36917260/

107. Elhakim, MT, Stougaard, SW, Graumann, O, Nielsen, M, Lång, K, Gerke, O, et.al. Breast cancer detection accuracy of AI in an entire screening population: a retrospective, multicentre study., Cancer Imaging, 2023. 23 (1)(1): p. 127., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38124111/

108. Lång, K, Josefsson, V, Larsson, AM, Larsson, S, Högberg, C, Sartor, H, et.al. Artificial intelligence-supported screen reading versus standard double reading in the Mammography Screening with

Artificial Intelligence trial (MASAI): a clinical safety analysis of a randomised, controlled, non-inferiority, single-blinded, screening accuracy study., Lancet Oncol, 2023. 24 (8)(8): p. 936-944., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37541274/

109. Dembrower, K, Crippa, A, Colón, E, Eklund, M, Strand, F, Artificial intelligence for breast cancer detection in screening mammography in Sweden: a prospective, population-based, paired-reader, non-inferiority study., Lancet Digit Health, 2023. 5 (10)(10): p. e703-e711., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37690911/

110. Eisemann, N, Bunk, S, Mukama, T, Baltus, H, Elsner, SA, Gomille, T, et.al. Nationwide real-world implementation of AI for cancer detection in population-based mammography screening., Nat Med, 2025. ():, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39775040/

111. Fisches, ZV, Ball, M, Mukama, T, Štih, V, Payne, NR, Hickman, SE, et.al. Strategies for integrating artificial intelligence into mammography screening programmes: a retrospective simulation analysis., Lancet Digit Health, 2024. 6 (11)(11): p. e803-e814., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39455193/

112. 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/

113. Brentnall, A. R., Harkness, E. F., Astley, S. M., Donnelly, L. S., Stavrinos, 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

114. 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/

115. 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

116. 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

117. 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

118. 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

119. Kerlikowske, K, Zhu, W, Tosteson, AN, Sprague, BL, Tice, JA, Lehman, CD, et.al. Identifying women with dense breasts at high risk for interval cancer: a cohort study., Ann Intern Med, 2015. 162 (10)(10): p. 673-81., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25984843/

120. Colin, C, Schott, AM, Valette, PJ, Mammographic density is not a worthwhile examination to distinguish high cancer risk women in screening., Eur Radiol, 2014. 24 (10)(10): p. 2412-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24972955/

121. BCSC risk calculator, 2024., https://www.bcsc-research.org/index.php/tools

122. Kerlikowske, K, Chen, S, Golmakani, MK, Sprague, BL, Tice, JA, Tosteson, ANA, et.al. Cumulative Advanced Breast Cancer Risk Prediction Model Developed in a Screening Mammography Population., J Natl Cancer Inst, 2022. 114 (5)(5): p. 676-685., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35026019/

123. Brentnall, A. R., Harkness, E. F., Astley, S. M., Donnelly, L. S., Stavrinos, 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

124. Weigel, S, Heindel, W, Dietz, C, Meyer-Johann, U, Graewingholt, A, Hense, HW, Stratification of Breast Cancer Risk in Terms of the Influence of Age and Mammographic density., Rofo, 2020. 192 (7)(7): p. 678-685., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32106324/

125. Larsen, M, Lynge, E, Lee, CI, Lång, K, Hofvind, S, Mammographic density and interval cancers in mammographic screening: Moving towards more personalized screening., Breast, 2023. 69 (): p. 306-311., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36966656/

126. Kusumaningtyas, N, Supit, NISH, Murtala, B, Muis, M, Chandra, M, Sanjaya, E, et.al. A systematic review and meta-analysis of correlation of automated breast density measurement., Radiography (Lond), 2024. 30 (5)(5): p. 1455-1467., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39164186/

127. Eom, HJ, Cha, JH, Choi, WJ, Cho, SM, Jin, K, Kim, HH, Mammographic density assessment: comparison of radiologists, automated volumetric measurement, and artificial intelligence-based computer-assisted diagnosis., Acta Radiol, 2024. 65 (7)(7): p. 708-715., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38825883/

128. Rhiem, K, Bücker-Nott, HJ, Hellmich, M, Fischer, H, Ataseven, B, Dittmer-Grabowski, C, et.al. Benchmarking of a checklist for the identification of familial risk for breast and ovarian cancers in a prospective cohort., Breast J, 2019. 25 (3)(3): p. 455-460., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30953388/

129. 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

130. 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/

131. Kuchenbaecker, KB, Hopper, JL, Barnes, DR, Phillips, KA, Mooij, TM, Roos-Blom, MJ, et.al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers., JAMA, 2017. 317 (23)(23): p. 2402-2416., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28632866/

132. Engel, C, Fischer, C, Zachariae, S, Bucksch, K, Rhiem, K, Giesecke, J, et.al. Breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers under prospective intensified surveillance., Int J Cancer, 2020. 146 (4)(4): p. 999-1009., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31081934/

133. Engel, C, Rhiem, K, Hahnen, E, Loibl, S, Weber, KE, Seiler, S, et.al. Prevalence of pathogenic BRCA1/2 germline mutations among 802 women with unilateral triple-negative breast cancer without family cancer history., BMC Cancer, 2018. 18 (1)(1): p. 265., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29514593/

134. Rhiem, K, Zachariae, S, Waha, A, Grill, S, Hester, A, Golatta, M, et.al. Prevalence of Pathogenic Germline Variants in Women with Non-Familial Unilateral Triple-Negative Breast Cancer., Breast Care (Basel), 2023. 18 (2)(2): p. 106-112., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37261134/

135. Rolfes, M, Borde, J, Möllenhoff, K, Kayali, M, Ernst, C, Gehrig, A, et.al. Prevalence of Cancer Predisposition Germline Variants in Male Breast Cancer Patients: Results of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer., Cancers (Basel), 2022. 14 (13)(13):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35805063/

136. Dorling, L, Carvalho, S, Allen, J, González-Neira, A, Luccarini, C, Wahlström, C, et.al. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women., N Engl J Med, 2021. 384 (5)(5): p. 428-439., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33471991/

137. Antoniou, A. C., Casadei, S., Heikkinen, T., Barrowdale, D., Pylkas, K., Roberts, J., et.al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2, N Engl J Med, 2014. 371(6): p. 497-506., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25099575

138. Meindl, A., Hellebrand, H., Wiek, C., Erven, V., Wappenschmidt, B., Niederacher, D., et.al. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene, Nat Genet, 2010. 42(5): p. 410-4., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20400964

139. Yang, X, Song, H, Leslie, G, Engel, C, Hahnen, E, Auber, B, et.al. Ovarian and Breast Cancer Risks Associated With Pathogenic Variants in RAD51C and RAD51D., J Natl Cancer Inst, 2020. 112 (12)(12): p. 1242-1250., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32107557/

140. Song, H, Dicks, EM, Tyrer, J, Intermaggio, M, Chenevix-Trench, G, Bowtell, DD, et.al. Population-based targeted sequencing of 54 candidate genes identifies , J Med Genet, 2021. 58 (5)(5): p. 305-313., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32546565/

141. Lühnen J, Albrecht M, Mühlhauser I, A, Steckelberg, Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation., 2017.

142. 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/

143. 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/

144. 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/

145. Mühlhauser, I., Steckelberg, A., Evidenzbasierte Patienteninformation: Wünsche der Betroffenen., Deutsches Ärzteblatt, 2009. 106(51-52): p. A-2554–A-2556.

146. Koch, K, [Cornerstones of evidence-based health information]., Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2021. 64 (5)(5): p. 568-572., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33881550/

147. 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

148. Speiser, D, Kendel, F, Fechner, K, Olbrich, C, Stegen, S, Häring, S, et.al. iKNOWgynetics - A web-based learning concept to empower primary care gynecologists to participate in the care of patients with a family history of breast and ovarian cancer., J Genet Couns, 2023. ():, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37452466/

149. Isselhard, A, Töpper, M, Berger-Höger, B, Steckelberg, A, Fischer, H, Vitinius, F, et.al. Implementation and evaluation of a nurse-led decision-coaching program for healthy breast cancer susceptibility gene (BRCA1/2) mutation carriers: a study protocol for the randomized controlled EDCP-BRCA study., Trials, 2020. 21 (1)(1): p. 501., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32513307/

150. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Version 1.1, 2014. AWMF-Registernummer: 032/051OL:, https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie

151. Plon, SE, Eccles, DM, Easton, D, Foulkes, WD, Genuardi, M, Greenblatt, MS, et.al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results., Hum Mutat, 2008. 29 (11)(11): p. 1282-91., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18951446/

152. Richards, S, Aziz, N, Bale, S, Bick, D, Das, S, Gastier-Foster, J, et.al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology., Genet Med, 2015. 17 (5)(5): p. 405-24., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25741868/

153. Tavtigian, SV, Greenblatt, MS, Harrison, SM, Nussbaum, RL, Prabhu, SA, Boucher, KM, et.al. Modeling the ACMG/AMP variant classification guidelines as a Bayesian classification framework., Genet Med, 2018. 20 (9)(9): p. 1054-1060., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29300386/

154. Tavtigian, SV, Harrison, SM, Boucher, KM, Biesecker, LG, Fitting a naturally scaled point system to the ACMG/AMP variant classification guidelines., Hum Mutat, 2020. 41 (10)(10): p. 1734-1737., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32720330/

155. Hauke, J, Horvath, J, Groß, E, Gehrig, A, Honisch, E, Hackmann, K, et.al. Gene panel testing of 5589 BRCA1/2-negative index patients with breast cancer in a routine diagnostic setting: results of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer., Cancer Med, 2018. 7 (4)(4): p. 1349-1358., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29522266/

156. Bick, U, Engel, C, Krug, B, Heindel, W, Fallenberg, 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/

157. Lakhani, S. R., Ellis, I., Schnitt, S., Tan, P. H., Van de Vijver, M., WHO Classification of Tumours of the BreastIARC Press, 2012.

158. 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

159. Atchley, D. P., Albarracin, C. T., Lopez, A., Valero, V., Amos, C. I., Gonzalez-Angulo, A. M., et.al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer, J Clin Oncol, 2008. 26(26): p. 4282-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18779615

160. Mavaddat, N, Dorling, L, Carvalho, S, Allen, J, González-Neira, A, Keeman, R, et.al. Pathology of Tumors Associated With Pathogenic Germline Variants in 9 Breast Cancer Susceptibility Genes., JAMA Oncol, 2022. 8 (3)(3): p. e216744., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35084436/

161. 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

162. 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

163. 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

164. (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

165. 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

166. Sessa, C, Balmaña, J, Bober, SL, Cardoso, MJ, Colombo, N, Curigliano, G, et.al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline., Ann Oncol, 2023. 34 (1)(1): p. 33-47., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36307055/

167. Evans, D. G., Clayton, R., Donnai, P., Shenton, A., Lalloo, 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

168. Obdeijn, I. M., Winter-Warnars, G. A., Mann, R. M., Hooning, M. J., Hunink, M. G., Tilanus-Linthorst, M. M., Should we screen BRCA1 mutation carriers only with MRI? A multicenter study, Breast Cancer Res Treat, 2014. 144(3): p. 577-82., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24567197

169. Saadatmand, S., Obdeijn, I. M., Rutgers, E. J., Oosterwijk, J. C., Tollenaar, R. A., Woldringh, G. H., et.al. Survival benefit in women with BRCA1 mutation or familial risk in the MRI screening study (MRISC), Int J Cancer, 2015. 137(7): p. 1729-38., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25820931

170. 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

171. 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

172. 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

173. 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

174. 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

175. 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

176. 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/

177. 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 (): p. 39-47., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36893711/

178. 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/

179. 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/

180. Lafarge, S., Sylvain, V., Ferrara, M., Bignon, Y. J., Inhibition of BRCA1 leads to increased chemoresistance to microtubule-interfering agents, an effect that involves the JNK pathway, Oncogene, 2001. 20(45): p. 6597-606., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11641785

181. Quinn, J. E., Kennedy, R. D., Mullan, P. B., Gilmore, P. M., Carty, M., Johnston, P. G., et.al. BRCA1 functions as a differential modulator of chemotherapy-induced apoptosis, Cancer Res, 2003. 63(19): p. 6221-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14559807

182. Hahnen, E., Lederer, B., Hauke, J., Loibl, S., Kröber, S., Schneeweiss, A, et.al. Germline mutation status, pathological complete response and disease-free survival rates in triple-negative breast cancer (GeparSixto trial), A Randomized Clinical Trial., JAMA Oncology in press, 2017., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28715532/

183. Caramelo, O, Silva, C, Caramelo, F, Frutuoso, C, Pinto, L, Almeida-Santos, T, Efficacy of different neoadjuvant treatment regimens in BRCA-mutated triple negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis., Hered Cancer Clin Pract, 2022. 20 (1)(1): p. 34., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36085046/

184. Tutt, A, Tovey, H, Cheang, MCU, Kernaghan, S, Kilburn, L, Gazinska, P, et.al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial., Nat Med, 2018. 24 (5)(5): p. 628-637., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29713086/

185. Tung, NM, Robson, ME, Ventz, S, Santa-Maria, CA, Nanda, R, Marcom, PK, et.al. TBCRC 048: Phase II Study of Olaparib for Metastatic Breast Cancer and Mutations in Homologous Recombination-Related Genes., J Clin Oncol, 2020. 38 (36)(36): p. 4274-4282., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33119476/

186. 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

187. 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

188. 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

189. Evans, D. G., Ingham, S. L., Baildam, 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

190. 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

191. 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

192. 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

193. 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

194. 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

195. 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/

196. Robson, M., Svahn, T., McCormick, B., Borgen, P., Hudis, C. A., Norton, L., et.al. Appropriateness of breast-conserving treatment of breast carcinoma in women with germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a clinic-based series, Cancer, 2005. 103(1): p. 44-51., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15558796

197. Mavaddat, N, Antoniou, AC, Mooij, TM, Hooning, MJ, Heemskerk-Gerritsen, BA, Noguès, C, et.al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy, natural menopause, and breast cancer risk: an international prospective cohort of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers., Breast Cancer Res, 2020. 22 (1)(1): p. 8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31948486/

198. 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

199. 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

200. Mavaddat, N, Pharoah, PD, Michailidou, K, Tyrer, J, Brook, MN, Bolla, MK, et.al. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants., J Natl Cancer Inst, 2015. 107 (5)(5):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25855707/

201. Kuchenbaecker, KB, McGuffog, L, Barrowdale, D, Lee, A, Soucy, P, Dennis, J, et.al. Evaluation of Polygenic Risk Scores for Breast and Ovarian Cancer Risk Prediction in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers., J Natl Cancer Inst, 2017. 109 (7)(7):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28376175/

202. Michailidou, K, Lindström, S, Dennis, J, Beesley, J, Hui, S, Kar, S, et.al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci., Nature, 2017. 551 (7678)(7678): p. 92-94., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29059683/

203. Pierce, L. J., Levin, A. M., Rebbeck, T. R., Ben-David, M. A., Friedman, E., Solin, L. J., et.al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer, J Clin Oncol, 2006. 24(16): p. 2437-43., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16636335

204. 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

205. 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

206. 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

207. 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

208. 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/

209. Eleje, GU, Eke, AC, Ezebialu, IU, Ikechebelu, 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/

210. 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/

211. 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

212. Domchek, S. M., Friebel, T. M., Neuhausen, S. L., Wagner, T., Evans, G., Isaacs, C., et.al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study, Lancet Oncol, 2006. 7(3): p. 223-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16510331

213. 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

214. 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

215. 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

216. Heemskerk-Gerritsen, B. A., Seynaeve, C., van Asperen, C. J., Ausems, M. G., Collee, J. M., van Doorn, H. C., et.al. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction, J Natl Cancer Inst, 2015. 107(5):, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25788320

217. 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

218. 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

219. 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

220. 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

221. 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

222. 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

223. 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/

224. Robson, M., Svahn, T., McCormick, B., Borgen, P., Hudis, C. A., Norton, L., et.al. Appropriateness of breast-conserving treatment of breast carcinoma in women with germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a clinic-based series, Cancer, 2005. 103(1): p. 44-51., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15558796

225. 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

226. Metcalfe, K. A., Lynch, H. T., Ghadirian, P., Tung, N., Olivotto, I. A., Foulkes, W. D., et.al. The risk of ovarian cancer after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers, Gynecol Oncol, 2005. 96(1): p. 222-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15589605

227. 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

228. 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

229. van Sprundel, T. C., Schmidt, M. K., Rookus, M. A., Brohet, R., van Asperen, C. J., Rutgers, E. J., et.al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers, Br J Cancer, 2005. 93(3): p. 287-92., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16052221

230. 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

231. 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

232. 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

233. Jahresbericht Qualitätssicherung 2021, Ergebnisse des deutschen Mammographie-Screening-Programms. Kooperationsgemeinschaft Mammographie, 2023., https://fachservice.mammo-programm.de/download/qualitaetsberichte/Quali-2021-Webversion_-2023-12-07.pdf

234. Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Jahresbericht der zertifizierten Brustkrebszentren, Auditjahr 2022., https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/qualitaetsindikatoren_brustkrebs_2023-A1_230713.pdf&cid=114269

235. 3. Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs, 2023., https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Checklisten-und-Algorithmen/checkliste_erbliche_belastung_brust_gyn-230206.xlsx&cid=116700

236. Bierbaum, V, Schmitt, J, Klinkhammer-Schalke, M, Schoffer, O, Assessment of the Potential of Concentrating Cancer Care in Hospitals With Certification Through Survival Analysis., Gesundheitswesen, 2023. 85 (S 03)(S 03): p. S197-S204., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37751756/

237. Regierungskommission für eine moderne und bedarfsgerechte Krankenhausversorgung, Fünfte Stellungnahme. Verbesserung von Qualität und Sicherheit der Gesundheitsversorgung, Potenzialanalyse anhand exemplarischer Erkrankungen., 2023., https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/K/Krankenhausreform/5_Stellungnahme_Potenzialanalyse_bf_Version_1.1.pdf

238. 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

239. 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

240. 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

241. 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

242. Houssami, N., Hayes, D. F., Review of preoperative magnetic resonance imaging (MRI) in breast cancer: should MRI be performed on all women with newly diagnosed, early stage breast cancer?, CA Cancer J Clin, 2009. 59(5): p. 290-302., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19679690

243. Kerlikowske, K., Zhu, W., Hubbard, R. A., Geller, B., Dittus, K., Braithwaite, D., et.al. Outcomes of screening mammography by frequency, breast density, and postmenopausal hormone therapy, JAMA Intern Med, 2013. 173(9): p. 807-16., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23552817

244. Banks, E., Reeves, G., Beral, V., Bull, D., Crossley, B., Simmonds, M., et.al. Hormone replacement therapy and false positive recall in the Million Women Study: patterns of use, hormonal constituents and consistency of effect, Breast Cancer Res, 2006. 8(1): p. R8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16417651

245. Holm, J., Humphreys, K., Li, J., Ploner, A., Cheddad, A., Eriksson, M., et.al. Risk factors and tumor characteristics of interval cancers by mammographic density, J Clin Oncol, 2015. 33(9): p. 1030-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25646195

246. 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

247. 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/

248. 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/

249. Oh, KE, Vasandani, N, Anwar, A, Radiomics to Differentiate Malignant and Benign Breast Lesions: A Systematic Review and Diagnostic Test Accuracy Meta-Analysis., Cureus, 2023. 15 (11)(11): p. e49015., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38024014/

250. 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

251. 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

252. Bennani-Baiti, B, Baltzer, PA, MR Imaging for Diagnosis of Malignancy in Mammographic Microcalcifications: A Systematic Review and Meta-Analysis., Radiology, 2017. 283 (3)(3): p. 692-701., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27788035/

253. NICE, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment, 2009 (Update 2014).

254. 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

255. 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 (): p. 3307627., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36203726/

256. 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

257. 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

258. 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

259. 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

260. NICE, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment, 2009 [addendum 2014].

261. 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.

262. 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/

263. Pillai, A, Voruganti, T, Barr, R, Langdon, J, Diagnostic Accuracy of Shear-Wave Elastography for Breast Lesion Characterization in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis., J Am Coll Radiol, 2022. 19 (5)(5): p. 625-634.e0., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35358483/

264. Liu, B, Zheng, Y, Huang, G, Lin, M, Shan, Q, Lu, Y, et.al. Breast Lesions: Quantitative Diagnosis Using Ultrasound Shear Wave Elastography-A Systematic Review and Meta--Analysis., Ultrasound Med Biol, 2016. 42 (4)(4): p. 835-47., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26778289/

265. Wu, H, Wang, C, An, Q, Qu, X, Wu, X, Yan, Y, Comparing the accuracy of shear wave elastography and strain elastography in the diagnosis of breast tumors: A systematic review and meta-analysis., Medicine (Baltimore), 2022. 101 (44)(44): p. e31526., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36343055/

266. Xue, Y, Yao, S, Li, X, Zhang, H, Value of shear wave elastography in discriminating malignant and benign breast lesions: A meta-analysis., Medicine (Baltimore), 2017. 96 (42)(42): p. e7412., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29049174/

267. Bin, L, Huihui, Y, Weiping, Y, Changyuan, W, Qinghong, Q, Weiyu, M, Value of Three-Dimensional Ultrasound in Differentiating Malignant From Benign Breast Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis., Ultrasound Q, 2019. 35 (1)(1): p. 68-73., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30807546/

268. Vogel-Minea, CM, Bader, W, Blohmer, JU, Duda, V, Eichler, C, Fallenberg, EM, et.al. Best Practice Guideline - DEGUM Recommendations on Breast Ultrasound., Ultraschall Med, 2023. 44 (5)(5): p. 520-536., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37072031/

269. Le Boulc'h, M, Gilhodes, J, Steinmeyer, Z, Molière, S, Mathelin, C, Pretherapeutic Imaging for Axillary Staging in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Ultrasound, MRI and FDG PET., J Clin Med, 2021. 10 (7)(7):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33917590/

270. Li, Z, Gao, Y, Gong, H, Feng, W, Ma, Q, Li, J, et.al. Different Imaging Modalities for the Diagnosis of Axillary Lymph Node Metastases in Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy., J Magn Reson Imaging, 2023. 57 (5)(5): p. 1392-1403., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36054564/

271. Wurstlein, R., Degenhardt, F., Duda, V., Madjar, H., Merz, E., Mundinger, A., et.al. [Evaluation of the nationwide DEGUM breast ultrasound training program], Ultraschall Med, 2014. 35(4): p. 345-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24563421

272. 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

273. 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

274. 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

275. 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

276. 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/

277. 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/

278. 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/

279. 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/

280. 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/

281. Abdullah, P, Alabousi, M, Ramadan, S, Zawawi, I, Zawawi, M, Bhogadi, Y, et.al. Synthetic 2D Mammography Versus Standard 2D Digital Mammography: A Diagnostic Test Accuracy Systematic

Review and Meta-Analysis., AJR Am J Roentgenol, 2021. 217 (2)(2): p. 314-325., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32966115/

282. 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

283. 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/

284. Bruening, W., Fontanarosa, J., Tipton, K., Treadwell, J. R., Launders, 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

285. 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/

286. 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

287. 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

288. 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

289. 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

290. 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/

291. 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

292. 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

293. 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

294. 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/

295. Diaz, L. K., Wiley, E. L., Venta, L. A., Are malignant cells displaced by large-gauge needle core biopsy of the breast?, AJR Am J Roentgenol, 1999. 173(5): p. 1303-13., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10541110

296. Knight, R., Horiuchi, K., Parker, S. H., Ratzer, E. R., Fenoglio, M. E., Risk of needle-track seeding after diagnostic image-guided core needle biopsy in breast cancer, Jsls, 2002. 6(3): p. 207-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12166757

297. Banys-Paluchowski, M, Kühn, T, Masannat, Y, Rubio, I, de Boniface, J, Ditsch, N, et.al. Localization Techniques for Non-Palpable Breast Lesions: Current Status, Knowledge Gaps, and Rationale for the MELODY Study (EUBREAST-4/iBRA-NET, NCT 05559411)., Cancers (Basel), 2023. 15 (4)(4):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36831516/

298. Dave, RV, Barrett, E, Morgan, J, Chandarana, M, Elgammal, S, Barnes, N, et.al. Wire- and magnetic-seed-guided localization of impalpable breast lesions: iBRA-NET localisation study., Br J Surg, 2022. 109 (3)(3): p. 274-282., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35089321/

299. 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/

300. 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/

301. 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/

302. Pantiora, E, Jazrawi, A, Hersi, AF, Abdsaleh, S, Ahlstedt, H, Molnar, E, et.al. Magnetic Seed vs Guidewire Breast Cancer Localization With Magnetic Lymph Node Detection: A Randomized Clinical Trial., JAMA Surg, 2023. ():, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38150215/

303. den Dekker, BM, Christenhusz, A, van Dalen, T, Jongen, LM, van der Schaaf, MC, Dassen, AE, et.al. A multicenter prospective cohort study to evaluate feasibility of radio-frequency identification surgical guidance for nonpalpable breast lesions: design and rationale of the RFID Localizer 1 Trial., BMC Cancer, 2022. 22 (1)(1): p. 305., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35317766/

304. Hayes, MK, Update on Preoperative Breast Localization., Radiol Clin North Am, 2017. 55 (3)(3): p. 591-603., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28411682/

305. Aribal, E, Çelik, L, Yilmaz, C, Demirkiran, C, Guner, DC, Effects of iron oxide particles on MRI and mammography in breast cancer patients after a sentinel lymph node biopsy with paramagnetic tracers., Clin Imaging, 2021. 75 (): p. 22-26., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33486148/

306. Christenhusz, A, Pouw, JJ, Simonis, FFJ, Douek, M, Ahmed, M, Klaase, JM, et.al. Breast MRI in patients after breast conserving surgery with sentinel node procedure using a superparamagnetic tracer., Eur Radiol Exp, 2022. 6 (1)(1): p. 3., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35083595/

307. 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/

308. 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/

309. 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/

310. Department of Health, National Clinical Guideline - Diagnosis, staging and treatment of patients with Breast Cancer. National Clinical Guideline No. 7., 2015.

311. Sun, Z., Yi, Y. L., Liu, Y., Xiong, J. P., He, C. Z., Comparison of whole-body PET/PET-CT and conventional imaging procedures for distant metastasis staging in patients with breast cancer: a meta-analysis, Eur J Gynaecol Oncol, 2015. 36(6): p. 672-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26775349

312. Dayes, IS, Metser, U, Hodgson, N, Parpia, S, Eisen, AF, George, R, et.al. Impact of , J Clin Oncol, 2023. 41 (23)(23): p. 3909-3916., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37235845/

313. Grimm, LJ, Rahbar, H, Abdelmalak, M, Hall, AH, Ryser, MD, Ductal Carcinoma in Situ: State-of-the-Art Review., Radiology, 2022. 302 (2)(2): p. 246-255., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34931856/

314. Virnig, B. A., Tuttle, T. M., Shamliyan, T., Kane, R. L., Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes, J Natl Cancer Inst, 2010. 102(3): p. 170-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20071685

315. Giannakeas, V, Sopik, V, Narod, SA, Association of a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ With Death From Breast Cancer., JAMA Netw Open, 2020. 3 (9)(9): p. e2017124., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32936299/

316. Lebeau, A., Kuhn, T., Updates in the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast, Curr Opin Obstet Gynecol, 2016. 28(1): p. 49-58., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26694830

317. Van Zee, K. J., Barrio, A. V., Tchou, J., Treatment and Long-Term Risks for Patients With a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ, JAMA Oncol, 2016. 2(3): p. 397-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26967180

318. Duffy, S. W., Dibden, A., Michalopoulos, D., Offman, J., Parmar, D., Jenkins, J., et.al. Screen detection of ductal carcinoma in situ and subsequent incidence of invasive interval breast cancers: a retrospective population-based study, Lancet Oncol, 2016. 17(1): p. 109-14., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26655422

319. Shamliyan, T., Wang, S. Y., Virnig, B. A., Tuttle, T. M., Kane, R. L., Association between patient and tumor characteristics with clinical outcomes in women with ductal carcinoma in situ, J Natl Cancer Inst Monogr, 2010. 2010(41): p. 121-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20956815

320. Tunon-de-Lara, C., Lemanski, C., Cohen-Solal-Le-Nir, C., de Lafontan, B., Charra-Brunaud, C., Gonzague-Casabianca, L., et.al. Ductal carcinoma in situ of the breast in younger women: a subgroup of patients at high risk, Eur J Surg Oncol, 2010. 36(12): p. 1165-71., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20889280

321. Wang, S. Y., Shamliyan, T., Virnig, B. A., Kane, R., Tumor characteristics as predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis, Breast Cancer Res Treat, 2011. 127(1): p. 1-14., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21327465

322. Habel, L. A., Dignam, J. J., Land, S. R., Salane, M., Capra, A. M., Julian, T. B., Mammographic density and breast cancer after ductal carcinoma in situ, J Natl Cancer Inst, 2004. 96(19): p. 1467-72., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15467036

323. Lagios, MD, Pathologic procedures for mammographically-detected ductal carcinomain situ, in Ductal carcinoma in situ of the breast., Silverstein, Mel E. Recht Abram E. Lagios Michael D. , Editor. 2002, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 189–193., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2536582

324. Lakhani, S. R.%A Ellis, I%A Schnitt, S%A Tan, P. H.%A Vijver, MJ van de, WHO Classification of Tumours of the BreastIARC Press, World Health Organization classification of tumours, 2012. p. 240 p..

325. Pinder, S. E., Duggan, C., Ellis, I. O., Cuzick, J., Forbes, J. F., Bishop, H., et.al. A new pathological system for grading DCIS with improved prediction of local recurrence: results from the UKCCCR/ANZ DCIS trial, Br J Cancer, 2010. 103(1): p. 94-100., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20517310

326. Pang, J. M., Gorringe, K. L., Fox, S. B., Ductal carcinoma in situ - update on risk assessment and management, Histopathology, 2016. 68(1): p. 96-109., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26768032

327. Dillon, M. F., Mc Dermott, E. W., O'Doherty, A., Quinn, C. M., Hill, A. D., O'Higgins, N., Factors affecting successful breast conservation for ductal carcinoma in situ, Ann Surg Oncol, 2007. 14(5): p. 1618-28., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443388

328. Maffuz, A., Barroso-Bravo, S., Najera, I., Zarco, G., Alvarado-Cabrero, I., Rodriguez-Cuevas, S. A., Tumor size as predictor of microinvasion, invasion, and axillary metastasis in ductal carcinoma in situ, J Exp Clin Cancer Res, 2006. 25(2): p. 223-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16918134

329. Sigal-Zafrani, B., Lewis, J. S., Clough, K. B., Vincent-Salomon, A., Fourquet, A., Meunier, M., et.al. Histological margin assessment for breast ductal carcinoma in situ: precision and implications, Mod Pathol, 2004. 17(1): p. 81-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657957

330. Kantor, O., Winchester, D. J., Breast conserving therapy for DCIS--does size matter?, J Surg Oncol, 2014. 110(1): p. 75-81., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24861481

331. MacDonald, H. R., Silverstein, M. J., Mabry, H., Moorthy, B., Ye, W., Epstein, M. S., et.al. Local control in ductal carcinoma in situ treated by excision alone: incremental benefit of larger margins, Am J Surg, 2005. 190(4): p. 521-5., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16164913

332. Asjoe, F. T., Altintas, S., Huizing, M. T., Colpaert, C., Marck, E. V., Vermorken, J. B., et.al. The value of the Van Nuys Prognostic Index in ductal carcinoma in situ of the breast: a retrospective analysis, Breast J, 2007. 13(4): p. 359-67., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17593040

333. Lagios, M. D., Margolin, F. R., Westdahl, P. R., Rose, M. R., Mammographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence, Cancer, 1989. 63(4): p. 618-24., http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0711/2002016284-d.html

334. Roque, R, Cordeiro, MR, Armas, M, Caramelo, F, Caseiro-Alves, F, Figueiredo-Dias, M, The accuracy of magnetic resonance imaging in predicting the size of pure ductal carcinoma in situ: a systematic review and meta-analysis., NPJ Breast Cancer, 2022. 8 (1)(1): p. 77., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35768442/

335. Versteegden, DPA, Keizer, LGG, Schlooz-Vries, MS, Duijm, LEM, Wauters, CAP, Strobbe, LJA, Performance characteristics of specimen radiography for margin assessment for ductal carcinoma in

situ: a systematic review., Breast Cancer Res Treat, 2017. 166 (3)(3): p. 669-679., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28831674/

336. 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

337. 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

338. 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/

339. NCCN Guidelines, Breast Cancer, 2024. Version 5.2024:, https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419

340. Wapnir, IL, Dignam, JJ, Fisher, B, Mamounas, EP, Anderson, SJ, Julian, TB, et.al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS., J Natl Cancer Inst, 2011. 103 (6)(6): p. 478-88., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21398619/

341. Morrow, M, Van Zee, KJ, Solin, LJ, Houssami, N, Chavez-MacGregor, M, Harris, JR, 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)(33): p. 4040-4046., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27528719/

342. Marinovich, ML, Azizi, L, Macaskill, P, Irwig, L, Morrow, M, Solin, LJ, 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)(12): p. 3811-3821., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27527715/

343. Brouwer de Koning, SG, Vrancken Peeters, MTFD, Jóźwiak, K, Bhairosing, PA, Ruers, TJM, Tumor Resection Margin Definitions in Breast-Conserving Surgery: Systematic Review and Meta-analysis of the Current Literature., Clin Breast Cancer, 2018. 18 (4)(4): p. e595-e600., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29731404/

344. Macdonald, H. R., Silverstein, M. J., Lee, L. A., Ye, W., Sanghavi, P., Holmes, D. R., et.al. Margin width as the sole determinant of local recurrence after breast conservation in patients with ductal carcinoma in situ of the breast, Am J Surg, 2006. 192(4): p. 420-2., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16978941

345. Hughes, L. L., Wang, M., Page, D. L., Gray, R., Solin, L. J., Davidson, N. E., et.al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group, J Clin Oncol, 2009. 27(32): p. 5319-24., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826126

346. Kim, D, Ki, Y, Kim, W, Park, D, Joo, J, Jeon, H, et.al. Comparison of local recurrence after mastectomy for pure ductal carcinoma , J Cancer Res Ther, 2020. 16 (6)(6): p. 1197-1202., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33342773/

347. Solin, LJ, Gray, R, Hughes, LL, Wood, WC, Lowen, MA, Badve, SS, et.al. Surgical Excision Without Radiation for Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: 12-Year Results From the ECOG-ACRIN E5194 Study., J Clin Oncol, 2015. 33 (33)(33): p. 3938-44., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26371148/

348. 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/

349. 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/

350. 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/

351. Shapiro-Wright, H. M., Julian, T. B., Sentinel lymph node biopsy and management of the axilla in ductal carcinoma in situ, J Natl Cancer Inst Monogr, 2010. 2010(41): p. 145-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20956820

352. Tunon-de-Lara, C., Chauvet, M. P., Baranzelli, M. C., Baron, M., Piquenot, J., Le-Bouedec, G., et.al. The Role of Sentinel Lymph Node Biopsy and Factors Associated with Invasion in Extensive DCIS of the Breast Treated by Mastectomy: The Cinnamome Prospective Multicenter Study, Ann Surg Oncol, 2015. 22(12): p. 3853-60., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25777085

353. 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

354. Goodwin, A., Parker, S., Ghersi, 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

355. 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

356. 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

357. 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/

358. 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/

359. 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/

360. 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/

361. 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/

362. 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/

363. 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/

364. Stuart, K. E., Houssami, N., Taylor, R., Hayen, A., Boyages, J., Long-term outcomes of ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis, BMC Cancer, 2015. 15: p. 890., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26555555

365. Subhedar, P., Olcese, C., Patil, S., Morrow, M., Van Zee, K. J., Decreasing Recurrence Rates for Ductal Carcinoma In Situ: Analysis of 2996 Women Treated with Breast-Conserving Surgery Over 30 Years, Ann Surg Oncol, 2015. 22(10): p. 3273-81., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26215193

366. Miller, K. L., Marks, L. B., Barrier, R. C., Jr., Leight, G. S., Clough, R. W., Prosnitz, R. G., et.al. Increased sectioning of pathologic specimens with ductal carcinoma in situ of the breast: are there clinical consequences?, Clin Breast Cancer, 2003. 4(3): p. 198-202., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499013

367. Wehner, P., Lagios, M. D., Silverstein, M. J., DCIS treated with excision alone using the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines, Ann Surg Oncol, 2013. 20(10): p. 3175-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23975306

368. Rutgers, E. J., Quality control in the locoregional treatment of breast cancer, Eur J Cancer, 2001. 37(4): p. 447-53., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11267852

369. Sagara, Y., Mallory, M. A., Wong, S., Aydogan, F., DeSantis, S., Barry, W. T., et.al. Survival Benefit of Breast Surgery for Low-Grade Ductal Carcinoma In Situ: A Population-Based Cohort Study, JAMA Surg, 2015. 150(8): p. 739-45., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26039049

370. 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

371. 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/

372. Cuzick, J, Sestak, I, Forbes, JF, Dowsett, M, Cawthorn, S, Mansel, RE, et.al. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial., Lancet, 2020. 395 (10218)(10218): p. 117-122., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31839281/

373. Lazzeroni, M, Puntoni, M, Guerrieri-Gonzaga, A, Serrano, D, Boni, L, Buttiron Webber, T, et.al. Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Recurrence in Breast Noninvasive Neoplasia: A 10-Year Follow-Up of TAM-01 Study., J Clin Oncol, 2023. 41 (17)(17): p. 3116-3121., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36917758/

374. Guerrieri-Gonzaga, A., Lazzeroni, M., Botteri, E., Serrano, D., Rotmensz, N., Varricchio, M. C., et.al. Effect of low-dose tamoxifen after surgical excision of ductal intraepithelial neoplasia: results of a large retrospective monoinstitutional cohort study, Ann Oncol, 2013. 24(7): p. 1859-66., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23532115

375. Allred, D. C., Anderson, S. J., Paik, S., Wickerham, D. L., Nagtegaal, I. D., Swain, S. M., et.al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24, J Clin Oncol, 2012. 30(12): p. 1268-73., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22393101

376. Staley, H., McCallum, I., Bruce, J., Postoperative tamoxifen for ductal carcinoma in situ, Cochrane Database Syst Rev, 2012. 10: p. Cd007847., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23076938

377. Wapnir, I. L., Dignam, J. J., Fisher, B., Mamounas, E. P., Anderson, S. J., Julian, T. B., et.al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS, J Natl Cancer Inst, 2011. 103(6): p. 478-88., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21398619

378. Cuzick, J., Sestak, I., Pinder, S. E., Ellis, I. O., Forsyth, S., Bundred, N. J., et.al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial, Lancet Oncol, 2011. 12(1): p. 21-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145284

379. Wheelwright, S, Matthews, L, Jenkins, V, May, S, Rea, D, Fairbrother, P, et.al. Recruiting women with ductal carcinoma in situ to a randomised controlled trial: lessons from the LORIS study., Trials, 2023. 24 (1)(1): p. 670., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37838682/

380. Management of Low Risk Ductal Carcinoma in Situ (Low-risk DCIS): a Non-randomized, Multicenter, Non-inferiority Trial; Standard Therapy Approach Versus Active Surveillance, https://clinicaltrials.gov/study/NCT02492607

381. Comparing an Operation to Monitoring, With or Without Endocrine Therapy (COMET) Trial For Low Risk DCIS: A Phase III Prospective Randomized Trial, https://clinicaltrials.gov/study/NCT02926911

382. 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/

383. Calhoun, B. C., Collins, L. C., Recommendations for excision following core needle biopsy of the breast: a contemporary evaluation of the literature, Histopathology, 2016. 68(1): p. 138-51., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26768035

384. Fox, SB, Webster, F, Chen, CJ, Chua, B, Collins, L, Foschini, MP, et.al. Dataset for pathology reporting of ductal carcinoma in situ, variants of lobular carcinoma in situ and low-grade lesions: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR)., Histopathology, 2022. 81 (4)(4): p. 467-476., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35869801/

385. Rubio, IT, Wyld, L, Marotti, L, Athanasiou, A, Regitnig, P, Catanuto, G, et.al. European guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of breast lesions with uncertain malignant potential (B3 lesions) developed jointly by EUSOMA, EUSOBI, ESP (BWG) and ESSO., Eur J Surg Oncol, 2024. 50 (1)(1): p. 107292., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38061151/

386. Who COTEB, WHO Classification of Tumours - Breast Tumours.International Agency for Research on Cancer, 2019.

387. Elfgen, C, Leo, C, Kubik-Huch, RA, Muenst, S, Schmidt, N, Quinn, C, et.al. Third International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions)., Virchows Arch, 2023. 483 (1)(1): p. 5-20., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37330436/

388. Collins, L. C., Aroner, S. A., Connolly, J. L., Colditz, G. A., Schnitt, S. J., Tamimi, R. M., Breast cancer risk by extent and type of atypical hyperplasia: An update from the Nurses' Health Studies, Cancer, 2016. 122(4): p. 515-20., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26565738

389. Buckley, E., Sullivan, T., Farshid, G., Hiller, J., Roder, D., Risk profile of breast cancer following atypical hyperplasia detected through organized screening, Breast, 2015. 24(3): p. 208-12., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25681318

390. Hartmann, L. C., Radisky, D. C., Frost, M. H., Santen, R. J., Vierkant, R. A., Benetti, L. L., et.al. Understanding the premalignant potential of atypical hyperplasia through its natural history: a longitudinal cohort study, Cancer Prev Res (Phila), 2014. 7(2): p. 211-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24480577

391. Degnim, A. C., Visscher, D. W., Berman, H. K., Frost, M. H., Sellers, T. A., Vierkant, R. A., et.al. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study, J Clin Oncol, 2007. 25(19): p. 2671-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17563394

392. Youn, I., Kim, M. J., Moon, H. J., Kim, E. K., Absence of Residual Microcalcifications in Atypical Ductal Hyperplasia Diagnosed via Stereotactic Vacuum-Assisted Breast Biopsy: Is Surgical Excision Obviated?, J Breast Cancer, 2014. 17(3): p. 265-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25320625

393. Mesurolle, B., Perez, J. C., Azzumea, F., Lemercier, E., Xie, X., Aldis, A., et.al. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at sonographically guided core needle biopsy: frequency, final surgical outcome, and factors associated with underestimation, AJR Am J Roentgenol, 2014. 202(6): p. 1389-94., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24848840

394. Khoury, T., Chen, X., Wang, D., Kumar, P., Qin, M., Liu, S., et.al. Nomogram to predict the likelihood of upgrade of atypical ductal hyperplasia diagnosed on a core needle biopsy in mammographically detected lesions, Histopathology, 2015. 67(1): p. 106-20., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25529860

395. Caplain, A., Drouet, Y., Peyron, M., Peix, M., Faure, C., Chassagne-Clement, C., et.al. Management of patients diagnosed with atypical ductal hyperplasia by vacuum-assisted core biopsy: a prospective assessment of the guidelines used at our institution, Am J Surg, 2014. 208(2): p. 260-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24680949

396. Eby, P. R., Ochsner, J. E., DeMartini, W. B., Allison, K. H., Peacock, S., Lehman, C. D., Frequency and upgrade rates of atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotactic vacuum-assisted breast biopsy: 9-versus 11-gauge, AJR Am J Roentgenol, 2009. 192(1): p. 229-34., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19098204

397. Degnim, A. C., King, T. A., Surgical management of high-risk breast lesions, Surg Clin North Am, 2013. 93(2): p. 329-40., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23464689

398. Yu, Y. H.A Liang, C.A Yuan, X. Z., Diagnostic value of vacuum-assisted breast biopsy for breast carcinoma: a meta-analysis and systematic review, Breast Cancer Res Treat, 2010. 120(2): p. 469-79., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20130983

399. Sneige, N., Lim, S. C., Whitman, G. J., Krishnamurthy, S., Sahin, A. A., Smith, T. L., et.al. Atypical ductal hyperplasia diagnosis by directional vacuum-assisted stereotactic biopsy of breast microcalcifications. Considerations for surgical excision, Am J Clin Pathol, 2003. 119(2): p. 248-53., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12579995

400. Ely, K. A., Carter, B. A., Jensen, R. A., Simpson, J. F., Page, D. L., Core biopsy of the breast with atypical ductal hyperplasia: a probabilistic approach to reporting, Am J Surg Pathol, 2001. 25(8): p. 1017-21., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11474285

401. Nguyen, C. V., Albarracin, C. T., Whitman, G. J., Lopez, A., Sneige, N., Atypical ductal hyperplasia in directional vacuum-assisted biopsy of breast microcalcifications: considerations for surgical excision, Ann Surg Oncol, 2011. 18(3): p. 752-61., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20972636

402. Allison, K. H., Eby, P. R., Kohr, J., DeMartini, W. B., Lehman, C. D., Atypical ductal hyperplasia on vacuum-assisted breast biopsy: suspicion for ductal carcinoma in situ can stratify patients at high risk for upgrade, Hum Pathol, 2011. 42(1): p. 41-50., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20970167

403. Wagoner, M. J., Laronga, C., Acs, G., Extent and histologic pattern of atypical ductal hyperplasia present on core needle biopsy specimens of the breast can predict ductal carcinoma in situ in subsequent excision, Am J Clin Pathol, 2009. 131(1): p. 112-21., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19095574

404. Kohr, J. R., Eby, P. R., Allison, K. H., DeMartini, W. B., Gutierrez, R. L., Peacock, S., et.al. Risk of upgrade of atypical ductal hyperplasia after stereotactic breast biopsy: effects of number of foci and complete removal of calcifications, Radiology, 2010. 255(3): p. 723-30., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20173103

405. Morrow, M., Schnitt, S. J., Norton, L., Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer, Nat Rev Clin Oncol, 2015. 12(4): p. 227-38., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25622978

406. Port, ER, Park, A, Borgen, PI, Morris, E, Montgomery, LL, Results of MRI screening for breast cancer in high-risk patients with LCIS and atypical hyperplasia., Ann Surg Oncol, 2007. 14 (3)(3): p. 1051-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17206485/

407. Page, D. L., Kidd, T. E., Jr., Dupont, W. D., Simpson, J. F., Rogers, L. W., Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease, Hum Pathol, 1991. 22(12): p. 1232-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1748429

408. Dabbs, D. J., Schnitt, S. J., Geyer, F. C., Weigelt, B., Baehner, F. L., Decker, T., et.al. Lobular neoplasia of the breast revisited with emphasis on the role of E-cadherin immunohistochemistry, Am J Surg Pathol, 2013. 37(7): p. e1-11., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23759937

409. King, TA, Pilewskie, M, Muhsen, S, Patil, S, Mautner, SK, Park, A, et.al. Lobular Carcinoma in Situ: A 29-Year Longitudinal Experience Evaluating Clinicopathologic Features and Breast Cancer Risk., J Clin Oncol, 2015. 33 (33)(33): p. 3945-52., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26371145/

410. van Maaren, MC, Ávila, AO, van Manen, JG, Menke-Pluijmers, MB, Veltman, J, Bart, J, et.al. Trends in incidence, treatment, survival and subsequent breast cancer in lobular carcinoma in situ in the Netherlands: A population-based analysis., Breast, 2021. 59 (): p. 376-382., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34428722/

411. Nakhlis, F., Gilmore, L., Gelman, R., Bedrosian, I., Ludwig, K., Hwang, E. S., et.al. Incidence of Adjacent Synchronous Invasive Carcinoma and/or Ductal Carcinoma In-situ in Patients with Lobular Neoplasia on Core Biopsy: Results from a Prospective Multi-Institutional Registry (TBCRC 020), Ann Surg Oncol, 2016. 23(3): p. 722-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26542585

412. Brogi, E, The morphologic spectrum of lobular carcinoma in situ (LCIS) observations on clinical significance, management implications and diagnostic pitfalls of classic, florid and pleomorphic LCIS., Virchows Arch, 2022. 481 (6)(6): p. 823-837., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35567633/

413. Bagaria, S. P., Shamonki, J., Kinnaird, M., Ray, P. S., Giuliano, A. E., The florid subtype of lobular carcinoma in situ: marker or precursor for invasive lobular carcinoma?, Ann Surg Oncol, 2011. 18(7): p. 1845-51., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21287281

414. Ross, D. S., Hoda, S. A., Microinvasive (T1mic) lobular carcinoma of the breast: clinicopathologic profile of 16 cases, Am J Surg Pathol, 2011. 35(5): p. 750-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21415700

415. Singh, K, Sung, CJ, Quddus, MR, Descriptive study comparing outcomes of classic and nonclassic lobular carcinoma in situ (florid and pleomorphic) initially diagnosed on core needle biopsy., Breast J, 2020. 26 (12)(12): p. 2350-2356., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33047861/

416. Khoury, T, Karabakhtsian, RG, Mattson, D, Yan, L, Syriac, S, Habib, F, et.al. Pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast: clinicopathological review of 47 cases., Histopathology, 2014. 64 (7)(7): p. 981-93., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24372322/

417. Reis-Filho, J. S., Simpson, P. T., Jones, C., Steele, D., Mackay, A., Iravani, M., et.al. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: role of comprehensive molecular pathology in characterization of an entity, J Pathol, 2005. 207(1): p. 1-13., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15957152

418. Masannat, YA, Husain, E, Roylance, R, Heys, SD, Carder, PJ, Ali, H, et.al. Pleomorphic LCIS what do we know? A UK multicenter audit of pleomorphic lobular carcinoma in situ., Breast, 2018. 38 (): p. 120-124., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29310036/

419. Brogi, E., Murray, M. P., Corben, A. D., Lobular carcinoma, not only a classic, Breast J, 2010. 16 Suppl 1: p. S10-4., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21050299

420. Sinn, H. P., Helmchen, B., Heil, J., Aulmann, S., [Lobular neoplasms and invasive lobular breast cancer], Pathologe, 2014. 35(1): p. 45-53., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24435155

421. Pinder, Sarah E., Shaaban, Abeer M., In situ lobular proliferations of the breast, Mini-Symposium: Breast Pathology, 2018. 24(2): p. 58 - 63., https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756231717301925

422. Schnitt, S. J., Vincent-Salomon, A., Columnar cell lesions of the breast, Adv Anat Pathol, 2003. 10(3): p. 113-24., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12717115

423. Abdel-Fatah, T. M., Powe, D. G., Hodi, Z., Reis-Filho, J. S., Lee, A. H., Ellis, I. O., Morphologic and molecular evolutionary pathways of low nuclear grade invasive breast cancers and their putative precursor lesions: further evidence to support the concept of low nuclear grade breast neoplasia family, Am J Surg Pathol, 2008. 32(4): p. 513-23., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18223478

424. Brandt, S. M., Young, G. Q., Hoda, S. A., The "Rosen Triad": tubular carcinoma, lobular carcinoma in situ, and columnar cell lesions, Adv Anat Pathol, 2008. 15(3): p. 140-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18434766

425. Aulmann, S., Braun, L., Mietzsch, F., Longerich, T., Penzel, R., Schirmacher, P., et.al. Transitions between flat epithelial atypia and low-grade ductal carcinoma in situ of the breast, Am J Surg Pathol, 2012. 36(8): p. 1247-52., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22790863

426. Sinn, H. P., Breast cancer precursors: lessons learned from molecular genetics, J Mol Med (Berl), 2009. 87(2): p. 113-5., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139833

427. Lopez-Garcia, M. A., Geyer, F. C., Lacroix-Triki, M., Marchio, C., Reis-Filho, J. S., Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways, Histopathology, 2010. 57(2): p. 171-92., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20500230

428. Strickland, S, Turashvili, G, Are Columnar Cell Lesions the Earliest Non-Obligate Precursor in the Low-Grade Breast Neoplasia Pathway?, Curr Oncol, 2022. 29 (8)(8): p. 5664-5681., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36005185/

429. Cullinane, C, Byrne, J, Kelly, L, O Sullivan, M, Antony Corrigan, M, Paul Redmond, H, The positive predictive value of vacuum assisted biopsy (VAB) in predicting final histological diagnosis for breast lesions of uncertain malignancy (B3 lesions): A systematic review & meta-analysis., Eur J Surg Oncol, 2022. 48 (7)(7): p. 1464-1474., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35491362/

430. Wahab, RA, Lee, SJ, Mulligan, ME, Zhang, B, Mahoney, MC, Upgrade Rate of Pure Flat Epithelial Atypia Diagnosed at Core Needle Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis., Radiol Imaging Cancer, 2021. 3 (1)(1): p. e200116., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33778758/

431. Yu, CC, Cheung, YC, Ueng, SH, Chen, SC, Impact of Non-Calcified Specimen Pathology on the Underestimation of Malignancy for the Incomplete Retrieval of Suspicious Calcifications Diagnosed as Flat Epithelial Atypia or Atypical Ductal Hyperplasia by Stereotactic Vacuum-Assisted Breast Biopsy., Korean J Radiol, 2020. 21 (11)(11): p. 1220-1229., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32729266/

432. Rudin, AV, Hoskin, TL, Fahy, A, Farrell, AM, Nassar, A, Ghosh, K, et.al. Flat Epithelial Atypia on Core Biopsy and Upgrade to Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis., Ann Surg Oncol, 2017. 24 (12)(12): p. 3549-3558., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28831724/

433. Beck, AC, Bayard, S, Plitas, G, Sevilimedu, V, Kuba, MG, Garcia, P, et.al. Does Non-Classic Lobular Carcinoma In Situ at the Lumpectomy Margin Increase Local Recurrence?, Ann Surg Oncol, 2023. 30 (10)(10): p. 6061-6069., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37493892/

434. Chester, R., Bokinni, O., Ahmed, I., Kasem, A., UK national survey of management of breast lobular carcinoma in situ, Ann R Coll Surg Engl, 2015. 97(8): p. 574-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26492902

435. Shin, S. J., Lal, A., De Vries, S., Suzuki, J., Roy, R., Hwang, E. S., et.al. Florid lobular carcinoma in situ: molecular profiling and comparison to classic lobular carcinoma in situ and pleomorphic lobular carcinoma in situ, Hum Pathol, 2013. 44(10): p. 1998-2009., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23809857

436. Masannat, Y. A., Bains, S. K., Pinder, S. E., Purushotham, A. D., Challenges in the management of pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast, Breast, 2013. 22(2): p. 194-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23357705

437. Abbassi-Rahbar, S, Sack, S, Larson, KE, Wagner, JL, Kilgore, LJ, Balanoff, CR, et.al. Multidisciplinary Review of Intraductal Papilloma of the Breast can Identify Patients who may Omit Surgical Excision., Ann Surg Oncol, 2021. 28 (10)(10): p. 5768-5774., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34338925/

438. Ni, Y, Tse, GM, Papillary lesions of the breast - review and practical issues., Semin Diagn Pathol, 2022. 39 (5)(5): p. 344-354., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35718581/

439. Petrolla, A, Hicks, DG, Skinner, KA, Wang, X, Detailed Morphologic Evaluation of Breast Papillary Lesions on Core Biopsy Is Critical for Accurate Classification and Clinical Management: The Experience of an Academic Institute., Clin Breast Cancer, 2022. 22 (4)(4): p. e552-e557., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34998709/

440. Wen, X., Cheng, W., Nonmalignant breast papillary lesions at core-needle biopsy: a meta-analysis of underestimation and influencing factors, Ann Surg Oncol, 2013. 20(1): p. 94-101., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22878621

441. Li, X, Gao, H, Xu, M, Wu, Y, Gao, D, Breast papillary lesions diagnosed and treated using ultrasound-guided vacuum-assisted excision., BMC Surg, 2020. 20 (1)(1): p. 204., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32933518/

442. Ma, Z, Arciero, CA, Styblo, TM, Wang, H, Cohen, MA, Li, X, Patients with benign papilloma diagnosed on core biopsies and concordant pathology-radiology findings can be followed: experiences from multi-specialty high-risk breast lesion conferences in an academic center., Breast Cancer Res Treat, 2020. 183 (3)(3): p. 577-584., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32705378/

443. Choi, HY, Kim, SM, Jang, M, Yun, B, Kang, E, Kim, EK, et.al. Benign Breast Papilloma without Atypia: Outcomes of Surgical Excision versus US-guided Directional Vacuum-assisted Removal or US Follow-up., Radiology, 2019. 293 (1)(1): p. 72-80., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31429678/

444. Ni, Y. B., Tse, G. M., Pathological criteria and practical issues in papillary lesions of the breast - a review, Histopathology, 2016. 68(1): p. 22-32., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26768027

445. Ueng, S. H., Mezzetti, T., Tavassoli, F. A., Papillary neoplasms of the breast: a review, Arch Pathol Lab Med, 2009. 133(6): p. 893-907., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19492881

446. 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/

447. Committee, National Clinical Effectiveness, Diagnosis, staging and treatment of patients with breast cancer: national clinical guideline no. 7, 2015.

448. 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

449. 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/

450. Buchholz, T. A., Somerfield, M. R., Griggs, J. J., El-Eid, S., Hammond, M. E., Lyman, G. H., et.al. Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the Society of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncology consensus guideline, J Clin Oncol, 2014. 32(14): p. 1502-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24711553

451. Jones, H. A., Antonini, N., Hart, A. A., Peterse, J. L., Horiot, J. C., Collin, F., et.al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial, J Clin Oncol, 2009. 27(30): p. 4939-47., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720914

452. 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

453. 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

454. 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

455. 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

456. 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

457. 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

458. 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

459. 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/

460. 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/

461. 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/

462. 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/

463. 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/

464. 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/

465. Christiansen, P, Carstensen, SL, Ejlertsen, 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/

466. 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/

467. 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/

468. 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

469. 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

470. 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

471. 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

472. 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

473. 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

474. 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

475. 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

476. Hennigs, A, Fuchs, V, Sinn, HP, Riedel, F, Rauch, G, Smetanay, K, et.al. Do Patients After Reexcision Due to Involved or Close Margins Have the Same Risk of Local Recurrence as Those After One-Step Breast-Conserving Surgery?, Ann Surg Oncol, 2016. 23 (6)(6): p. 1831-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26732272/

477. Chan, BK, Wiseberg-Firtell, JA, Jois, RH, Jensen, K, Audisio, RA, Localization techniques for guided surgical excision of non-palpable breast lesions., Cochrane Database Syst Rev, 2015. 2015 (12)(12): p. CD009206., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26718728/

478. Lin, C, Wang, KY, Chen, HL, Xu, YH, Pan, T, Chen, YD, Specimen mammography for intraoperative margin assessment in breast conserving surgery: a meta-analysis., Sci Rep, 2022. 12 (1)(1): p. 18440., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36323863/

479. Manhoobi, IP, Bodilsen, A, Nijkamp, J, Pareek, A, Tramm, T, Redsted, S, et.al. Diagnostic accuracy of radiography, digital breast tomosynthesis, micro-CT and ultrasound for margin assessment during breast surgery: A systematic review and meta-analysis., Acad Radiol, 2022. 29 (10)(10): p. 1560-1572., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34996687/

480. Bartelink, H., Horiot, J. C., Poortmans, P. M., Struikmans, H., Van den Bogaert, W., Fourquet, A., et.al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-

10882 trial, J Clin Oncol, 2007. 25(22): p. 3259-65., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17577015

481. Koch, CA, Corey, G, Liu, ZA, Han, K, Fyles, A, Partial Breast Irradiation and Surgical Clip Usage for Tumor Bed Delineation After Breast-Conserving Surgery in Canada: A Radiation Oncology Perspective., Adv Radiat Oncol, 2021. 6 (4)(4): p. 100701., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34409206/
482. Bossuyt, V., Provenzano, E., Symmans, W. F., Boughey, J. C., Coles, C., Curigliano, G., et.al. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration, Ann Oncol, 2015. 26(7): p. 1280-91., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26019189
483. Schulz-Wendtland, R, Dankerl, P, Bani, MR, Fasching, PA, Heusinger, K, Lux, MP, et.al. Evaluation of a Marker Clip System in Sonographically Guided Core Needle Biopsy for Breast Cancer Localization Before and After Neoadjuvant Chemotherapy., Geburtshilfe Frauenheilkd, 2017. 77 (2)(2): p. 169-175., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28331239/
484. Hoffmann, J., Wallwiener, D., Classifying breast cancer surgery: a novel, complexity-based system for oncological, oncoplastic and reconstructive procedures, and proof of principle by analysis of 1225 operations in 1166 patients, BMC Cancer, 2009. 9: p. 108., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19356240
485. Chatterjee, A, Gass, J, Patel, K, Holmes, D, Kopkash, K, Peiris, L, et.al. A Consensus Definition and Classification System of Oncoplastic Surgery Developed by the American Society of Breast Surgeons., Ann Surg Oncol, 2019. 26 (11)(11): p. 3436-3444., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30977016/
486. Clough, KB, Kaufman, GJ, Nos, C, Buccimazza, I, Sarfati, IM, Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery., Ann Surg Oncol, 2010. 17 (5)(5): p. 1375-91., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20140531/
487. 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
488. 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
489. 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
490. 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
491. 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
492. Lanitis, S., Tekkis, P. P., Sgourakis, G., Dimopoulos, N., Al Mufti, R., Hadjiminas, 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

493. 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

494. 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

495. Dawood, S, Merajver, SD, Viens, P, Vermeulen, PB, Swain, SM, Buchholz, TA, et.al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment., Ann Oncol, 2011. 22 (3)(3): p. 515-523., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20603440/

496. Smith, BL, Tang, R, Rai, U, Plichta, JK, Colwell, AS, Gadd, MA, et.al. Oncologic Safety of Nipple-Sparing Mastectomy in Women with Breast Cancer., J Am Coll Surg, 2017. 225 (3)(3): p. 361-365., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28728962/

497. Colwell, AS, Christensen, JM, Nipple-Sparing Mastectomy and Direct-to-Implant Breast Reconstruction., Plast Reconstr Surg, 2017. 140 (5S Advances in Breast Reconstruction)(5S Advances in Breast Reconstruction): p. 44S-50S., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29064921/

498. Zaborowski, AM, Roe, S, Rothwell, J, Evoy, D, Geraghty, J, McCartan, D, et.al. A systematic review of oncological outcomes after nipple-sparing mastectomy for breast cancer., J Surg Oncol, 2023. 127 (3)(3): p. 361-368., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36208279/

499. Youn, S, Lee, E, Peiris, L, Olson, D, Lesniak, D, Rajaee, N, Spare the Nipple: A Systematic Review of Tumor Nipple-Distance and Oncologic Outcomes in Nipple-Sparing Mastectomy., Ann Surg Oncol, 2023. 30 (13)(13): p. 8381-8388., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37620525/

500. Mota, BS, Riera, R, Ricci, MD, Barrett, J, de Castria, TB, Atallah, ÁN, et.al. Nipple- and areola-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer., Cochrane Database Syst Rev, 2016. 11 (11)(11): p. CD008932., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27898991/

501. Mota, BS, Bevilacqua, JLB, Barrett, J, Ricci, MD, Munhoz, AM, Filassi, JR, et.al. Skin-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer., Cochrane Database Syst Rev, 2023. 3 (3)(3): p. CD010993., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36972145/

502. Copson, ER, Maishman, TC, Tapper, WJ, Cutress, RI, Greville-Heygate, S, Altman, DG, et.al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study., Lancet Oncol, 2018. 19 (2)(2): p. 169-180., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29337092/

503. Lambertini M, Sonnenblick A, Agostinetto E et al., BRCA-mutation Carriers With a History of Early-onset Breast Cancer May Benefit From Risk-reducing SurgerySan Antonio Breast Cancer Symposium, 2024.

504. 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

505. Seabrook, M, Navas, AS, Rao, A, Meta-analysis and systematic review of long-term oncological safety of immediate breast reconstruction in patients with locally advanced breast cancer., J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2025. 100 (): p. 45-54., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39602924/

506. Bargon, CA, Young-Afat, DA, Ikinci, 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/

507. Tukiama, R, Vieira, RAC, Moura, ECR, Oliveira, AGC, Facina, G, Zucca-Matthes, G, et.al. Oncologic safety of breast reconstruction with autologous fat grafting: A systematic review and meta-analysis., Eur J Surg Oncol, 2022. 48 (4)(4): p. 727-735., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34972623/

508. Wang, K, Yu, Z, Rong, X, Tang, J, Dang, J, Li, H, et.al. Meta-Analysis of the Oncological Safety of Autologous Fat Grafting After Breast Cancer on Basic Science and Clinical Studies., Aesthetic Plast Surg, 2023. 47 (4)(4): p. 1245-1257., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36542092/

509. Lo Torto, F, Patanè, L, Abbaticchio, D, Pagnotta, A, Ribuffo, D, Autologous Fat Grafting (AFG): A Systematic Review to Evaluate Oncological Safety in Breast Cancer Patients., J Clin Med, 2024. 13 (15)(15):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39124636/

510. Kuruvilla, AS, Yan, Y, Rathi, S, Wang, F, Weichman, KE, Ricci, JA, Oncologic Safety in Autologous Fat Grafting After Breast Conservation Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis of the Literature., Ann Plast Surg, 2023. 90 (1)(1): p. 106-110., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36534109/

511. Yu, W, Wang, Z, Dai, Y, Zhao, S, Chen, H, Wang, S, et.al. Autologous fat grafting for postoperative breast reconstruction: A systemic review., Regen Ther, 2024. 26 (): p. 1010-1017., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39553540/

512. Sun, Y, Liu, Q, Zhu, J, Hu, H, Lu, L, Ying, J, et.al. Optimal Strategies for Autologous Fat Grafting in Breast Augmentation and Reconstruction: A Systematic Review and Network Meta-Analysis., Plast Reconstr Surg, 2025. 155 (2)(2): p. 243e-255e., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39874946/

513. Zhang, X, Cai, L, Yin, B, Han, X, Li, F, Total breast reconstruction using large-volume condensed and viable fat grafting after mastectomy., J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2021. 74 (5)(5): p. 966-973., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33341385/

514. Al Qurashi, AA, Shah Mardan, QNM, Alzahrani, IA, AlAlwan, AQ, Bafail, A, Alaa Adeen, AM, et.al. Efficacy of Exclusive Fat Grafting for Breast Reconstruction: An Updated Systematic Review and Meta-analysis., Aesthetic Plast Surg, 2024. 48 (23)(23): p. 4979-4985., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38772941/

515. Goncalves, R, Mota, BS, Sobreira-Lima, B, Ricci, MD, Soares, JM, Munhoz, AM, et.al. The oncological safety of autologous fat grafting: a systematic review and meta-analysis., BMC Cancer, 2022. 22 (1)(1): p. 391., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35410265/

516. Li, M, Shi, Y, Li, Q, Guo, X, Han, X, Li, F, Oncological Safety of Autologous Fat Grafting in Breast Reconstruction: A Meta-analysis Based on Matched Cohort Studies., Aesthetic Plast Surg, 2022. 46 (3)(3): p. 1189-1200., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34981157/

517. Calabrese, C, Distante, V, Orzalesi, L, Immediate reconstruction with mammaplasty in conservative breast cancer treatment: Long-term results. Focus Rec Breast Cancer Surg, Osp Ital Chir, 2001. 7: p. 38-46.

518. Lee, KT, Mun, GH, Prosthetic breast reconstruction in previously irradiated breasts: A meta-analysis., J Surg Oncol, 2015. 112 (5)(5): p. 468-75., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26374273/

519. Zugasti, A, Hontanilla, B, The Impact of Adjuvant Radiotherapy on Immediate Implant-based Breast Reconstruction Surgical and Satisfaction Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis., Plast Reconstr Surg Glob Open, 2021. 9 (11)(11): p. e3910., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34765389/

520. Awadeen, A, Fareed, M, Elameen, AM, The Impact of Postmastectomy Radiation Therapy on the Outcomes of Prepectoral Implant-Based Breast Reconstruction: A Systematic Review and Meta-Analysis., Aesthetic Plast Surg, 2023. 47 (1)(1): p. 81-91., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35879475/

521. Kroll, S. S., Khoo, A., Singletary, S. E., Ames, F. C., Wang, B. G., Reece, G. P., et.al. Local recurrence risk after skin-sparing and conventional mastectomy: a 6-year follow-up, Plast Reconstr Surg, 1999. 104(2): p. 421-5., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10654685

522. Bohmert, H., Gabka, CJ., Plastic and reconstructive surgery of the breast, Thieme.

523. Plastische ChirurgieKrupp, S., 1994.

524. Magill, LJ, Robertson, FP, Jell, G, Mosahebi, A, Keshtgar, M, Determining the outcomes of post-mastectomy radiation therapy delivered to the definitive implant in patients undergoing one- and two-stage implant-based breast reconstruction: A systematic review and meta-analysis., J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2017. 70 (10)(10): p. 1329-1335., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28743588/

525. Kuruvilla, AS, Gopman, JM, Cham, S, Henderson, PW, Nipple-areolar tattoo: Comprehensive review of history, theory, technique, and outcomes., J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2022. 75 (2)(2): p. 544-549., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34728157/

526. Hammond, JB, Teven, CM, Bernard, RW, Lucas, HD, Casey, WJ, Siebeneck, ET, et.al. 3D Nipple-Areolar Tattoo: It's Technique, Outcomes, and Utilization., Aesthetic Plast Surg, 2021. 45 (2)(2): p. 453-458., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32968821/

527. Rice, M, Colavitti, G, Jackson, P, Wilson, S, Nipple Areola Complex Reconstruction: An 8-Year Experience With Modified Technique and Systematic Review., Eplasty, 2024. 24 (): p. e36., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39224406/

528. 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

529. 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/

530. 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/

531. 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. ():, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39665649/

532. 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

533. Galimberti, V., Cole, B. F., Zurrida, 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

534. 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/

535. 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/

536. 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/

537. Hortobagyi, GN, Lacko, A, Sohn, J, Cruz, F, Ruiz Borrego, M, Manikhas, A, et.al. A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial., Ann Oncol, 2025. 36 (2)(2): p. 149-157., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39442617/

538. Johnston, SRD, Toi, M, O'Shaughnessy, J, Rastogi, P, Campone, M, Neven, P, et.al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial., Lancet Oncol, 2023. 24 (1)(1): p. 77-90., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36493792/

539. Galimberti, V, Cole, BF, Viale, G, Veronesi, P, Vicini, E, Intra, M, et.al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial., Lancet Oncol, 2018. 19 (10)(10): p. 1385-1393., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30196031/

540. 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

541. 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

542. Donker, M., van Tienhoven, G., Straver, M. E., Meijnen, P., van de Velde, C. J., Mansel, R. E., et.al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial, Lancet Oncol, 2014. 15(12): p. 1303-10., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439688

543. Zarifmahmoudi, 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/

544. 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/

545. 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

546. 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

547. Hartmann, S, Kühn, T, Hauptmann, M, Stickeler, E, Thill, M, Lux, MP, et.al. Axillary Staging after Neoadjuvant Chemotherapy for Initially Node-Positive Breast Carcinoma in Germany: Initial Data from the AXSANA study., Geburtshilfe Frauenheilkd, 2022. 82 (9)(9): p. 932-940., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36110892/

548. Banys-Paluchowski, M, Gasparri, ML, de Boniface, J, Gentilini, O, Stickeler, E, Hartmann, S, et.al. Surgical Management of the Axilla in Clinically Node-Positive Breast Cancer Patients Converting to Clinical Node Negativity through Neoadjuvant Chemotherapy: Current Status, Knowledge Gaps, and Rationale for the EUBREAST-03 AXSANA Study., Cancers (Basel), 2021. 13 (7)(7):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33805367/

549. Simons, JM, van Nijnatten, TJA, van der Pol, CC, van Diest, PJ, Jager, A, van Klaveren, D, et.al. Diagnostic Accuracy of Radioactive Iodine Seed Placement in the Axilla With Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Node-Positive Breast Cancer., JAMA Surg, 2022. 157 (11)(11): p. 991-999., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36069889/

550. Kuemmel, S, Heil, J, Bruzas, S, Breit, E, Schindowski, D, Harrach, H, et.al. Safety of Targeted Axillary Dissection After Neoadjuvant Therapy in Patients With Node-Positive Breast Cancer., JAMA Surg, 2023. 158 (8)(8): p. 807-815., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37285140/

551. Cabioglu, N, Karanlik, H, Igci, A, Muslumanoglu, M, Gulcelik, MA, Uras, C, et.al. Breast Cancer Recurrence in Initially Clinically Node-Positive Patients Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in the NEOSENTITURK-Trials MF18-02/18-03., Ann Surg Oncol, 2025. 32 (2)(2): p. 952-966., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39623189/

552. Montagna, G, Mrdutt, MM, Sun, SX, Hlavin, C, Diego, EJ, Wong, SM, et.al. Omission of Axillary Dissection Following Nodal Downstaging With Neoadjuvant Chemotherapy., JAMA Oncol, 2024. 10 (6)(6): p. 793-798., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38662396/

553. Montagna, G, Laws, A, Ferrucci, M, Mrdutt, MM, Sun, SX, Bademler, S, et.al. Nodal Burden and Oncologic Outcomes in Patients With Residual Isolated Tumor Cells After Neoadjuvant Chemotherapy (ypN0i+): The OPBC-05/ICARO Study., J Clin Oncol, 2024. 43 (7)(7): p. JCO2401052., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39509672/

554. Lee, A. H., Anderson, N., Carder, P., Cooke, J., Deb, R., Ellis, I. O., et.al. Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening. G 150The Royal College of Pathologists, 2016. p. 1-74., https://www.researchgate.net/publication/339146516_Guidelines_for_non-operative_diagnostic_procedures_and_reporting_in_breast_cancer_screening_February_2017_Royal_College_of_Pathologists_Publication_G150

555. Ellis, I, Webster, F, Allison, KH, Dang, C, Gobbi, H, Kulka, J, et.al. Dataset for reporting of the invasive carcinoma of the breast: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR)., Histopathology, 2024. 85 (3)(3): p. 418-436., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38719547/

556. Bossuyt, V, Provenzano, E, Symmans, WF, Webster, F, Allison, KH, Dang, C, et.al. A dedicated structured data set for reporting of invasive carcinoma of the breast in the setting of neoadjuvant therapy: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR)., Histopathology, 2024. 84 (7)(7): p. 1111-1129., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38443320/

557. Cserni, G, Brogi, E, Cody, HS, Deb, R, Farshid, G, O'Toole, S, et.al. Reporting of Surgically Removed Lymph Nodes for Breast Tumors: Recommendations From the International Collaboration on Cancer Reporting., Arch Pathol Lab Med, 2022. 146 (11)(11): p. 1308-1318., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36270029/

558. 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/

559. Denduluri, N, Somerfield, MR, Chavez-MacGregor, M, Comander, AH, Dayao, Z, Eisen, A, et.al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Guideline Update., J Clin Oncol, 2021. 39 (6)(6): p. 685-693., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33079579/

560. 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/

561. 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/

562. 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/

563. Henry, NL, Somerfield, MR, Dayao, Z, Elias, A, Kalinsky, K, McShane, LM, et.al. Biomarkers for Systemic Therapy in Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update., J Clin Oncol, 2022. 40 (27)(27): p. 3205-3221., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35759724/

564. Cserni, G., Amendoeira, I., Apostolikas, N., Bellocq, J. P., Bianchi, S., Bussolati, G., et.al. Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for the formulation of guidelines, Eur J Cancer, 2003. 39(12): p. 1654-67., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12888359

565. Langer, I., Guller, U., Berclaz, G., Koechli, O. R., Moch, H., Schaer, G., et.al. Accuracy of frozen section of sentinel lymph nodes: a prospective analysis of 659 breast cancer patients of the Swiss multicenter study, Breast Cancer Res Treat, 2009. 113(1): p. 129-36., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18297394

566. Radi, MJ, Calcium oxalate crystals in breast biopsies. An overlooked form of microcalcification associated with benign breast disease., Arch Pathol Lab Med, 1989. 113 (12)(12): p. 1367-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2589947/

567. Brierley, James, Gospodarowicz, M. K., Wittekind, Ch (Hrsg.), TNM classification of malignant tumoursJohn Wiley & Sons, Inc., 2017.

568. Faragalla, H, Plotkin, A, Barnes, P, Lu, FI, Kos, Z, Mulligan, AM, et.al. Ki67 in Breast Cancer Assay: An Ad Hoc Testing Recommendation from the Canadian Association of Pathologists Task Force., Curr Oncol, 2023. 30 (3)(3): p. 3079-3090., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36975446/

569. 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/

570. NICE, Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. CG80National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2009 (last update 2017). p. 1-26., nice.org.uk/guidance/cg80

571. 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.

572. Gennari, A, André, F, Barrios, CH, Cortés, J, de Azambuja, E, DeMichele, A, et.al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer., Ann Oncol, 2021. 32 (12)(12): p. 1475-1495., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34678411/

573. Yeung, C, Hilton, J, Clemons, M, Mazzarello, S, Hutton, B, Haggar, F, et.al. Estrogen, progesterone, and HER2/neu receptor discordance between primary and metastatic breast tumours-a review., Cancer Metastasis Rev, 2016. 35 (3)(3): p. 427-37., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27405651/

574. Schrijver, WAME, Suijkerbuijk, KPM, van Gils, CH, van der Wall, E, Moelans, CB, van Diest, PJ, Receptor Conversion in Distant Breast Cancer Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis., J Natl Cancer Inst, 2018. 110 (6)(6): p. 568-580., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29315431/

575. 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

576. Nothacker, M., Lelgemann, M., Giersiepen, K., S, Weinbrenner, Evidenzbericht 2007 zur S3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland.Ärztliches Zentrum für Qualität in der der Medizin (ÄZQ), 2007. p. 1-281., https://register.awmf.org/assets/guidelines/077-001_S3_Brustkrebs-Frueherkennung_evidenz_02-2008_02-2011.pdf

577. 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

578. Rüschoff, J., Lebeau, A., Kreipe, H., Sinn, P., Gerharz, C. D., Koch, W., et.al. Assessing HER2 testing quality in breast cancer: variables that influence HER2 positivity rate from a large, multicenter, observational study in Germany, Mod Pathol, 2017. 30(2): p. 217-226., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27767099

579. Acs, B, Leung, SCY, Kidwell, KM, Arun, I, Augulis, R, Badve, SS, et.al. Systematically higher Ki67 scores on core biopsy samples compared to corresponding resection specimen in breast cancer: a multi-operator and multi-institutional study., Mod Pathol, 2022. 35 (10)(10): p. 1362-1369., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35729220/

580. 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/

581. 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/

582. Lebeau, A., Turzynski, A., Braun, S., Behrhof, W., Fleige, B., Schmitt, W. D., et.al. Reliability of human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemistry in breast core needle biopsies, J Clin Oncol, 2010. 28(20): p. 3264-70., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498397

583. NZGG, Management of Early Breast CancerNew 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

584. 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

585. 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

586. 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

587. 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

588. 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

589. 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

590. 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

591. 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/

592. NICE, Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. CG80National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2009 (last update 2017). p. 1-26., nice.org.uk/guidance/cg80

593. 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

594. 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

595. 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

596. 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

597. 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

598. 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

599. 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

600. 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

601. 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

602. 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

603. 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

604. 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/

605. 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/

606. Perou, C. M., Sorlie, T., Eisen, M. B., van de Rijn, M., Jeffrey, S. S., Rees, C. A., et.al. Molecular portraits of human breast tumours, Nature, 2000. 406(6797): p. 747-52., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10963602

607. Sorlie, T., Perou, C. M., Tibshirani, R., Aas, T., Geisler, S., Johnsen, H., et.al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications, Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. 98(19): p. 10869-74., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11553815

608. Parker, J. S., Mullins, M., Cheang, M. C., Leung, S., Voduc, D., Vickery, T., et.al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes, J Clin Oncol, 2009. 27(8): p. 1160-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19204204

609. Sestak, I, Buus, R, Cuzick, J, Dubsky, P, Kronenwett, R, Denkert, C, et.al. Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial., JAMA Oncol, 2018. 4 (4)(4): p. 545-553., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29450494/

610. Sestak, I, Buus, R, Cuzick, J, Dubsky, P, Kronenwett, R, Ferree, S, et.al. Abstract S6-05: Comprehensive comparison of prognostic signatures for breast cancer in TransATAC, Cancer Research, 2017. 77(4 Supplement): p. S6-05-S6-05.

611. Sestak, I, Cuzick, J, Dowsett, M, Lopez-Knowles, E, Filipits, M, Dubsky, P, et.al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score., J Clin Oncol, 2015. 33 (8)(8): p. 916-22., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25332252/

612. Prat, A., Adamo, B., Cheang, M. C., Anders, C. K., Carey, L. A., Perou, C. M., Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer, Oncologist, 2013. 18(2): p. 123-33., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23404817

613. Sinn, HP, Varga, Z, [Triple-negative breast cancer : Classification, current concepts, and therapy-related factors]., Pathologie (Heidelb), 2023. 44 (1)(1): p. 32-38., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36595080/

614. 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

615. 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

616. 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/

617. Sonnenblick, A., Francis, P. A., Azim, H. A., Jr., de Azambuja, E., Nordenskjold, B., Gutierez, 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

618. 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

619. 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

620. Denkert, C., Budczies, J., von Minckwitz, G., Wienert, S., Loibl, S., Klauschen, F., Strategies for developing Ki67 as a useful biomarker in breast cancer, Breast, 2015. 24 Suppl 2: p. S67-72., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26283598

621. Inwald, E. C., Klinkhammer-Schalke, M., Hofstadter, F., Zeman, F., Koller, M., Gerstenhauer, M., et.al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry, Breast Cancer Res Treat, 2013. 139(2): p. 539-52., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23674192

622. Dowsett, M, Smith, IE, Ebbs, SR, Dixon, JM, Skene, A, A'Hern, R, et.al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer., J Natl Cancer Inst, 2007. 99 (2)(2): p. 167-70., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17228000/

623. Smith, I, Robertson, J, Kilburn, L, Wilcox, M, Evans, A, Holcombe, C, et.al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial., Lancet Oncol, 2020. 21 (11)(11): p. 1443-1454., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33152284/

624. Nitz, UA, Gluz, O, Kümmel, S, Christgen, M, Braun, M, Aktas, B, et.al. Endocrine Therapy Response and 21-Gene Expression Assay for Therapy Guidance in HR+/HER2- Early Breast Cancer., J Clin Oncol, 2022. 40 (23)(23): p. 2557-2567., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35404683/

625. Smith, I, Robertson, J, Kilburn, L, Wilcox, M, Evans, A, Holcombe, C, et.al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial., Lancet Oncol, 2020. 21 (11)(11): p. 1443-1454., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33152284/

626. 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

627. Buus, R., Sestak, I., Kronenwett, R., Denkert, C., Dubsky, 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

628. 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

629. 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

630. NICE, Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer, 2024.

631. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, Group, Peto, R., Davies, C., Godwin, J., Gray, R., Pan, H. C., et.al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials, Lancet, 2012. 379(9814): p. 432-44., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22152853

632. Sparano, JA, Gray, RJ, Makower, DF, Pritchard, KI, Albain, KS, Hayes, DF, et.al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer., N Engl J Med, 2018. 379 (2)(2): p. 111-121., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29860917/

633. Kalinsky, K, Barlow, WE, Gralow, JR, Meric-Bernstam, F, Albain, KS, Hayes, DF, et.al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer., N Engl J Med, 2021. 385 (25)(25): p. 2336-2347., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34914339/

634. Nielsen, T, Wallden, B, Schaper, C, Ferree, S, Liu, S, Gao, D, et.al. Analytical validation of the PAM50-based Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay and nCounter Analysis System using formalin-fixed paraffin-embedded breast tumor specimens., BMC Cancer, 2014. 14 (): p. 177., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24625003/

635. Filipits, M., Rudas, M., Jakesz, R., Dubsky, P., Fitzal, F., Singer, C. F., et.al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent

information to conventional clinical risk factors, Clin Cancer Res, 2011. 17(18): p. 6012-20., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21807638

636. Nitz, UA, Gluz, O, Kümmel, S, Christgen, M, Braun, M, Aktas, B, et.al. Endocrine Therapy Response and 21-Gene Expression Assay for Therapy Guidance in HR+/HER2- Early Breast Cancer., J Clin Oncol, 2022. 40 (23)(23): p. 2557-2567., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35404683/

637. Gnant, M., Filipits, M., Greil, R., Stoeger, H., Rudas, M., Bago-Horvath, Z., et.al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone, Ann Oncol, 2014. 25(2): p. 339-45., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24347518

638. Dubsky, P., Filipits, M., Jakesz, R., Rudas, M., Singer, C. F., Greil, R., et.al. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer, Ann Oncol, 2013. 24(3): p. 640-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23035151

639. Lænkholm, AV, Jensen, MB, Eriksen, JO, Rasmussen, BB, Knoop, AS, Buckingham, W, et.al. PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer., J Clin Oncol, 2018. 36 (8)(8): p. 735-740., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29369732/

640. Nitz, U, Gluz, O, Christgen, M, Kates, RE, Clemens, M, Malter, W, et.al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial., Breast Cancer Res Treat, 2017. 165 (3)(3): p. 573-583., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28664507/

641. Sparano, JA, Crager, M, Gray, RJ, Tang, G, Hoag, J, Baehner, FL, et.al. Clinical and Genomic Risk for Late Breast Cancer Recurrence and Survival., NEJM Evid, 2024. 3 (8)(8): p. EVIDoa2300267., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39041867/

642. Vallon-Christersson, J, Häkkinen, J, Hegardt, C, Saal, LH, Larsson, C, Ehinger, A, et.al. Cross comparison and prognostic assessment of breast cancer multigene signatures in a large population-based contemporary clinical series., Sci Rep, 2019. 9 (1)(1): p. 12184., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31434940/

643. Harnan, S, Tappenden, P, Cooper, K, Stevens, J, Bessey, A, Rafia, R, et.al. Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer: a systematic review and economic analysis., Health Technol Assess, 2019. 23 (30)(30): p. 1-328., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31264581/

644. Gene Expression Profiling Tests for Early-Stage Invasive Breast Cancer: A Health Technology Assessment., Ont Health Technol Assess Ser, 2020. 20 (10)(10): p. 1-234., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32284770/

645. Penault-Llorca, F, Dalenc, F, Chabaud, S, Cottu, P, Allouache, D, Cameron, D, et.al. Prognostic value of EndoPredict test in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative primary breast cancer screened for the randomized, double-blind, phase III UNIRAD trial., ESMO Open, 2024. 9 (5)(5): p. 103443., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38692082/

646. Klein, E, Kiechle, M, Josipovic, A, Anders, SI, Noske, A, Mogler, C, et.al. Long-term prospective outcome data using EndoPredict as risk stratification and chemotherapy decision biomarker in hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer., Breast Cancer Res Treat, 2024. 207 (1)(1): p. 119-127., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38722442/

647. Constantinidou, A, Marcou, Y, Toss, MS, Simmons, T, Bernhisel, R, Hughes, E, et.al. Clinical Validation of EndoPredict in Pre-Menopausal Women with ER-Positive, HER2-Negative Primary Breast Cancer., Clin Cancer Res, 2022. 28 (20)(20): p. 4435-4443., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36043530/

648. Jensen, MB, Lænkholm, AV, Nielsen, TO, Eriksen, JO, Wehn, P, Hood, T, et.al. The Prosigna gene expression assay and responsiveness to adjuvant cyclophosphamide-based chemotherapy in premenopausal high-risk patients with breast cancer., Breast Cancer Res, 2018. 20 (1)(1): p. 79., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30053900/

649. Lopes Cardozo, JMN, Drukker, CA, Rutgers, EJT, Schmidt, MK, Glas, AM, Witteveen, A, et.al. Outcome of Patients With an Ultralow-Risk 70-Gene Signature in the MINDACT Trial., J Clin Oncol, 2022. 40 (12)(12): p. 1335-1345., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35061525/

650. 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

651. 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

652. 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

653. 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

654. 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

655. 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/

656. 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

657. Nothacker, M., Lelgemann, M., Giersiepen, K., S, Weinbrenner, Evidenzbericht 2007 zur S3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland.Ärztliches Zentrum für Qualität in der der Medizin (ÄZQ), 2007. p. 1-281., https://register.awmf.org/assets/guidelines/077-001_S3_Brustkrebs-Frueherkennung_evidenz_02-2008_02-2011.pdf

658. Reddy, SM, Barcenas, CH, Sinha, AK, Hsu, L, Moulder, SL, Tripathy, D, et.al. Long-term survival outcomes of triple-receptor negative breast cancer survivors who are disease free at 5 years and relationship with low hormone receptor positivity., Br J Cancer, 2018. 118 (1)(1): p. 17-23., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29235566/

659. Landmann, A, Farrugia, DJ, Zhu, L, Diego, EJ, Johnson, RR, Soran, A, et.al. Low Estrogen Receptor (ER)-Positive Breast Cancer and Neoadjuvant Systemic Chemotherapy: Is Response Similar to

Typical ER-Positive or ER-Negative Disease?, Am J Clin Pathol, 2018. 150 (1)(1): p. 34-42., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29741562/

660. Fujii, T, Kogawa, T, Dong, W, Sahin, AA, Moulder, S, Litton, JK, et.al. Revisiting the definition of estrogen receptor positivity in HER2-negative primary breast cancer., Ann Oncol, 2017. 28 (10)(10): p. 2420-2428., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28961844/

661. Villegas, SL, Nekljudova, V, Pfarr, N, Engel, J, Untch, M, Schrodi, S, et.al. Therapy response and prognosis of patients with early breast cancer with low positivity for hormone receptors - An analysis of 2765 patients from neoadjuvant clinical trials., Eur J Cancer, 2021. 148 (): p. 159-170., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33743484/

662. Dieci, MV, Griguolo, G, Bottosso, M, Tsvetkova, V, Giorgi, CA, Vernaci, G, et.al. Impact of estrogen receptor levels on outcome in non-metastatic triple negative breast cancer patients treated with neoadjuvant/adjuvant chemotherapy., NPJ Breast Cancer, 2021. 7 (1)(1): p. 101., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34341356/

663. Poon, IK, Tsang, JY, Li, J, Chan, SK, Shea, KH, Tse, GM, The significance of highlighting the oestrogen receptor low category in breast cancer., Br J Cancer, 2020. 123 (8)(8): p. 1223-1227., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32713939/

664. Rhodes, A, Jasani, B, Balaton, AJ, Barnes, DM, Miller, KD, Frequency of oestrogen and progesterone receptor positivity by immunohistochemical analysis in 7016 breast carcinomas: correlation with patient age, assay sensitivity, threshold value, and mammographic screening., J Clin Pathol, 2000. 53 (9)(9): p. 688-96., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11041059/

665. Beltjens, F, Molly, D, Bertaut, A, Richard, C, Desmoulins, I, Loustalot, C, et.al. ER-/PR+ breast cancer: A distinct entity, which is morphologically and molecularly close to triple-negative breast cancer., Int J Cancer, 2021. 149 (1)(1): p. 200-213., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33634878/

666. Rakha, EA, El-Sayed, ME, Green, AR, Paish, EC, Powe, DG, Gee, J, et.al. Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor positive phenotype., J Clin Oncol, 2007. 25 (30)(30): p. 4772-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17876012/

667. 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

668. 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

669. 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/

670. 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/

671. 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

672. 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/

673. 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/

674. 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/

675. 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/

676. 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/

677. 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/

678. Amoroso, V., Generali, D., Buchholz, T., Cristofanilli, M., Pedersini, R., Curigliano, G., et.al. International Expert Consensus on Primary Systemic Therapy in the Management of Early Breast Cancer: Highlights of the Fifth Symposium on Primary Systemic Therapy in the Management of Operable Breast Cancer, Cremona, Italy (2013), J Natl Cancer Inst Monogr, 2015. 2015(51): p. 90-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26063896

679. 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

680. Berruti, A., Amoroso, V., Gallo, F., Bertaglia, V., Simoncini, E., Pedersini, R., et.al. Pathologic complete response as a potential surrogate for the clinical outcome in patients with breast cancer after neoadjuvant therapy: a meta-regression of 29 randomized prospective studies, J Clin Oncol, 2014. 32(34): p. 3883-91., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349292

681. Litton, JK, Gonzalez-Angulo, AM, Warneke, CL, Buzdar, AU, Kau, SW, Bondy, M, et.al. Relationship between obesity and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy among women with operable breast cancer., J Clin Oncol, 2008. 26 (25)(25): p. 4072-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18757321/

682. Denkert, C., Loibl, S., Muller, B. M., Eidtmann, H., Schmitt, W. D., Eiermann, W., et.al. Ki67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant GeparTrio trial, Ann Oncol, 2013. 24(11): p. 2786-93., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23970015

683. Caldarella, A., Crocetti, E., Paci, E., Ki67 in breast cancer: a useful prognostic marker?, Ann Oncol, 2014. 25(2): p. 542., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24412822

684. Denkert, C., von Minckwitz, G., Reply to Ki67 in breast cancer: a useful prognostic marker!, Ann Oncol, 2014. 25(2): p. 542-3., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24431345

685. Ingold Heppner, B., Untch, M., Denkert, C., Pfitzner, B. M., Lederer, B., Schmitt, W., et.al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes: A Predictive and Prognostic Biomarker in Neoadjuvant-Treated HER2-

Positive Breast Cancer, Clin Cancer Res, 2016. 22(23): p. 5747-5754., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27189162

686. Pruneri, G., Gray, K. P., Vingiani, A., Viale, G., Curigliano, G., Criscitiello, C., et.al. Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) are a powerful prognostic marker in patients with triple-negative breast cancer enrolled in the IBCSG phase III randomized clinical trial 22-00, Breast Cancer Res Treat, 2016. 158(2): p. 323-31., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27372069

687. Wang, K., Xu, J., Zhang, T., Xue, D., Tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer predict the response to chemotherapy and survival outcome: A meta-analysis, Oncotarget, 2016. 7(28): p. 44288-44298., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27329588

688. Salgado, R., Denkert, C., Demaria, S., Sirtaine, N., Klauschen, F., Pruneri, G., et.al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014, Ann Oncol, 2015. 26(2): p. 259-71., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25214542

689. 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/

690. 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

691. 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/

692. 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

693. 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

694. 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

695. 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

696. Hughes, K. S., Schnaper, L. A., Bellon, J. R., Cirrincione, 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

697. 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

698. 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.

699. 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

700. 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

701. 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

702. Hughes, K. S., Schnaper, L. A., Bellon, J. R., Cirrincione, 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

703. 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

704. 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.

705. Sedlmayer, F., Sautter-Bihl, M. L., Budach, W., Dunst, J., Fastner, G., Feyer, P., et.al. DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer I: radiotherapy following breast conserving therapy for invasive breast cancer, Strahlenther Onkol, 2013. 189(10): p. 825-33., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24002382

706. Darby, S. C., Ewertz, M., McGale, P., Bennet, A. M., Blom-Goldman, U., Bronnum, D., et.al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer, N Engl J Med, 2013. 368(11): p. 987-98., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23484825

707. 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

708. 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

709. 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/

710. 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

711. Donovan, E., Bleakley, N., Denholm, E., Evans, P., Gothard, L., Hanson, J., et.al. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy, Radiother Oncol, 2007. 82(3): p. 254-64., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17224195

712. Mukesh, M. B., Barnett, G. C., Wilkinson, J. S., Moody, A. M., Wilson, C., Dorling, L., et.al. Randomized controlled trial of intensity-modulated radiotherapy for early breast cancer: 5-year results confirm superior overall cosmesis, J Clin Oncol, 2013. 31(36): p. 4488-95., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24043742

713. McCormick, B., Hunt, M., Intensity-modulated radiation therapy for breast: is it for everyone?, Semin Radiat Oncol, 2011. 21(1): p. 51-4., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21134654

714. Staffurth, J, A review of the clinical evidence for intensity-modulated radiotherapy, Clinical oncology, 2010. 22(8): p. 643-657., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20673708

715. Berrington de Gonzalez, A., Curtis, R. E., Kry, S. F., Gilbert, E., Lamart, S., Berg, C. D., et.al. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries, Lancet Oncol, 2011. 12(4): p. 353-60., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21454129

716. Wiltink, Lisette M, Nout, Remi A, Fiocco, Marta, Meershoek-Klein Kranenbarg, Elma, Jürgenliemk-Schulz, Ina M, Jobsen, Jan J, et.al. No increased risk of second cancer after radiotherapy in patients treated for rectal or endometrial cancer in the randomized TME, PORTEC-1, and PORTEC-2 trials, Journal of Clinical Oncology, 2014. 33(15): p. 1640-1646., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25534376/

717. 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/

718. 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/

719. 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 Multicenter, Randomized Controlled Trial From China., J Clin Oncol, 2020. 38 (31)(31): p. 3604-3614., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32780661/

720. 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/

721. 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

722. 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

723. 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

724. 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

725. 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

726. 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/

727. 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

728. Hickey, BE, James, ML, Lehman, M, Hider, PN, Jeffery, M, Francis, DP, et.al. Fraction size in radiation therapy for breast conservation in early breast cancer., Cochrane Database Syst Rev, 2016. 7 (7)(7): p. CD003860., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27425588/

729. Lee, SF, Kennedy, SKF, Caini, S, Wong, HCY, Yip, PL, Poortmans, PM, et.al. Randomised controlled trials on radiation dose fractionation in breast cancer: systematic review and meta-analysis with emphasis on side effects and cosmesis., BMJ, 2024. 386 (): p. e079089., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39260879/

730. 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/

731. Wong, JS, Uno, H, Tramontano, AC, Fisher, L, Pellegrini, CV, Abel, GA, et.al. Hypofractionated vs Conventionally Fractionated Postmastectomy Radiation After Implant-Based Reconstruction: A Randomized Clinical Trial., JAMA Oncol, 2024. 10 (10)(10): p. 1370-1378., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39115975/

732. Poppe, M.M., Le-Rademacher, J., Haffty, B.G., Jr, Hansen, E.K., Agarwal, J., Wagner, J., et.al. A Randomized Trial of Hypofractionated Post-Mastectomy Radiation Therapy (PMRT) in Women with Breast Reconstruction (RT CHARM, Alliance A221505)Elsevier, International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2024. 120(2): p. S11., https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2024.07.002

733. 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/

734. 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/

735. 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/

736. 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/

737. 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/

738. 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/

739. 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/

740. 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 (): p. 202-207., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30097250/

741. 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/

742. 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/

743. 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/

744. 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/

745. 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/

746. 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/

747. Giordano, SH, Kuo, YF, Freeman, JL, Buchholz, TA, Hortobagyi, GN, Goodwin, JS, Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer., J Natl Cancer Inst, 2005. 97 (6)(6): p. 419-24., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15770005/

748. Nilsson, G, Holmberg, L, Garmo, H, Duvernoy, O, Sjögren, I, Lagerqvist, B, et.al. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer., J Clin Oncol, 2012. 30 (4)(4): p. 380-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22203772/

749. van den Bogaard, VA, Ta, BD, van der Schaaf, A, Bouma, AB, Middag, AM, Bantema-Joppe, EJ, et.al. Validation and Modification of a Prediction Model for Acute Cardiac Events in Patients With Breast Cancer Treated With Radiotherapy Based on Three-Dimensional Dose Distributions to Cardiac Substructures., J Clin Oncol, 2017. 35 (11)(11): p. 1171-1178., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28095159/

750. 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/

751. Schönecker, S, Angelini, L, Gaasch, A, Zinn, A, Konnerth, D, Heinz, C, et.al. Surface-based deep inspiration breath-hold radiotherapy in left-sided breast cancer: final results from the SAVE-HEART study., ESMO Open, 2024. 9 (12)(12): p. 103993., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39631360/

752. Aznar, MC, Carrasco de Fez, P, Corradini, S, Mast, M, McNair, H, Meattini, I, et.al. ESTRO-ACROP guideline: Recommendations on implementation of breath-hold techniques in radiotherapy., Radiother Oncol, 2023. 185 (): p. 109734., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37301263/

753. 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/

754. 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

755. 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

756. 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

757. 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

758. 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/

759. 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/

760. 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/

761. 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/

762. 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/

763. 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/

764. 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/

765. 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/

766. 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/

767. 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/

768. Ciabattoni, 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/

769. 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/

770. 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/

771. 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/

772. 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/

773. 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/

774. 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/

775. Strnad, V, Major, T, Polgar, C, Lotter, M, Guinot, JL, Gutierrez-Miguelez, 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/

776. 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/

777. 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/

778. 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/

779. van Mourik, AM, Elkhuizen, 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/

780. 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/

781. 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/

782. Major, T, Gutiérrez, C, Guix, B, Mózsa, 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/

783. Aly, M. M., Abo-Madyan, Y., Jahnke, L., Wenz, F., Glatting, G., Comparison of breast sequential and simultaneous integrated boost using the biologically effective dose volume histogram (BEDVH), Radiat Oncol, 2016. 11: p. 16., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26830843

784. Van Parijs, Hilde, Reynders, Truus, Heuninckx, Karina, Verellen, Dirk, Storme, Guy, De Ridder, Mark, Breast conserving treatment for breast cancer: dosimetric comparison of sequential versus simultaneous integrated photon boost, BioMed research international, 2014. 2014:, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25162031

785. McDonald, M. W., Godette, K. D., Whitaker, D. J., Davis, L. W., Johnstone, P. A., Three-year outcomes of breast intensity-modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. 77(2): p. 523-30., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19775834

786. Hörner-Rieber, J, Forster, T, Hommertgen, A, Haefner, MF, Arians, N, König, L, et.al. Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) With Simultaneously Integrated Boost Shortens Treatment Time and Is Noninferior to Conventional Radiation Therapy Followed by Sequential Boost in Adjuvant Breast Cancer Treatment: Results of a Large Randomized Phase III Trial (IMRT-MC2 Trial)., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2021. 109 (5)(5): p. 1311-1324., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33321192/

787. Fastner, G, Gaisberger, C, Kaiser, J, Scherer, P, Ciabattoni, A, Petoukhova, A, et.al. ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations for intraoperative radiation therapy with electrons (IOERT) in breast cancer., Radiother Oncol, 2020. 149 (): p. 150-157., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32413529/

788. 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 Europeen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009), Radiother Oncol, 2010. 94(3): p. 264-73., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20181402

789. 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

790. 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

791. 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

792. 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

793. 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/

794. 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/

795. 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/

796. 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/

797. 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/

798. 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/

799. 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/

800. 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/

801. 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/

802. 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 ASTRO Clinical Practice Guideline., Pract Radiat Oncol, 2024. 14 (2)(2): p. 112-132., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37977261/

803. 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/

804. 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/

805. 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/

806. 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/

807. 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/

808. 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/

809. 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/

810. 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 ASTRO Clinical Practice Guideline., Pract Radiat Oncol, 2024. 14 (2)(2): p. 112-132., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37977261/

811. 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/

812. 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/

813. 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/

814. 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/

815. Shumway, DA, Corbin, KS, Farah, MH, Viola, KE, Nayfeh, T, Saadi, S, et.al. Partial breast irradiation compared with whole breast irradiation: a systematic review and meta-analysis., J Natl Cancer Inst, 2023. 115 (9)(9): p. 1011-1019., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37289549/

816. Polgár, C, Major, T, Takácsi-Nagy, Z, Fodor, J, Breast-Conserving Surgery Followed by Partial or Whole Breast Irradiation: Twenty-Year Results of a Phase 3 Clinical Study., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2021. 109 (4)(4): p. 998-1006., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33186620/

817. Olivotto, IA, Whelan, TJ, Parpia, S, Kim, DH, Berrang, T, Truong, PT, et.al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy., J Clin Oncol, 2013. 31 (32)(32): p. 4038-45., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23835717/

818. 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

819. 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

820. 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 postoperative radiotherapy? A population-based study, Oncotarget, 2016. 7(46): p. 75492-75502., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27690343

821. 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

822. 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

823. 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

824. 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/

825. 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

826. 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

827. 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

828. 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

829. 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

830. 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

831. 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

832. 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

833. Taghian, AG, Jeong, JH, Mamounas, EP, Parda, DS, Deutsch, M, Costantino, JP, et.al. Low locoregional recurrence rate among node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials., J Clin Oncol, 2006. 24 (24)(24): p. 3927-32., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16921044/

834. Taghian, A, Jeong, JH, Mamounas, E, Anderson, S, Bryant, J, Deutsch, M, et.al. Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials., J Clin Oncol, 2004. 22 (21)(21): p. 4247-54., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15452182/

835. 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

836. 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

837. 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

838. 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

839. 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/

840. Nikyar, N, Tegnelius, 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 (): p. 45-52., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35036587/

841. 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/

842. de Wild, SR, de Munck, L, Simons, JM, Verloop, J, van Dalen, T, Elkhuizen, 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/

843. Krug, D, Baumann, R, Budach, W, Dunst, J, Feyer, P, Fietkau, R, et.al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer-background for the indication of locoregional treatment., Strahlenther Onkol, 2018. 194 (9)(9): p. 797-805., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29974132/

844. McGuire, S. E., Gonzalez-Angulo, A. M., Huang, E. H., Tucker, S. L., Kau, S. W., Yu, T. K., et.al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 68(4): p. 1004-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17418973

845. Nagar, H., Mittendorf, E. A., Strom, E. A., Perkins, G. H., Oh, J. L., Tereffe, W., et.al. Local-regional recurrence with and without radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy for clinically staged T3N0 breast cancer, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. 81(3): p. 782-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21885207

846. Nagar, H., Boothe, D., Ginter, P. S., Sison, C., Vahdat, L., Shin, S., et.al. Disease-free survival according to the use of postmastectomy radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy, Clin Breast Cancer, 2015. 15(2): p. 128-34., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25459070

847. Le Scodan, R., Selz, J., Stevens, D., Bollet, M. A., de la Lande, B., Daveau, C., et.al. Radiotherapy for stage II and stage III breast cancer patients with negative lymph nodes after preoperative chemotherapy and mastectomy, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 82(1): p. e1-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21377284

848. Shim, S. J., Park, W., Huh, S. J., Choi, D. H., Shin, K. H., Lee, N. K., et.al. The role of postmastectomy radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy in clinical stage II-III breast cancer patients with pN0: a multicenter, retrospective study (KROG 12-05), Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014. 88(1): p. 65-72., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24161425

849. Eleftherios Mamounas, Hanna Bandos, Julia White, Thomas Julian, Atif Khan, Simona Shaitelman, Mylin Torres, Frank Vicini, Patricia Ganz, Susan McCloskey, Nilendu Gupta, X. Allen Li, Peter Lucas, Nadeem Abu-Rustum, Saumil Gandhi, Rahul Tendulkar, Robert Coleman, Keiichi Fujiwara, Samantha Seaward, William Irvin, Kristin Higgins, Robert Mutter, Jean-Francois Boileau, Andrew Muskovitz, Reshma Jagsi, Anna Weiss, Curran Walter, Norman Wolmark, Abstract GS02-07: Loco-Regional Irradiation in Patients with Biopsy-proven Axillary Node Involvement at Presentation Who Become Pathologically Node-negative After Neoadjuvant Chemotherapy: Primary Outcomes of NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304ACR; Cancer Res 2024, 2023., https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs23-gs02-07

850. Selz, J., Le Scodan, R., Menard, J., Hennequin, C., Quero, L., [Indication of radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer], Cancer Radiother, 2014. 18(3): p. 229-34., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24819247

851. Huang, E. H., Tucker, S. L., Strom, E. A., McNeese, M. D., Kuerer, H. M., Hortobagyi, G. N., et.al. Predictors of locoregional recurrence in patients with locally advanced breast cancer treated with

neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. 62(2): p. 351-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15890574

852. Fowble, B. L., Einck, J. P., Kim, D. N., McCloskey, S., Mayadev, J., Yashar, C., et.al. Role of postmastectomy radiation after neoadjuvant chemotherapy in stage II-III breast cancer, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 83(2): p. 494-503., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22579377

853. Bernier, J., Post-mastectomy radiotherapy after neodjuvant chemotherapy in breast cancer patients: A review, Crit Rev Oncol Hematol, 2015. 93(3): p. 180-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25465740

854. Rueth, N. M., Lin, H. Y., Bedrosian, I., Shaitelman, S. F., Ueno, N. T., Shen, Y., et.al. Underuse of trimodality treatment affects survival for patients with inflammatory breast cancer: an analysis of treatment and survival trends from the National Cancer Database, J Clin Oncol, 2014. 32(19): p. 2018-24., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24888808

855. van Uden, D. J., Bretveld, R., Siesling, S., de Wilt, J. H., Blanken-Peeters, C. F., Inflammatory breast cancer in the Netherlands; improved survival over the last decades, Breast Cancer Res Treat, 2017. 162(2): p. 365-374., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28138891

856. 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

857. 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

858. 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/

859. 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/

860. 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/

861. 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

862. 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

863. 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

864. 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

865. 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/

866. 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

867. 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

868. 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/

869. 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/

870. 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

871. 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

872. Thorsen, L. B., Thomsen, M. S., Berg, M., Jensen, I., Josipovic, M., Overgaard, M., et.al. CT-planned internal mammary node radiotherapy in the DBCG-IMN study: benefit versus potentially harmful effects, Acta Oncol, 2014. 53(8): p. 1027-34., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24957557

873. Popescu, C. C., Olivotto, I. A., Beckham, W. A., Ansbacher, W., Zavgorodni, S., Shaffer, R., et.al. Volumetric modulated arc therapy improves dosimetry and reduces treatment time compared to conventional intensity-modulated radiotherapy for locoregional radiotherapy of left-sided breast cancer and internal mammary nodes, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. 76(1): p. 287-95., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19775832

874. Hjelstuen, Mari HB, Mjaaland, Ingvil, Vikström, Johan, Dybvik, Kjell Ivar, Radiation during deep inspiration allows loco-regional treatment of left breast and axillary-, supraclavicular-and internal mammary lymph nodes without compromising target coverage or dose restrictions to organs at risk, Acta Oncologica, 2012. 51(3): p. 333-344., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22171587/

875. 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/

876. 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/

877. 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

878. 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

879. Schmitt, M, Pin, Y, Pflumio, C, Mathelin, C, Pivot, X, Noel, G, Incidental axillary dose delivery to axillary lymph node levels I-III by different techniques of whole-breast irradiation: a systematic literature review., Strahlenther Onkol, 2021. 197 (9)(9): p. 820-828., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34292348/

880. Offersen, BV, Boersma, LJ, Kirkove, C, Hol, S, Aznar, MC, Biete Sola, A, et.al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer., Radiother Oncol, 2015. 114 (1)(1): p. 3-10., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25630428/

881. Offersen, B. V., Boersma, L. J., Kirkove, C., Hol, S., Aznar, M. C., Sola, A. B., et.al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1, Radiother Oncol, 2016. 118(1): p. 205-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26791404

882. Banys-Paluchowski, M, Thill, M, Kühn, T, Ditsch, N, Heil, J, Wöckel, A, et.al. AGO Recommendations for the Surgical Therapy of Breast Cancer: Update 2022., Geburtshilfe Frauenheilkd, 2022. 82 (10)(10): p. 1031-1043., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36186147/

883. Alkner, S, Wieslander, E, Lundstedt, D, Berg, M, Kristensen, I, Andersson, Y, et.al. Quality assessment of radiotherapy in the prospective randomized SENOMAC trial., Radiother Oncol, 2024. 197 (): p. 110372., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38866204/

884. Algara, M, Rodríguez, E, Martínez-Arcelus, FJ, Salinas, J, Sanz, X, Beato, I, et.al. OPTimizing Irradiation through Molecular Assessment of Lymph node (OPTIMAL): a randomized clinical trial., Radiother Oncol, 2022. 176 (): p. 76-82., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36210628/

885. 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

886. 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.

887. 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/

888. 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/

889. 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

890. 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

891. 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/

892. Gaui, 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/

893. 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/

894. Jagsi, R, Mason, G, Overmoyer, BA, Woodward, WA, Badve, S, Schneider, RJ, et.al. Inflammatory breast cancer defined: proposed common diagnostic criteria to guide treatment and research., Breast Cancer Res Treat, 2022. 192 (2)(2): p. 235-243., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34973083/

895. McGuire, S. E., Gonzalez-Angulo, A. M., Huang, E. H., Tucker, S. L., Kau, S. W., Yu, T. K., et.al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 68(4): p. 1004-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17418973

896. Nagar, H., Mittendorf, E. A., Strom, E. A., Perkins, G. H., Oh, J. L., Tereffe, W., et.al. Local-regional recurrence with and without radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy for clinically staged T3N0 breast cancer, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. 81(3): p. 782-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21885207

897. Nagar, H., Boothe, D., Ginter, P. S., Sison, C., Vahdat, L., Shin, S., et.al. Disease-free survival according to the use of postmastectomy radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy, Clin Breast Cancer, 2015. 15(2): p. 128-34., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25459070

898. Ahmed, M, Jozsa, F, Douek, M, A systematic review of neo-adjuvant radiotherapy in the treatment of breast cancer., Ecancermedicalscience, 2021. 15 (): p. 1175., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33680089/

899. Corradini, S, Krug, D, Meattini, I, Matuschek, C, Bölke, E, Francolini, G, et.al. Preoperative radiotherapy: A paradigm shift in the treatment of breast cancer? A review of literature., Crit Rev Oncol Hematol, 2019. 141 (): p. 102-111., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31272045/

900. 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

901. 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

902. 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

903. 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

904. 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

905. 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

906. 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

907. 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/

908. Karlsson, P, Cole, BF, Colleoni, M, Roncadin, 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/

909. 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/

910. 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/

911. Bourgier, 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/

912. 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/

913. 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

914. 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/

915. Bachir, B, Anouti, S, Abi Jaoude, J, Kayali, M, Tfayli, A, de Azambuja, E, et.al. Evaluation of Cardiotoxicity 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/

916. 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/

917. 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/

918. 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/

919. Caussa, 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/

920. 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/

921. 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/

922. 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/

923. von Minckwitz, G, Huang, CS, Mano, MS, Loibl, S, Mamounas, EP, Untch, M, et.al. Trastuzumab Emtansine 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/

924. 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/

925. 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/

926. 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/

927. 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.

928. 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/

929. 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/

930. Balduzzi, A., Leonardi, M. C., Cardillo, A., Orecchia, R., Dellapasqua, S., Iorfida, M., et.al. Timing of adjuvant systemic therapy and radiotherapy after breast-conserving surgery and mastectomy, Cancer Treat Rev, 2010. 36(6): p. 443-50., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20304562

931. Benchalal, M., Le Prise, E., de Lafontan, B., Berton-Rigaud, D., Belkacemi, Y., Romestaing, P., et.al. Influence of the time between surgery and radiotherapy on local recurrence in patients with lymph node-positive, early-stage, invasive breast carcinoma undergoing breast-conserving surgery: results of the French Adjuvant Study Group, Cancer, 2005. 104(2): p. 240-50., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15948160

932. 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): p. 258-65., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20138810

933. Bourgier, 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): p. 474-80., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26681684

934. Ishitobi, M., Komoike, Y., Motomura, K., Koyama, H., Nishiyama, K., Inaji, H., Retrospective analysis of concurrent vs. sequential administration of radiotherapy and hormone therapy using aromatase inhibitor for hormone receptor-positive postmenopausal breast cancer, Anticancer Res, 2009. 29(11): p. 4791-4., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032437

935. Ishitobi, M., Nakahara, S., Komoike, Y., Motomura, K., Koyama, H., Inaji, H., Risk of Ipsilateral breast tumor recurrence in patients treated with Tamoxifen or Anastrozole following breast-conserving surgery with or without radiotherapy, Anticancer Res, 2011. 31(1): p. 367-71., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21273625

936. Ishitobi, M., Shiba, M., Nakayama, T., Motomura, K., Koyama, H., Nishiyama, K., et.al. Treatment sequence of aromatase inhibitors and radiotherapy and long-term outcomes of breast cancer patients, Anticancer Res, 2014. 34(8): p. 4311-4., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25075064

937. Tsoutsou, P. G., 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): p. 1169-78., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041378

938. Schmid, P, Cortes, J, Pusztai, L, McArthur, H, Kümmel, S, Bergh, J, et.al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer., N Engl J Med, 2020. 382 (9)(9): p. 810-821., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32101663/

939. Gnant, M, Dueck, AC, Frantal, S, Martin, M, Burstein, HJ, Greil, R, et.al. Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03)., J Clin Oncol, 2022. 40 (3)(3): p. 282-293., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34874182/

940. Loibl, S, Marmé, F, Martin, M, Untch, M, Bonnefoi, H, Kim, SB, et.al. Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer-The Penelope-B Trial., J Clin Oncol, 2021. 39 (14)(14): p. 1518-1530., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33793299/

941. Loap, P, Loirat, D, Berger, F, Rodrigues, M, Bazire, L, Pierga, JY, et.al. Concurrent Olaparib and Radiotherapy in Patients With Triple-Negative Breast Cancer: The Phase 1 Olaparib and Radiation Therapy for Triple-Negative Breast Cancer Trial., JAMA Oncol, 2022. 8 (12)(12): p. 1802-1808., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36301572/

942. Jagsi, R, Griffith, KA, Bellon, JR, Woodward, WA, Horton, JK, Ho, A, et.al. Concurrent Veliparib With Chest Wall and Nodal Radiotherapy in Patients With Inflammatory or Locoregionally Recurrent Breast Cancer: The TBCRC 024 Phase I Multicenter Study., J Clin Oncol, 2018. 36 (13)(13): p. 1317-1322., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29558281/

943. 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

944. 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

945. 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

946. 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

947. Voskuil, D. W., van Nes, J. G., Junggeburt, 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

948. 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

949. 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/

950. Calle, E. E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K., Thun, M. J., Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults, N Engl J Med, 2003. 348(17): p. 1625-38., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12711737

951. Ewertz, M., Jensen, M. B., Gunnarsdottir, K. A., Hojris, I., Jakobsen, E. H., Nielsen, D., et.al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer, J Clin Oncol, 2011. 29(1): p. 25-31., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115856

952. Friedenreich, C. M., Gregory, J., Kopciuk, K. A., Mackey, J. R., Courneya, K. S., Prospective cohort study of lifetime physical activity and breast cancer survival, Int J Cancer, 2009. 124(8): p. 1954-62., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19123472

953. Gralow, J. R., Biermann, J. S., Farooki, A., Fornier, M. N., Gagel, R. F., Kumar, R., et.al. NCCN Task Force Report: Bone Health In Cancer Care, J Natl Compr Canc Netw, 2013. 11 Suppl 3: p. S1-50; quiz S51., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23997241

954. Underwood, J. M., Townsend, J. S., Stewart, S. L., Buchannan, N., Ekwueme, D. U., Hawkins, N. A., et.al. Surveillance of demographic characteristics and health behaviors among adult cancer survivors--Behavioral Risk Factor Surveillance System, United States, 2009, MMWR Surveill Summ, 2012. 61(1): p. 1-23., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22258477

955. Ballard-Barbash, R., Friedenreich, C. M., Courneya, K. S., Siddiqi, S. M., McTiernan, A., Alfano, C. M., Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review, J Natl Cancer Inst, 2012. 104(11): p. 815-40., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22570317

956. Forbes, C. C., Blanchard, C. M., Mummery, W. K., Courneya, K., Prevalence and correlates of strength exercise among breast, prostate, and colorectal cancer survivors, Oncol Nurs Forum, 2015. 42(2): p. 118-27., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25806879

957. Baumann, FT, Jensen, W, Berling-Ernst, A, Theurich, S, Leitzmann, M, Götte, M, Exercise Therapy in Oncology—the Impact on Quality of Life and Side Effects., Dtsch Arztebl Int, 2024. 121 (10)(10): p. 331-337., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38509786/

958. 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

959. 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

960. 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

961. 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

962. De Groef, A., Van Kampen, M., Dieltjens, E., Christiaens, M. R., Neven, P., Geraerts, I., et.al. Effectiveness of postoperative physical therapy for upper-limb impairments after breast cancer treatment: a systematic review, Arch Phys Med Rehabil, 2015. 96(6): p. 1140-53., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25595999

963. Loh, S. Y., Musa, A. N., Methods to improve rehabilitation of patients following breast cancer surgery: a review of systematic reviews, Breast Cancer (Dove Med Press), 2015. 7: p. 81-98., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25792854

964. Crew, K. D., Capodice, J. L., Greenlee, H., Brafman, L., Fuentes, D., Awad, D., et.al. Randomized, blinded, sham-controlled trial of acupuncture for the management of aromatase inhibitor-associated joint symptoms in women with early-stage breast cancer, J Clin Oncol, 2010. 28(7): p. 1154-60., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100963

965. Mishra, S. I., Scherer, R. W., Geigle, P. M., Berlanstein, D. R., Topaloglu, O., Gotay, C. C., et.al. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors, Cochrane Database Syst Rev, 2012. p. Cd007566., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895961

966. 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

967. 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

968. 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

969. 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

970. 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

971. 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

972. Lin, Y, Wu, C, He, C, Yan, J, Chen, Y, Gao, L, et.al. Effectiveness of three exercise programs and intensive follow-up in improving quality of life, pain, and lymphedema among breast cancer survivors: a randomized, controlled 6-month trial., Support Care Cancer, 2022. 31 (1)(1): p. 9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36512157/

973. Oliveira, MMF, Gurgel, MSC, Amorim, BJ, Ramos, CD, Derchain, S, Furlan-Santos, N, et.al. Long term effects of manual lymphatic drainage and active exercises on physical morbidities, lymphoscintigraphy parameters and lymphedema formation in patients operated due to breast cancer: A clinical trial., PLoS One, 2018. 13 (1)(1): p. e0189176., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29304140/

974. Global, B. M. I. Mortality Collaboration, Di Angelantonio, E., Bhupathiraju Sh, N., Wormser, D., Gao, P., Kaptoge, S., et.al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents, Lancet, 2016. 388(10046): p. 776-86., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27423262

975. Lauby-Secretan, B., Scoccianti, C., Loomis, D., Grosse, Y., Bianchini, F., Straif, K., Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group, N Engl J Med, 2016. 375(8): p. 794-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27557308

976. Arnold, M., Pandeya, N., Byrnes, G., Renehan, A. G., Stevens, G. A., Ezzati, M., et.al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study, Lancet Oncol, 2015. 16(1): p. 36-46., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25467404

977. Chan, D. S., Vieira, A. R., Aune, D., Bandera, E. V., Greenwood, D. C., McTiernan, A., et.al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies, Ann Oncol, 2014. 25(10): p. 1901-14., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24769692

978. Reeves, M. M., Terranova, C. O., Eakin, E. G., Demark-Wahnefried, W., Weight loss intervention trials in women with breast cancer: a systematic review, Obes Rev, 2014. 15(9): p. 749-68., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24891269

979. Demark-Wahnefried, W., Colditz, G. A., Rock, C. L., Sedjo, R. L., Liu, J., Wolin, K. Y., et.al. Quality of life outcomes from the Exercise and Nutrition Enhance Recovery and Good Health for You

(ENERGY)-randomized weight loss trial among breast cancer survivors, Breast Cancer Res Treat, 2015. 154(2): p. 329-37., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26518022

980. Batsis, J. A., Gill, L. E., Masutani, R. K., Adachi-Mejia, A. M., Blunt, H. B., Bagley, P. J., et.al. Weight Loss Interventions in Older Adults with Obesity: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials Since 2005, J Am Geriatr Soc, 2017. 65(2): p. 257-268., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27641543

981. Chlebowski, R. T., Blackburn, G. L., Thomson, C. A., Nixon, D. W., Shapiro, A., Hoy, M. K., et.al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study, J Natl Cancer Inst, 2006. 98(24): p. 1767-76., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17179478

982. Pierce, J. P., Natarajan, L., Caan, B. J., Parker, B. A., Greenberg, E. R., Flatt, S. W., et.al. Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial, Jama, 2007. 298(3): p. 289-98., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17635889

983. Toledo, E., Salas-Salvado, J., Donat-Vargas, C., Buil-Cosiales, P., Estruch, R., Ros, E., et.al. Mediterranean Diet and Invasive Breast Cancer Risk Among Women at High Cardiovascular Risk in the PREDIMED Trial: A Randomized Clinical Trial, JAMA Intern Med, 2015. 175(11): p. 1752-60., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26365989

984. Aune, D., Chan, D. S., Greenwood, D. C., Vieira, A. R., Rosenblatt, D. A., Vieira, R., et.al. Dietary fiber and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies, Ann Oncol, 2012. 23(6): p. 1394-402., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22234738

985. Guo, J., Wei, W., Zhan, L., Red and processed meat intake and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies, Breast Cancer Res Treat, 2015. 151(1): p. 191-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25893586

986. Dong, J. Y., Zhang, L., He, K., Qin, L. Q., Dairy consumption and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies, Breast Cancer Res Treat, 2011. 127(1): p. 23-31., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21442197

987. Oberritter, H, Schäbethal, K, von Ruesten, A, Boeing, H, The DGE nutrition circle—Presentation and basis of the food-related recommendations from the German Nutrition Society (DGE), Ernaehrungs Umschau international, 2013. 60(2): p. 24-29., https://www.ernaehrungs-umschau.de/fileadmin/Ernaehrungs-Umschau/pdfs/pdf_2013/02_13/EU02_2013_M076_M081___Eng024_Eng029.qxd.pdf

988. 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/

989. Berube, S., Lemieux, J., Moore, L., Maunsell, E., Brisson, J., Smoking at time of diagnosis and breast cancer-specific survival: new findings and systematic review with meta-analysis, Breast Cancer Res, 2014. 16(2): p. R42., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24745601

990. 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

991. 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/

992. 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/

993. 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/

994. 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/

995. Chen, JY, Zhu, HC, Guo, Q, Shu, Z, Bao, XH, Sun, F, et.al. Dose-Dependent Associations between Wine Drinking and Breast Cancer Risk - Meta-Analysis Findings., Asian Pac J Cancer Prev, 2016. 17 (3)(3): p. 1221-33., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27039752/

996. Goldhirsch, A., Wood, W. C., Coates, A. S., Gelber, R. D., Thurlimann, B., Senn, H. J., et.al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011, Ann Oncol, 2011. 22(8): p. 1736-47., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21709140

997. 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/

998. 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/

999. 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

1000. 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

1001. 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

1002. 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.

1003. 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

1004. Tamoxifen for early breast cancer., Cochrane Database Syst Rev, 2001. (1)(1): p. CD000486., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11279694/

1005. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials., Lancet, 2015. 386 (10001)(10001): p. 1341-1352., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26211827/

1006. Pan, H, Gray, R, Braybrooke, J, Davies, C, Taylor, C, McGale, P, et.al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years., N Engl J Med, 2017. 377 (19)(19): p. 1836-1846., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29117498/

1007. Davies, C, Pan, H, Godwin, J, Gray, R, Arriagada, R, Raina, V, et.al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial., Lancet, 2013. 381 (9869)(9869): p. 805-16., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23219286/

1008. Goss, PE, Ingle, JN, Pater, JL, Martino, S, Robert, NJ, Muss, HB, et.al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen., J Clin Oncol, 2008. 26 (12)(12): p. 1948-55., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18332475/

1009. Gnant, M, Fitzal, F, Rinnerthaler, G, Steger, GG, Greil-Ressler, S, Balic, M, et.al. Duration of Adjuvant Aromatase-Inhibitor Therapy in Postmenopausal Breast Cancer., N Engl J Med, 2021. 385 (5)(5): p. 395-405., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34320285/

1010. Blok, EJ, Kroep, JR, Meershoek-Klein Kranenbarg, E, Duijm-de Carpentier, M, Putter, H, van den Bosch, J, et.al. Optimal Duration of Extended Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer; Results of the IDEAL Trial (BOOG 2006-05)., J Natl Cancer Inst, 2018. 110 (1)(1):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28922787/

1011. 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/

1012. Johansson, A, Dar, H, van 't Veer, LJ, Tobin, NP, Perez-Tenorio, G, Nordenskjöld, A, et.al. Twenty-Year Benefit From Adjuvant Goserelin and Tamoxifen in Premenopausal Patients With Breast Cancer in a Controlled Randomized Clinical Trial., J Clin Oncol, 2022. 40 (35)(35): p. 4071-4082., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35862873/

1013. 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/

1014. Pagani, O, Walley, BA, Fleming, GF, Colleoni, M, Láng, I, Gomez, HL, et.al. Adjuvant Exemestane With Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the Combined TEXT and SOFT Trials., J Clin Oncol, 2023. 41 (7)(7): p. 1376-1382., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36521078/

1015. Baek, SY, Noh, WC, Ahn, SH, Kim, HA, Ryu, JM, Kim, SI, et.al. Adding Ovarian Suppression to Tamoxifen for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer After Chemotherapy: An 8-Year Follow-Up of the ASTRRA Trial., J Clin Oncol, 2023. 41 (31)(31): p. 4864-4871., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37607321/

1016. Gnant, M, Mlineritsch, B, Stoeger, H, Luschin-Ebengreuth, G, Knauer, M, Moik, M, et.al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian

Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12., Ann Oncol, 2015. 26 (2)(2): p. 313-20., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25403582/

1017. 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.

1018. Pistilli, B, Lohrisch, C, Sheade, J, Fleming, GF, Personalizing Adjuvant Endocrine Therapy for Early-Stage Hormone Receptor-Positive Breast Cancer., Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2022. 42 (): p. 1-13., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35623026/

1019. Dannehl, Dominik, Engler, Tobias, Dijkstra, Tjeerd, Gutsfeld, Raphael, von Au, Alexandra, Hahn, Markus, et.al. Influence of adherence to adjuvant endocrine therapy in early breast cancer: Results from a large German real-world claims data analysis.Wolters Kluwer, Journal of Clinical Oncology, 2023. 41(16_suppl): p. 551 - 551., https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.551

1020. Iwamoto, T., Booser, D., Valero, V., Murray, J. L., Koenig, K., Esteva, F. J., et.al. Estrogen receptor (ER) mRNA and ER-related gene expression in breast cancers that are 1% to 10% ER-positive by immunohistochemistry, J Clin Oncol, 2012. 30(7): p. 729-34., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22291085

1021. Denkert, C, Huober, J, Loibl, S, Prinzler, J, Kronenwett, R, Darb-Esfahani, S, et.al. HER2 and ESR1 mRNA expression levels and response to neoadjuvant trastuzumab plus chemotherapy in patients with primary breast cancer., Breast Cancer Res, 2013. 15 (1)(1): p. R11., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23391338/

1022. Raghav, KP, Hernandez-Aya, LF, Lei, X, Chavez-Macgregor, M, Meric-Bernstam, F, Buchholz, TA, et.al. Impact of low estrogen/progesterone receptor expression on survival outcomes in breast cancers previously classified as triple negative breast cancers., Cancer, 2012. 118 (6)(6): p. 1498-506., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21837669/

1023. Yi, M, Huo, L, Koenig, KB, Mittendorf, EA, Meric-Bernstam, F, Kuerer, HM, et.al. Which threshold for ER positivity? a retrospective study based on 9639 patients., Ann Oncol, 2014. 25 (5)(5): p. 1004-11., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24562447/

1024. Bouchard-Fortier, A, Provencher, L, Blanchette, C, Diorio, C, Prognostic and predictive value of low estrogen receptor expression in breast cancer., Curr Oncol, 2017. 24 (2)(2): p. e106-e114., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28490933/

1025. Gluz, Oleg, Christgen, Matthias, Kuemmel, Sherko, zu Eulenburg, Christine, Braun, Michael, Aktas, Bahriye, et.al. Concordance and clinical impact of ER, PR, HER2 expression by local and central immunohistochemistry versus RT-PCR in HR+/HER2- early breast cancer (EBC): Results from the ADAPT trial.Wolters Kluwer, Journal of Clinical Oncology 40(16_suppl): p. 536 - 536., https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.536

1026. Choong, Grace Mei Yee, Hoskin, Tanya L., Boughey, Judy Caroline, Ingle, James N., Goetz, Matthew P., The impact of adjuvant endocrine therapy (AET) omission in ER-low (1-10%) early-stage breast cancer.Wolters Kluwer, Journal of Clinical Oncology, 2024. 42(16_suppl): p. 513 - 513., https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.513

1027. Madigan, LI, Dinh, P, Graham, JD, Neoadjuvant endocrine therapy in locally advanced estrogen or progesterone receptor-positive breast cancer: determining the optimal endocrine agent and treatment duration in postmenopausal women-a literature review and proposed guidelines., Breast Cancer Res, 2020. 22 (1)(1): p. 77., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32690069/

1028. Martins-Branco, D, Nader-Marta, G, Molinelli, C, Ameye, L, Paesmans, M, Ignatiadis, M, et.al. Ki-67 index after neoadjuvant endocrine therapy as a prognostic biomarker in patients with ER-

positive/HER2-negative early breast cancer: a systematic review and meta-analysis., Eur J Cancer, 2023. 194 (): p. 113358., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37857118/

1029. 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/

1030. 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/

1031. 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

1032. Slamon, D, Lipatov, O, Nowecki, Z, McAndrew, N, Kukielka-Budny, B, Stroyakovskiy, D, et.al. Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer., N Engl J Med, 2024. 390 (12)(12): p. 1080-1091., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38507751/

1033. Desmedt, C., Turner, N., Arteaga, C., Sasano, H., Graff, S.L., Loi, S., et.al. 3MO Analysis of germline BRCA1/2 mutations and uncommon somatic alterations from patients with HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer enrolled in monarchEElsevier, ESMO Open, 2024. 9:, https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103013

1034. Mason, SR, Willson, ML, Egger, SJ, Beith, J, Dear, RF, Goodwin, A, Platinum-based chemotherapy for early triple-negative breast cancer., Cochrane Database Syst Rev, 2023. 9 (9)(9): p. CD014805., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37681577/

1035. Tarantino, Paolo, Leone, Julieta, Vallejo, Carlos, Freedman, Rachel, Waks, Adrienne, Martínez-Sáez, Olga, et.al. Prognosis and trends in chemotherapy use for patients with stage IA triple-negative breast cancer (TNBC): A population-based study., 2023/06/01. 41: p. 510 - 510.

1036. Pusztai, L, Denkert, C, O'Shaughnessy, J, Cortes, J, Dent, R, McArthur, H, et.al. Event-free survival by residual cancer burden with pembrolizumab in early-stage TNBC: exploratory analysis from KEYNOTE-522., Ann Oncol, 2024. 35 (5)(5): p. 429-436., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38369015/

1037. Schmid, P, Cortes, J, Dent, R, McArthur, H, Pusztai, L, Kümmel, S, et.al. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer., N Engl J Med, 2024. 391 (21)(21): p. 1981-1991., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39282906/

1038. 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/

1039. Masuda, N, Lee, SJ, Ohtani, S, Im, YH, Lee, ES, Yokota, I, et.al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy., N Engl J Med, 2017. 376 (22)(22): p. 2147-2159., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28564564/

1040. 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/

1041. 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

1042. Moja, L., Tagliabue, L., Balduzzi, S., Parmelli, E., Pistotti, V., Guarneri, V., et.al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer, Cochrane Database Syst Rev, 2012. p. Cd006243., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513938

1043. Gonzalez-Angulo, A. M., Litton, J. K., Broglio, K. R., Meric-Bernstam, F., Rakkhit, R., Cardoso, F., et.al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller, J Clin Oncol, 2009. 27(34): p. 5700-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884543

1044. Banerjee, S., Smith, I. E., Management of small HER2-positive breast cancers, Lancet Oncol, 2010. 11(12): p. 1193-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21126688

1045. Curigliano, G., Viale, G., Bagnardi, V., Fumagalli, L., Locatelli, M., Rotmensz, N., et.al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer, J Clin Oncol, 2009. 27(34): p. 5693-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884553

1046. Horio, Akiyo, Fujita, Takashi, Hayashi, Hironori, Hattori, Masaya, Kondou, Naoto, Yamada, Mai, et.al. High recurrence risk and use of adjuvant trastuzumab in patients with small, HER2-positive, node-negative breast cancers, International journal of clinical oncology, 2012. 17(2): p. 131-136., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21681642/

1047. Kelly, C. M., Pritchard, K. I., Trudeau, M., Andreopoulou, E., Hess, K., Pusztai, L., Coping with uncertainty: T1a,bN0M0 HER2-positive breast cancer, do we have a treatment threshold?, Ann Oncol, 2011. 22(11): p. 2387-93., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21406473

1048. McArthur, H. L., Mahoney, K. M., Morris, P. G., Patil, S., Jacks, L. M., Howard, J., et.al. Adjuvant trastuzumab with chemotherapy is effective in women with small, node-negative, HER2-positive breast cancer, Cancer, 2011. 117(24): p. 5461-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21681735

1049. Rodrigues, M. J., Wassermann, J., Albiges, L., Brain, E., Delaloge, S., Stevens, D., et.al. Trastuzumab treatment in t1ab, node-negative, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast carcinomas, J Clin Oncol, 2010. 28(28): p. e541-2., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660834

1050. Theriault, R. L., Litton, J. K., Mittendorf, E. A., Chen, H., Meric-Bernstam, F., Chavez-Macgregor, M., et.al. Age and survival estimates in patients who have node-negative T1ab breast cancer by breast cancer subtype, Clin Breast Cancer, 2011. 11(5): p. 325-31., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21764391

1051. Untch, M., Gelber, R. D., Jackisch, C., Procter, M., Baselga, J., Bell, R., et.al. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial, Ann Oncol, 2008. 19(6): p. 1090-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18296421

1052. Zhou, Q., Yin, W., Du, Y., Lu, J., For or against adjuvant trastuzumab for pT1a-bN0M0 breast cancer patients with HER2-positive tumors: a meta-analysis of published literatures, PLoS One, 2014. 9(1): p. e83646., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24392090

1053. 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/

1054. Tolaney, S. M., Barry, W. T., Dang, C. T., Yardley, D. A., Moy, B., Marcom, P. K., et.al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer, N Engl J Med, 2015. 372(2): p. 134-41., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25564897

1055. 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/

1056. 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/

1057. Piccart, M, Procter, M, Fumagalli, D, de Azambuja, E, Clark, E, Ewer, MS, et.al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up., J Clin Oncol, 2021. 39 (13)(13): p. 1448-1457., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33539215/

1058. Loibl, S, Jassem, J, Sonnenblick, A, Parlier, D, Winer, E, Bergh, J, et.al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: Third Interim Overall Survival Analysis With Efficacy Update., J Clin Oncol, 2024. 42 (31)(31): p. 3643-3651., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39259927/

1059. Schneeweiss, A, Chia, S, Hickish, T, Harvey, V, Eniu, A, Hegg, R, et.al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA), Annals of oncology, 2013. 24(9): p. 2278-2284., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23704196

1060. Schneeweiss, A, Chia, S, Hickish, T, Harvey, V, Eniu, A, Waldron-Lynch, M, et.al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer., Eur J Cancer, 2018. 89 (): p. 27-35., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29223479/

1061. van Ramshorst, MS, van der Voort, A, van Werkhoven, ED, Mandjes, IA, Kemper, I, Dezentjé, VO, et.al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial., Lancet Oncol, 2018. 19 (12)(12): p. 1630-1640., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413379/

1062. van Ramshorst, MS, van Werkhoven, E, Honkoop, AH, Dezentjé, VO, Oving, IM, Mandjes, IA, et.al. Toxicity of dual HER2-blockade with pertuzumab added to anthracycline versus non-anthracycline containing chemotherapy as neoadjuvant treatment in HER2-positive breast cancer: The TRAIN-2 study., Breast, 2016. 29 (): p. 153-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27498129/

1063. van der Voort, A, van Ramshorst, MS, van Werkhoven, ED, Mandjes, IA, Kemper, I, Vulink, AJ, et.al. Three-Year Follow-up of Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Anthracyclines in the Presence of Dual ERBB2 Blockade in Patients With ERBB2-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of the TRAIN-2 Randomized, Phase 3 Trial., JAMA Oncol, 2021. 7 (7)(7): p. 978-984., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34014249/

1064. Slamon, D., Eiermann, W., Robert, N., Pienkowski, T., Martin, M., Press, M., et.al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer, N Engl J Med, 2011. 365(14): p. 1273-83., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21991949

1065. 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/

1066. Martin, M, Holmes, FA, Ejlertsen, B, Delaloge, S, Moy, B, Iwata, H, et.al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a

randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial., Lancet Oncol, 2017. 18 (12)(12): p. 1688-1700., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29146401/

1067. Holmes, FA, Moy, B, Delaloge, S, Chia, SKL, Ejlertsen, B, Mansi, J, et.al. Overall survival with neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial., Eur J Cancer, 2023. 184 (): p. 48-59., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36898233/

1068. Pfeilschifter, J., Diel, I. J., Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management, J Clin Oncol, 2000. 18(7): p. 1570-93., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10735906

1069. Lee, YK, Lee, EG, Kim, HY, Lee, Y, Lee, SM, Suh, DC, et.al. Osteoporotic Fractures of the Spine, Hip, and Other Locations after Adjuvant Endocrine Therapy with Aromatase Inhibitors in Breast Cancer Patients: a Meta-analysis., J Korean Med Sci, 2020. 35 (46)(46): p. e403., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33258332/

1070. 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

1071. Gnant, M., Mlineritsch, B., Stoeger, H., Luschin-Ebengreuth, G., Heck, D., Menzel, C., et.al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial, Lancet Oncol, 2011. 12(7): p. 631-41., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21641868

1072. Hadji, P., Kauka, A., Ziller, M., Birkholz, K., Baier, M., Muth, M., et.al. Effects of zoledronic acid on bone mineral density in premenopausal women receiving neoadjuvant or adjuvant therapies for HR+ breast cancer: the ProBONE II study, Osteoporos Int, 2014. 25(4): p. 1369-78., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24504100

1073. Gnant, M., Pfeiler, G., Dubsky, 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

1074. Kalder, M., Hans, D., Kyvernitakis, I., Lamy, O., Bauer, M., Hadji, P., Effects of Exemestane and Tamoxifen treatment on bone texture analysis assessed by TBS in comparison with bone mineral density assessed by DXA in women with breast cancer, J Clin Densitom, 2014. 17(1): p. 66-71., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23562130

1075. 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

1076. Rabaglio, M., Sun, Z., Price, K. N., Castiglione-Gertsch, M., Hawle, H., Thurlimann, B., et.al. Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial, Ann Oncol, 2009. 20(9): p. 1489-98., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474112

1077. Tseng, OL, Spinelli, JJ, Gotay, CC, Ho, WY, McBride, ML, Dawes, MG, Aromatase inhibitors are associated with a higher fracture risk than tamoxifen: a systematic review and meta-analysis., Ther Adv Musculoskelet Dis, 2018. 10 (4)(4): p. 71-90., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29619093/

1078. Goldvaser, H, Barnes, TA, Šeruga, B, Cescon, DW, Ocaña, A, Ribnikar, D, et.al. Toxicity of Extended Adjuvant Therapy With Aromatase Inhibitors in Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis., J Natl Cancer Inst, 2018. 110 (1)(1):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28922781/

1079. DVO, S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50.Lebensjahr, 2023., https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/183-001

1080. Greep, N. C., Giuliano, A. E., Hansen, N. M., Taketani, T., Wang, H. J., Singer, F. R., The effects of adjuvant chemotherapy on bone density in postmenopausal women with early breast cancer, Am J Med, 2003. 114(8): p. 653-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12798453

1081. Hadji, P., Ziller, M., Maskow, C., Albert, U., Kalder, M., The influence of chemotherapy on bone mineral density, quantitative ultrasonometry and bone turnover in pre-menopausal women with breast cancer, Eur J Cancer, 2009. 45(18): p. 3205-12., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19850468

1082. 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

1083. 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

1084. 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

1085. Gnant, M., Pfeiler, G., Dubsky, 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

1086. 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/

1087. Pantel, K., Alix-Panabieres, C., Riethdorf, S., Cancer micrometastases, Nat Rev Clin Oncol, 2009. 6(6): p. 339-51., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19399023

1088. Wilson, C., Holen, I., Coleman, R. E., Seed, soil and secreted hormones: potential interactions of breast cancer cells with their endocrine/paracrine microenvironment and implications for treatment with bisphosphonates, Cancer Treat Rev, 2012. 38(7): p. 877-89., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22398187

1089. Domschke, C., Diel, I. J., Englert, S., Kalteisen, S., Mayer, L., Rom, J., et.al. Prognostic value of disseminated tumor cells in the bone marrow of patients with operable primary breast cancer: a long-term follow-up study, Ann Surg Oncol, 2013. 20(6): p. 1865-71., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23263703

1090. Banys, M., Solomayer, E. F., Gebauer, G., Janni, W., Krawczyk, N., Lueck, H. J., et.al. Influence of zoledronic acid on disseminated tumor cells in bone marrow and survival: results of a prospective clinical trial, BMC Cancer, 2013. 13: p. 480., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24128322

1091. de Groot, AF, Appelman-Dijkstra, NM, van der Burg, SH, Kroep, JR, The anti-tumor effect of RANKL inhibition in malignant solid tumors - A systematic review., Cancer Treat Rev, 2018. 62 (): p. 18-28., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29154022/

1092. Wang, SF, Lin, YS, Yeh, WY, Chang, YL, Chiang, CE, Chen, CH, et.al. The Clinical Benefits of Antiresorptive Agents in Patients with Primary Breast Cancer Receiving Adjuvant Endocrine Therapy:

A Systematic Review with Pairwise and Network Meta-analysis., J Clin Endocrinol Metab, 2023. 108 (11)(11): p. e1433-e1447., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37170778/

1093. 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

1094. Liu, Y, Zhao, S, Zhang, Y, Onwuka, JU, Zhang, Q, Liu, X, Bisphosphonates and breast cancer survival: a meta-analysis and trial sequential analysis of 81508 participants from 23 prospective epidemiological studies., Aging (Albany NY), 2021. 13 (15)(15): p. 19835-19866., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34375305/

1095. 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

1096. 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/

1097. Coleman, R., Body, J. J., Aapro, M., Hadji, P., Herrstedt, J., Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines, Ann Oncol, 2014. 25 Suppl 3: p. iii124-37., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24782453

1098. Wong, Matthew HF, Stockler, Martin R, Pavlakis, Nick, Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer, The Cochrane Library, 2012., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22336790

1099. Lipton, A., Fizazi, K., Stopeck, A. T., Henry, D. H., Brown, J. E., Yardley, D. A., et.al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials, Eur J Cancer, 2012. 48(16): p. 3082-92., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22975218

1100. Ibrahim, MFK, Mazzarello, S, Shorr, R, Vandermeer, L, Jacobs, C, Hilton, J, et.al. Should de-escalation of bone-targeting agents be standard of care for patients with bone metastases from breast cancer? A systematic review and meta-analysis, Annals of Oncology, 2015. 26(11): p. 2205-2213., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26122727/

1101. Stopeck, A. T., Lipton, A., Body, J. J., Steger, G. G., Tonkin, K., de Boer, R. H., et.al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study, J Clin Oncol, 2010. 28(35): p. 5132-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060033

1102. Grötz, KA, Piesold, JU, Al-Nawas, B, Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen, AWMF online, 2012. 4: p. 2012.

1103. Coleman, R. E., Marshall, H., Cameron, D., Dodwell, D., Burkinshaw, R., Keane, M., et.al. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid, N Engl J Med, 2011. 365(15): p. 1396-405., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21995387

1104. Jackson, C, Freeman, ALJ, Szlamka, Z, Spiegelhalter, DJ, The adverse effects of bisphosphonates in breast cancer: A systematic review and network meta-analysis., PLoS One, 2021. 16 (2)(2): p. e0246441., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33544765/

1105. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Lancet, 1998. 351(9114): p. 1451-67., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605801

1106. Haylock, B. J., Coppin, C. M., Jackson, J., Basco, V. E., Wilson, K. S., Locoregional first recurrence after mastectomy: prospective cohort studies with and without immediate chemotherapy, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. 46(2): p. 355-62., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10661342

1107. Huang, E., Buchholz, T. A., Meric, F., Krishnamurthy, S., Mirza, N. Q., Ames, F. C., et.al. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences, Cancer, 2002. 95(10): p. 2059-67., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12412158

1108. Newman, L. A., Kuerer, H. M., Hunt, K. K., Kroll, S. S., Ames, F. C., Ross, M. I., et.al. Presentation, treatment, and outcome of local recurrence afterskin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction, Ann Surg Oncol, 1998. 5(7): p. 620-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9831111

1109. Taylor, M. E., Perez, C. A., Halverson, K. J., Kuske, R. R., Philpott, G. W., Garcia, D. M., et.al. Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. 31(4): p. 753-64., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7860386

1110. Schwaibold, F., Fowble, B. L., Solin, L. J., Schultz, D. J., Goodman, R. L., The results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991. 21(2): p. 299-310., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2061107

1111. Halverson, K. J., Perez, C. A., Kuske, R. R., Garcia, D. M., Simpson, J. R., Fineberg, B., Survival following locoregional recurrence of breast cancer: univariate and multivariate analysis, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992. 23(2): p. 285-91., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1587748

1112. 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

1113. 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

1114. 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

1115. 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

1116. Moossdorff, M., van Roozendaal, L. M., Strobbe, L. J., Aebi, S., Cameron, D. A., Dixon, J. M., et.al. Maastricht Delphi consensus on event definitions for classification of recurrence in breast cancer research, J Natl Cancer Inst, 2014. 106(12):, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25381395

1117. Witteveen, Annemieke, Kwast, Annemiek BG, Sonke, Gabe S, IJzerman, Maarten J, Siesling, Sabine, Survival after locoregional recurrence or second primary breast cancer: impact of the disease-free interval, PloS one, 2015. 10(4): p. e0120832., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25861031

1118. Houssami, N, Ciatto, S, Martinelli, F, Bonardi, R, Duffy, SW, Early detection of second breast cancers improves prognosis in breast cancer survivors, Annals of oncology, 2009. 20(9): p. 1505-1510., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297316

1119. Lu, W. L., Jansen, L., Post, W. J., Bonnema, J., Van de Velde, J. C., De Bock, G. H., Impact on survival of early detection of isolated breast recurrences after the primary treatment for breast cancer: a meta-analysis, Breast Cancer Res Treat, 2009. 114(3): p. 403-12., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421576

1120. Houssami, N., Abraham, L. A., Miglioretti, D. L., Sickles, E. A., Kerlikowske, K., Buist, D. S., et.al. Accuracy and outcomes of screening mammography in women with a personal history of early-stage breast cancer, Jama, 2011. 305(8): p. 790-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343578

1121. Robertson, C., Ragupathy, S. K., Boachie, C., Fraser, C., Heys, S. D., Maclennan, G., et.al. Surveillance mammography for detecting ipsilateral breast tumour recurrence and metachronous contralateral breast cancer: a systematic review, Eur Radiol, 2011. 21(12): p. 2484-91., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21833567

1122. Robertson, C., Arcot Ragupathy, S. K., Boachie, C., Dixon, J. M., Fraser, C., Hernandez, R., et.al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of different surveillance mammography regimens after the treatment for primary breast cancer: systematic reviews registry database analyses and economic evaluation, Health Technol Assess, 2011. 15(34): p. v-vi, 1-322., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21951942

1123. Hölzel, Dieter, Engel, Jutta, Schmidt, Michael, Sauer, Hansjörg, Modell zur primären und sekundären Metastasierung beim Mammakarzinom und dessen klinische Bedeutung, Strahlentherapie und Onkologie, 2001. 177(1): p. 10-24., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11200108/

1124. Veronesi, Umberto, Marubini, Ettore, Del Vecchio, Marcella, Manzari, Antonia, Andreola, Salvatore, Greco, Marco, et.al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events, Journal of the National Cancer Institute, 1995. 87(1): p. 19-27., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7666458

1125. 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

1126. Haffty, B. G., Reiss, M., Beinfield, 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

1127. 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

1128. Whelan, T., Clark, R., Roberts, R., Levine, M., Foster, G., Ipsilateral breast tumor recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality: results from a randomized trial. Investigators of the Ontario Clinical Oncology Group, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994. 30(1): p. 11-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8083103

1129. 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/

1130. Jobsen, J. J., van der Palen, J., Meerwaldt, J. H., The impact of age on local control in women with pT1 breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy, Eur J Cancer, 2001. 37(15): p. 1820-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11576834

1131. Alpert, T. E., Kuerer, H. M., Arthur, D. W., Lannin, D. R., Haffty, B. G., Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-

conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. 63(3): p. 845-51., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16199315

1132. van der Sangen, M. J., van de Poll-Franse, L. V., Roumen, R. M., Rutten, H. J., Coebergh, J. W., Vreugdenhil, G., et.al. The prognosis of patients with local recurrence more than five years after breast conservation therapy for invasive breast carcinoma, Eur J Surg Oncol, 2006. 32(1): p. 34-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16305821

1133. Maulard, C., Housset, M., Brunel, P., Delanian, S., Taurelle, R., Baillet, F., Use of perioperative or split-course interstitial brachytherapy techniques for salvage irradiation of isolated local recurrences after conservative management of breast cancer, Am J Clin Oncol, 1995. 18(4): p. 348-52., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7625378

1134. Newman, L. A., Kuerer, H. M., Advances in breast conservation therapy, J Clin Oncol, 2005. 23(8): p. 1685-97., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15755977

1135. Resch, A., Fellner, C., Mock, U., Handl-Zeller, L., Biber, E., Seitz, W., et.al. Locally recurrent breast cancer: pulse dose rate brachytherapy for repeat irradiation following lumpectomy-- a second chance to preserve the breast, Radiology, 2002. 225(3): p. 713-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12461250

1136. Dunst, J., Steil, B., Furch, S., Fach, A., Lautenschlager, C., Diestelhorst, A., et.al. Prognostic significance of local recurrence in breast cancer after postmastectomy radiotherapy, Strahlenther Onkol, 2001. 177(10): p. 504-10., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11680014

1137. Engel, J., Eckel, R., Aydemir, U., Aydemir, S., Kerr, J., Schlesinger-Raab, A., et.al. Determinants and prognoses of locoregional and distant progression in breast cancer, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. 55(5): p. 1186-95., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12654426

1138. Perez, Carlos A, Taylor, ME, Bradley, J, Mansur, D, Sanchez-Aragon, MM, Breast: Stage T1 and T2 tumors, Principles and practice of radiation oncology, 1992. 4: p. 1331-1501.

1139. Feigenberg, S. J., Price Mendenhall, N., Benda, R. K., Morris, C. G., Postmastectomy radiotherapy: patterns of recurrence and long-term disease control using electrons, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. 56(3): p. 716-25., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12788177

1140. Moran, M. S., Haffty, B. G., Local-regional breast cancer recurrence: prognostic groups based on patterns of failure, Breast J, 2002. 8(2): p. 81-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11896752

1141. Schmoor, C., Sauerbrei, W., Bastert, G., Schumacher, M., Role of isolated locoregional recurrence of breast cancer: results of four prospective studies, J Clin Oncol, 2000. 18(8): p. 1696-708., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10764430

1142. Wapnir, I. L., Aebi, S., Gelber, S., Anderson, S. J., Lang, I., Robidoux, A., et.al. Progress on BIG 1-02/IBCSG 27-02/NSABP B-37, a prospective randomized trial evaluating chemotherapy after local therapy for isolated locoregional recurrences of breast cancer, Ann Surg Oncol, 2008. 15(11): p. 3227-31., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18784962

1143. Borner, M., Bacchi, M., Goldhirsch, A., Greiner, R., Harder, F., Castiglione, M., et.al. First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. Swiss Group for Clinical Cancer Research, J Clin Oncol, 1994. 12(10): p. 2071-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7931476

1144. Voduc, K. D., Cheang, M. C., Tyldesley, S., Gelmon, K., Nielsen, T. O., Kennecke, H., Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse, J Clin Oncol, 2010. 28(10): p. 1684-91., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194857

1145. Metzger-Filho, O., Sun, Z., Viale, G., Price, K. N., Crivellari, D., Snyder, R. D., et.al. Patterns of Recurrence and outcome according to breast cancer subtypes in lymph node-negative disease: results from international breast cancer study group trials VIII and IX, J Clin Oncol, 2013. 31(25): p. 3083-90., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23897954

1146. Buchanan, C. L., Dorn, P. L., Fey, J., Giron, G., Naik, A., Mendez, J., et.al. Locoregional recurrence after mastectomy: incidence and outcomes, J Am Coll Surg, 2006. 203(4): p. 469-74., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17000389

1147. van der Pol, C. C., van Geel, A. N., Menke-Pluymers, M. B., Schmitz, P. I., Lans, T. E., Prognostic factors in 77 curative chest wall resections for isolated breast cancer recurrence, Ann Surg Oncol, 2009. 16(12): p. 3414-21., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19672659

1148. Aberizk, W. J., Silver, B., Henderson, I. C., Cady, B., Harris, J. R., The use of radiotherapy for treatment of isolated locoregional recurrence of breast carcinoma after mastectomy, Cancer, 1986. 58(6): p. 1214-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3742446

1149. van Dongen, J. A., Bartelink, H., Fentiman, I. S., Lerut, T., Mignolet, F., Olthuis, G., et.al. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer, Eur J Cancer, 1992. 28a(4-5): p. 801-5., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1524898

1150. Rapiti, E., Verkooijen, H. M., Vlastos, G., Fioretta, G., Neyroud-Caspar, I., Sappino, A. P., et.al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis, J Clin Oncol, 2006. 24(18): p. 2743-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702580

1151. Haffty, B. G., Fischer, D., Beinfield, M., McKhann, C., Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991. 21(2): p. 293-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2061106

1152. Andersson, Y., de Boniface, J., Jonsson, P. E., Ingvar, C., Liljegren, G., Bergkvist, L., et.al. Axillary recurrence rate 5 years after negative sentinel node biopsy for breast cancer, Br J Surg, 2012. 99(2): p. 226-31., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22180063

1153. Newman, L. A., Hunt, K. K., Buchholz, T., Kuerer, H. M., Vlastos, G., Mirza, N., et.al. Presentation, management and outcome of axillary recurrence from breast cancer, Am J Surg, 2000. 180(4): p. 252-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113430

1154. Feyerabend, T., Wiedemann, G. J., Jager, B., Vesely, H., Mahlmann, B., Richter, E., Local hyperthermia, radiation, and chemotherapy in recurrent breast cancer is feasible and effective except for inflammatory disease, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. 49(5): p. 1317-25., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11286840

1155. Sherar, M., Liu, F. F., Pintilie, M., Levin, W., Hunt, J., Hill, R., et.al. Relationship between thermal dose and outcome in thermoradiotherapy treatments for superficial recurrences of breast cancer: data from a phase III trial, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997. 39(2): p. 371-80., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9308941

1156. van der Zee, J., van der Holt, B., Rietveld, P. J., Helle, P. A., Wijnmaalen, A. J., van Putten, W. L., et.al. Reirradiation combined with hyperthermia in recurrent breast cancer results in a worthwhile local palliation, Br J Cancer, 1999. 79(3-4): p. 483-90., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10027317

1157. Vernon, C. C., Hand, J. W., Field, S. B., Machin, D., Whaley, J. B., van der Zee, J., et.al. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results

from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. 35(4): p. 731-44., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8690639

1158. Waeber, M., Castiglione-Gertsch, M., Dietrich, D., Thurlimann, B., Goldhirsch, A., Brunner, K. W., et.al. Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation, Ann Oncol, 2003. 14(8): p. 1215-21., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12881382

1159. Yarbro, J. W., Page, D. L., Fielding, L. P., Partridge, E. E., Murphy, G. P., American Joint Committee on Cancer prognostic factors consensus conference, Cancer, 1999. 86(11): p. 2436-46., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10590388

1160. Aebi, S., Gelber, S., Anderson, S. J., Lang, I., Robidoux, A., Martin, M., et.al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial, Lancet Oncol, 2014. 15(2): p. 156-63., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24439313

1161. Wapnir, IL, Price, KN, Anderson, SJ, Robidoux, A, Martín, M, Nortier, JWR, et.al. Efficacy of Chemotherapy for ER-Negative and ER-Positive Isolated Locoregional Recurrence of Breast Cancer: Final Analysis of the CALOR Trial., J Clin Oncol, 2018. 36 (11)(11): p. 1073-1079., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29443653/

1162. Cardoso, F., Harbeck, N., Fallowfield, L., Kyriakides, S., Senkus, E., Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Ann Oncol, 2012. 23 Suppl 7: p. vii11-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22997442

1163. McCormick, B., Counterpoint: Hyperthermia with radiation therapy for chest wall recurrences, J Natl Compr Canc Netw, 2007. 5(3): p. 345-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17439763

1164. Nederland., Nationaal Borstkanker Overleg, Richtlijn Mammacarcinoom (Niederländische Leitlinie)., 2011.

1165. Cardoso, F, Paluch-Shimon, S, Senkus, E, Curigliano, G, Aapro, MS, André, F, et.al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)., Ann Oncol, 2020. 31 (12)(12): p. 1623-1649., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32979513/

1166. 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/

1167. Thill, M, Kolberg-Liedtke, C, Albert, US, Banys-Paluchowski, M, Bauerfeind, I, Blohmer, JU, et.al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2023., Breast Care (Basel), 2023. 18 (4)(4): p. 306-315., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37900553/

1168. Caswell-Jin, JL, Sun, LP, Munoz, D, Lu, Y, Li, Y, Huang, H, et.al. Analysis of Breast Cancer Mortality in the US-1975 to 2019., JAMA, 2024. 331 (3)(3): p. 233-241., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38227031/

1169. Weide, R, Feiten, S, Waßmann, C, Rendenbach, B, Braun, U, Burkhard, O, et.al. Metastatic Breast Cancer: Prolonging Life in Routine Oncology Care., Cancers (Basel), 2024. 16 (7)(7):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38610931/

1170. 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

1171. 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

1172. 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/

1173. 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

1174. 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/

1175. 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/

1176. 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/

1177. 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/

1178. 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/

1179. Slamon, DJ, Leyland-Jones, B, Shak, S, Fuchs, H, Paton, V, Bajamonde, A, et.al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2., N Engl J Med, 2001. 344 (11)(11): p. 783-92., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11248153/

1180. Baselga, J, Cortés, J, Kim, SB, Im, SA, Hegg, R, Im, YH, et.al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer., N Engl J Med, 2012. 366 (2)(2): p. 109-19., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22149875/

1181. Swain, SM, Baselga, J, Kim, SB, Ro, J, Semiglazov, V, Campone, M, et.al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer., N Engl J Med, 2015. 372 (8)(8): p. 724-34., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25693012/

1182. Modi, S, Saura, C, Yamashita, T, Park, YH, Kim, SB, Tamura, K, et.al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer., N Engl J Med, 2020. 382 (7)(7): p. 610-621., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31825192/

1183. Cortés, J, Kim, SB, Chung, WP, Im, SA, Park, YH, Hegg, R, et.al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer., N Engl J Med, 2022. 386 (12)(12): p. 1143-1154., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35320644/

1184. Harbeck, N, Ciruelos, E, Jerusalem, G, Müller, V, Niikura, N, Viale, G, et.al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial., Nat Med, 2024. 30 (12)(12): p. 3717-3727., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39271844/

1185. 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/

1186. Verma, S, Miles, D, Gianni, L, Krop, IE, Welslau, M, Baselga, J, et.al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer., N Engl J Med, 2012. 367 (19)(19): p. 1783-91., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23020162/

1187. Díaz-Rodríguez, E, Gandullo-Sánchez, L, Ocaña, A, Pandiella, A, Novel ADCs and Strategies to Overcome Resistance to Anti-HER2 ADCs., Cancers (Basel), 2021. 14 (1)(1):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35008318/

1188. 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

1189. 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

1190. 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/

1191. 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/

1192. Park, YH, Kim, TY, Kim, GM, Kang, SY, Park, IH, Kim, JH, et.al. Palbociclib plus exemestane with gonadotropin-releasing hormone agonist versus capecitabine in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer (KCSG-BR15-10): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial., Lancet Oncol, 2019. 20 (12)(12): p. 1750-1759., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31668850/

1193. Lee, S, Im, SA, Kim, GM, Jung, KH, Kang, SY, Park, IH, et.al. Patient-Reported Outcomes of Palbociclib Plus Exemestane with GnRH Agonist versus Capecitabine in Premenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: A Prospective, Open-Label, Randomized Phase II Trial (KCSG-BR 15-10)., Cancers (Basel), 2020. 12 (11)(11):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33167305/

1194. Gao, JJ, Cheng, J, Bloomquist, E, Sanchez, J, Wedam, SB, Singh, H, et.al. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis., Lancet Oncol, 2020. 21 (2)(2): p. 250-260., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31859246/

1195. Lu, YS, Mahidin, EIBM, Azim, H, Eralp, Y, Yap, YS, Im, SA, et.al. Final Results of RIGHT Choice: Ribociclib Plus Endocrine Therapy Versus Combination Chemotherapy in Premenopausal Women With Clinically Aggressive Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer., J Clin Oncol, 2024. 42 (23)(23): p. 2812-2821., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38771995/

1196. Arpino, G, de la Haba Rodríguez, J, Ferrero, JM, De Placido, S, Osborne, CK, Klingbiel, D, et.al. Pertuzumab, Trastuzumab, and an Aromatase Inhibitor for HER2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer: PERTAIN Final Analysis., Clin Cancer Res, 2023. 29 (8)(8): p. 1468-1476., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36716289/

1197. Sledge, G W, Toi, M, Neven, P, Sohn, J, Inoue, K, Pivot, X, et.al. LBA6_PRMONARCH 2: Overall survival of abemaciclib plus fulvestrant in patients with HR+, HER2- advanced breast cancer, Annals of Oncology, 2019. 30(Supplement_5):, https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.006

1198. Turner, N. C., Slamon, D. J., Ro, J., Bondarenko, I., Im, S. A., Masuda, N., et.al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer, N Engl J Med, 2018. 379(20): p. 1926-1936., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30345905

1199. Im, S. A., Lu, Y. S., Bardia, A., Harbeck, N., Colleoni, M., Franke, F., et.al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer, N Engl J Med, 2019. 381(4): p. 307-316., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31166679/

1200. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Bericht Nr. 781 - Ribociclib (Mammakarzinom; Kombination mit einem Aromatasehemmer) – Addendum zum Auftrag A19-06, 2019., https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3033/2019-07-04_Addendum_Ribociclib-Aromatasehemmer_D-430.pdf

1201. Sledge, G. W., Jr., Toi, M., Neven, P., Sohn, J., Inoue, K., Pivot, X., et.al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy, J Clin Oncol, 2017. 35(25): p. 2875-2884., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28580882

1202. Turner, N. C., Ro, J., Andre, F., Loi, S., Verma, S., Iwata, H., et.al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer, N Engl J Med, 2015. 373(3): p. 209-19., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26030518

1203. Tripathy, D., Im, S. A., Colleoni, M., Franke, F., Bardia, A., Harbeck, N., et.al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial, Lancet Oncol, 2018. 19(7): p. 904-915., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29804902/

1204. Osoba, D., Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B., Pater, J., Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores, J Clin Oncol, 1998. 16(1): p. 139-44., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9440735/

1205. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet), 2016., https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16_AM-RI-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_TrG.pdf?

1206. Kappel, C, Elliott, MJ, Kumar, V, Nadler, MB, Desnoyers, A, Amir, E, Comparative overall survival of CDK4/6 inhibitors in combination with endocrine therapy in advanced breast cancer., Sci Rep, 2024. 14 (1)(1): p. 3129., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38326452/

1207. Cazzaniga, M. E., Danesi, R., Girmenia, C., Invernizzi, P., Elvevi, A., Uguccioni, M., Management of toxicities associated with targeted therapies for HR-positive metastatic breast cancer: a multidisciplinary approach is the key to success, Breast Cancer Res Treat, 2019. 176(3): p. 483-494., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31065872/

1208. Burstein, HJ, Somerfield, MR, Barton, DL, Dorris, A, Fallowfield, LJ, Jain, D, et.al. Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor

Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update., J Clin Oncol, 2021. 39 (35)(35): p. 3959-3977., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34324367/

1209. Harbeck, N, Bartlett, M, Spurden, 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/

1210. 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/

1211. Hortobagyi, GN, Stemmer, SM, Burris, HA, Yap, YS, Sonke, GS, Hart, L, et.al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer., N Engl J Med, 2022. 386 (10)(10): p. 942-950., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35263519/

1212. Slamon, DJ, Neven, P, Chia, S, Jerusalem, G, De Laurentiis, M, Im, S, et.al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival., Ann Oncol, 2021. 32 (8)(8): p. 1015-1024., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34102253/

1213. Slamon, DJ, Diéras, V, Rugo, HS, Harbeck, N, Im, SA, Gelmon, KA, et.al. Overall Survival With Palbociclib Plus Letrozole in Advanced Breast Cancer., J Clin Oncol, 2024. 42 (9)(9): p. 994-1000., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38252901/

1214. Goetz, MP, Toi, M, Huober, J, Sohn, J, Trédan, O, Park, IH, et.al. Abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor as initial therapy for HR+, HER2- advanced breast cancer: Final overall survival results of MONARCH 3., Ann Oncol, 2024. ():, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38729566/

1215. Rugo, HS, Layman, RM, Lynce, F, Liu, X, Li, B, McRoy, L, et.al. Comparative overall survival of CDK4/6 inhibitors plus an aromatase inhibitor in HR+/HER2- metastatic breast cancer in the US real-world setting., ESMO Open, 2025. 10 (1)(1): p. 104103., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39754979/

1216. Thill, M, Zahn, MO, Welt, A, Nusch, A, Zaiss, M, Engelken, K, et.al. Head-to-head comparison of palbociclib and ribociclib in first-line treatment of HR-positive/HER2-negative metastatic breast cancer with real-world data from the OPAL registry., Int J Cancer, 2025. 156 (9)(9): p. 1770-1782., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39707595/

1217. Johnston, Stephen, Martin, Miguel, Di Leo, Angelo, Im, Seock-Ah, Awada, Ahmad, Forrester, Tammy, et.al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer, npj Breast Cancer, 2019. 5(1): p. 5., https://doi.org/10.1038/s41523-018-0097-z

1218. Pfizer Pharma GmbH, Palbociclib (IBRANCE®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 A, 2016., https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1744/2016-11-22_Palbociclib_Modul4A.pdf

1219. Novartis Pharma GmbH, Ribociclib (Kisqali®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4, 2017., https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2078/2017-08-29_Modul4_Ribociclib.pdf

1220. Slamon, D. J., Neven, P., Chia, S., Fasching, P. A., De Laurentiis, M., Im, S. A., et.al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3, J Clin Oncol, 2018. 36(24): p. 2465-2472., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29860922/

1221. Sledge, GW, Toi, M, Neven, P, Sohn, J, Inoue, K, Pivot, X, et.al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial., JAMA Oncol, 2020. 6 (1)(1): p. 116-124., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31563959/

1222. Slamon, Dennis J., Neven, Patrick, Chia, Stephen, Fasching, Peter A., De Laurentiis, Michelino, Im, Seock-Ah, et.al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer, New England Journal of Medicine, 2019., https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911149

1223. Turner, N. C., Ro, J., Andre, F., Loi, S., Verma, S., Iwata, H., et.al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer, N Engl J Med, 2015. 373(3): p. 209-19., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26030518/

1224. Sonke, GS, van Ommen-Nijhof, A, Wortelboer, N, van der Noort, V, Swinkels, ACP, Blommestein, HM, et.al. Early versus deferred use of CDK4/6 inhibitors in advanced breast cancer., Nature, 2024. 636 (8042)(8042): p. 474-480., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39604725/

1225. Gibson, L., Lawrence, D., Dawson, C., Bliss, J., Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women, Cochrane Database Syst Rev, 2009. p. Cd003370., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821307

1226. Gershanovich, M., Chaudri, H. A., Campos, D., Lurie, H., Bonaventura, A., Jeffrey, M., et.al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. Letrozole International Trial Group (AR/BC3), Ann Oncol, 1998. 9(6): p. 639-45., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9681078

1227. Robertson, J. F., Osborne, C. K., Howell, A., Jones, S. E., Mauriac, L., Ellis, M., et.al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials, Cancer, 2003. 98(2): p. 229-38., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12872340

1228. Goss, P. E., Ingle, J. N., Martino, S., Robert, N. J., Muss, H. B., Piccart, M. J., et.al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17, J Natl Cancer Inst, 2005. 97(17): p. 1262-71., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145047

1229. Loibl, S, Turner, NC, Ro, J, Cristofanilli, M, Iwata, H, Im, SA, Palbociclib (PAL) in combination with fulvestrant (F) in pre-/peri-menopausal (PreM) women with metastatic breast cancer (MBC) and prior progression on endocrine therapy–results from Paloma-3, J Clin Oncol, 2016. 34(suppl): p. abstr 524.

1230. Finn, R. S., Martin, M., Rugo, H. S., Jones, S., Im, S. A., Gelmon, K., et.al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer, N Engl J Med, 2016. 375(20): p. 1925-1936., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27959613

1231. Finn, R. S., Crown, J. P., Lang, I., Boer, K., Bondarenko, I. M., Kulyk, S. O., et.al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study, Lancet Oncol, 2015. 16(1): p. 25-35., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25524798

1232. Cristofanilli, M., Turner, N. C., Bondarenko, I., Ro, J., Im, S. A., Masuda, N., et.al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial, Lancet Oncol, 2016. 17(4): p. 425-39., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26947331

1233. Harbeck, N., Iyer, S., Turner, N., Cristofanilli, M., Ro, J., Andre, F., et.al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial, Ann Oncol, 2016. 27(6): p. 1047-54., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27029704

1234. Bell, T., Crown, J. P., Lang, I., Bhattacharyya, H., Zanotti, G., Randolph, S., et.al. Impact of palbociclib plus letrozole on pain severity and pain interference with daily activities in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer as first-line treatment, Curr Med Res Opin, 2016. 32(5): p. 959-65., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26894413

1235. Finn, R. S., Crown, J. P., Ettl, J., Schmidt, M., Bondarenko, I. M., Lang, I., et.al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18, Breast Cancer Res, 2016. 18(1): p. 67., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27349747

1236. Verma, S., Bartlett, C. H., Schnell, P., DeMichele, A. M., Loi, S., Ro, J., et.al. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3), Oncologist, 2016. 21(10): p. 1165-1175., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27368881

1237. Hortobagyi, G. N., Stemmer, S. M., Burris, H. A., Yap, Y. S., Sonke, G. S., Paluch-Shimon, S., et.al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer, N Engl J Med, 2016. 375(18): p. 1738-1748., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717303

1238. Baselga, J., Campone, M., Piccart, M., Burris, H. A., 3rd, Rugo, H. S., Sahmoud, T., et.al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer, N Engl J Med, 2012. 366(6): p. 520-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22149876/

1239. Piccart, M., Hortobagyi, G. N., Campone, M., Pritchard, K. I., Lebrun, F., Ito, Y., et.al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2dagger, Ann Oncol, 2014. 25(12): p. 2357-62., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25231953

1240. Turner, NC, Im, SA, Saura, C, Juric, D, Loibl, S, Kalinsky, K, et.al. Inavolisib-Based Therapy in , N Engl J Med, 2024. 391 (17)(17): p. 1584-1596., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39476340/

1241. Jhaveri, KL, Im, SA, Saura, C, Loibl, S, Kalinsky, K, Schmid, P, et.al. Overall Survival with Inavolisib in , N Engl J Med, 2025. 393 (2)(2): p. 151-161., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40454641/

1242. 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/

1243. 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/

1244. Johnston, SR, New strategies in estrogen receptor-positive breast cancer., Clin Cancer Res, 2010. 16 (7)(7): p. 1979-87., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20332324/

1245. André, F, Ciruelos, E, Rubovszky, G, Campone, M, Loibl, S, Rugo, HS, et.al. Alpelisib for , N Engl J Med, 2019. 380 (20)(20): p. 1929-1940., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31091374/

1246. André, F, Ciruelos, EM, Juric, D, Loibl, S, Campone, M, Mayer, IA, et.al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1., Ann Oncol, 2021. 32 (2)(2): p. 208-217., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33246021/

1247. Ditsch, N, Untch, M, Kolberg-Liedtke, C, Jackisch, C, Krug, D, Friedrich, M, et.al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2020., Breast Care (Basel), 2020. 15 (3)(3): p. 294-309., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32774225/

1248. Condorelli, R, Mosele, F, Verret, B, Bachelot, T, Bedard, PL, Cortes, J, et.al. Genomic alterations in breast cancer: level of evidence for actionability according to ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT)., Ann Oncol, 2019. 30 (3)(3): p. 365-373., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30715161/

1249. Burstein, HJ, DeMichele, A, Somerfield, MR, Henry, NL, Testing for , J Clin Oncol, 2023. 41 (18)(18): p. 3423-3425., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37196213/

1250. Brett, JO, Spring, LM, Bardia, A, Wander, SA, ESR1 mutation as an emerging clinical biomarker in metastatic hormone receptor-positive breast cancer., Breast Cancer Res, 2021. 23 (1)(1): p. 85., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34392831/

1251. Fribbens, C, O'Leary, B, Kilburn, L, Hrebien, S, Garcia-Murillas, I, Beaney, M, et.al. Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer., J Clin Oncol, 2016. 34 (25)(25): p. 2961-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27269946/

1252. Turner, NC, Swift, C, Kilburn, L, Fribbens, C, Beaney, M, Garcia-Murillas, I, et.al. None, Clin Cancer Res, 2020. 26 (19)(19): p. 5172-5177., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32546646/

1253. 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/

1254. 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/

1255. 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/

1256. Pavone, G, Motta, L, Martorana, F, Motta, G, Vigneri, P, A New Kid on the Block: Sacituzumab Govitecan for the Treatment of Breast Cancer and Other Solid Tumors., Molecules, 2021. 26 (23)(23):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34885875/

1257. Rugo, HS, Bardia, A, Marmé, F, Cortes, J, Schmid, P, Loirat, D, et.al. Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer., J Clin Oncol, 2022. 40 (29)(29): p. 3365-3376., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36027558/

1258. Bardia, A, Jhaveri, K, Im, SA, Pernas, S, De Laurentiis, M, Wang, S, et.al. Datopotamab Deruxtecan Versus Chemotherapy in Previously Treated Inoperable/Metastatic Hormone Receptor-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Breast Cancer: Primary Results From TROPION-Breast01., J Clin Oncol, 2025. 43 (3)(3): p. 285-296., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39265124/

1259. 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/

1260. 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/

1261. 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/

1262. 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/

1263. 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/

1264. Farmer, H, McCabe, N, Lord, CJ, Tutt, AN, Johnson, DA, Richardson, TB, et.al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy., Nature, 2005. 434 (7035)(7035): p. 917-21., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15829967/

1265. Basham, VM, Lipscombe, JM, Ward, JM, Gayther, SA, Ponder, BA, Easton, DF, et.al. BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer., Breast Cancer Res, 2002. 4 (1)(1): p. R2., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11879560/

1266. Bryant, HE, Schultz, N, Thomas, HD, Parker, KM, Flower, D, Lopez, E, et.al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase., Nature, 2005. 434 (7035)(7035): p. 913-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15829966/

1267. McCabe, N, Turner, NC, Lord, CJ, Kluzek, K, Bialkowska, A, Swift, S, et.al. Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination and sensitivity to poly(ADP-ribose) polymerase inhibition., Cancer Res, 2006. 66 (16)(16): p. 8109-15., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16912188/

1268. Ashworth, A, A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair., J Clin Oncol, 2008. 26 (22)(22): p. 3785-90., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18591545/

1269. Robson, M, Ruddy, KJ, Im, SA, Senkus, E, Xu, B, Domchek, SM, et.al. Patient-reported outcomes in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer receiving olaparib versus chemotherapy in the OlympiAD trial., Eur J Cancer, 2019. 120 (): p. 20-30., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31446213/

1270. Rugo, HS, Ettl, J, Hurvitz, SA, Gonçalves, A, Lee, KH, Fehrenbacher, L, et.al. Outcomes in Clinically Relevant Patient Subgroups From the EMBRACA Study: Talazoparib vs Physician's Choice Standard-of-Care Chemotherapy., JNCI Cancer Spectr, 2020. 4 (1)(1): p. pkz085., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32337496/

1271. 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/

1272. 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/

1273. 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/

1274. 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/

1275. Narang, P, Chen, M, Sharma, AA, Anderson, KS, Wilson, MA, The neoepitope landscape of breast cancer: implications for immunotherapy., BMC Cancer, 2019. 19 (1)(1): p. 200., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30832597/

1276. Adams, S, Gray, RJ, Demaria, S, Goldstein, L, Perez, EA, Shulman, LN, et.al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199., J Clin Oncol, 2014. 32 (27)(27): p. 2959-66., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25071121/

1277. Denkert, C, Loibl, S, Noske, A, Roller, M, Müller, BM, Komor, M, et.al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer., J Clin Oncol, 2010. 28 (1)(1): p. 105-13., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19917869/

1278. Denkert, C, von Minckwitz, G, Brase, JC, Sinn, BV, Gade, S, Kronenwett, R, et.al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers., J Clin Oncol, 2015. 33 (9)(9): p. 983-91., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25534375/

1279. Schmidt, M, Weyer-Elberich, V, Hengstler, JG, Heimes, AS, Almstedt, K, Gerhold-Ay, A, et.al. Prognostic impact of CD4-positive T cell subsets in early breast cancer: a study based on the FinHer trial patient population., Breast Cancer Res, 2018. 20 (1)(1): p. 15., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29482642/

1280. Schmidt, M, Heimes, AS, Immunomodulating Therapies in Breast Cancer-From Prognosis to Clinical Practice., Cancers (Basel), 2021. 13 (19)(19):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34638367/

1281. Emens, LA, Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes., Clin Cancer Res, 2018. 24 (3)(3): p. 511-520., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28801472/

1282. Chen, DS, Mellman, I, Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle., Immunity, 2013. 39 (1)(1): p. 1-10., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23890059/

1283. Ribas, A, Releasing the Brakes on Cancer Immunotherapy., N Engl J Med, 2015. 373 (16)(16): p. 1490-2., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26348216/

1284. 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/

1285. 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/

1286. Li, CH, Karantza, V, Aktan, G, Lala, M, Current treatment landscape for patients with locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer: a systematic literature review., Breast Cancer Res, 2019. 21 (1)(1): p. 143., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31842957/

1287. Huang, M, Haiderali, A, Fox, GE, Frederickson, A, Cortes, J, Fasching, PA, et.al. Economic and Humanistic Burden of Triple-Negative Breast Cancer: A Systematic Literature Review., Pharmacoeconomics, 2022. 40 (5)(5): p. 519-558., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35112331/

1288. Bardia, Aditya Hurvitz, Sara A Tolaney, Sara M Loirat, Delphine Punie, Kevin Oliveira, Mafalda Brufsky, Adam Sardesai, Sagar D Kalinsky, Kevin Zelnak, Amelia B Weaver, Robert Traina, Tiffany Dalenc, Florence Aftimos, Philippe Lynce, Filipa Diab, Sami Cortés, Javier O'Shaughnessy, Joyce Diéras, Véronique Ferrario, Cristiano Schmid, Peter Carey, Lisa A Gianni, Luca Piccart, Martine J Loibl, Sibylle Goldenberg, David M Hong, Quan Olivo, Martin S Itri, Loretta M Rugo, Hope S ASCENT Clinical Trial Investigators, Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer., 2021. 384(16): p. 1529-1541., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33882206

1289. 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

1290. 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

1291. 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

1292. 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

1293. 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/

1294. 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

1295. 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

1296. 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/

1297. Puglisi, F, Rea, D, Kroes, MA, Pronzato, P, Second-line single-agent chemotherapy in human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: A systematic review., Cancer Treat Rev, 2016. 43 (): p. 36-49., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26827691/

1298. Tanni, KA, Truong, CB, Johnson, BS, Qian, J, Comparative effectiveness and safety of eribulin in advanced or metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis., Crit Rev Oncol Hematol, 2021. 163 (): p. 103375., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34087344/

1299. Ghersi, D., Willson, M. L., Chan, M. M., Simes, J., Donoghue, E., Wilcken, N., Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer, Cochrane Database Syst Rev, 2015. p. Cd003366., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26058962

1300. Cardoso, F., Costa, A., Senkus, E., Aapro, M., Andre, F., Barrios, C. H., et.al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3), Ann Oncol, 2016., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28177437

1301. Heindel, Walter, Gübitz, Raphael, Vieth, Volker, Weckesser, Matthias, Schober, Otmar, Schäfers, Michael, The diagnostic imaging of bone metastases, Deutsches Ärzteblatt International, 2014. 111(44): p. 741., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25412631

1302. Chow, E, Zeng, L, Salvo, N, Dennis, K, Tsao, M, Lutz, S, Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases, Clinical oncology, 2012. 24(2): p. 112-124., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22130630

1303. Chow, Edward, van der Linden, Yvette M, Roos, Daniel, Hartsell, William F, Hoskin, Peter, Wu, Jackson SY, et.al. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial, The Lancet Oncology, 2014. 15(2): p. 164-171., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24369114

1304. Lutz, Stephen, Berk, Lawrence, Chang, Eric, Chow, Edward, Hahn, Carol, Hoskin, Peter, et.al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline, International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2011. 79(4): p. 965-976., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277118

1305. Roque, I. Figuls M., Martinez-Zapata, M. J., Scott-Brown, M., Alonso-Coello, P., Radioisotopes for metastatic bone pain, Cochrane Database Syst Rev, 2011. p. Cd003347., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735393

1306. Patchell, R. A., Tibbs, P. A., Regine, W. F., Payne, R., Saris, S., Kryscio, R. J., et.al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial, Lancet, 2005. 366(9486): p. 643-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16112300

1307. Leithner, Andreas, Maurer-Ertl, Werner, Windhager, Reinhard, Biopsy of bone and soft tissue tumours: hints and hazards, Treatment of bone and soft tissue sarcomas, 2009. p. 3-10., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19230530

1308. Berenson, J., Pflugmacher, R., Jarzem, P., Zonder, J., Schechtman, K., Tillman, J. B., et.al. Balloon kyphoplasty versus non-surgical fracture management for treatment of painful vertebral body compression fractures in patients with cancer: a multicentre, randomised controlled trial, Lancet Oncol, 2011. 12(3): p. 225-35., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21333599

1309. Eck, J. C., Nachtigall, D., Humphreys, S. C., Hodges, S. D., Comparison of vertebroplasty and balloon kyphoplasty for treatment of vertebral compression fractures: a meta-analysis of the literature, Spine J, 2008. 8(3): p. 488-97., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17588820

1310. 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/

1311. Lin, N. U., Bellon, J. R., Winer, E. P., CNS metastases in breast cancer, J Clin Oncol, 2004. 22(17): p. 3608-17., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15337811

1312. Leone, J. P., Leone, B. A., Breast cancer brain metastases: the last frontier, Exp Hematol Oncol, 2015. 4: p. 33., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26605131

1313. Aversa, C., Rossi, V., Geuna, E., Martinello, R., Milani, A., Redana, S., et.al. Metastatic breast cancer subtypes and central nervous system metastases, Breast, 2014. 23(5): p. 623-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24993072

1314. Gaspar, Laurie E, Scott, Charles, Murray, Kevin, Curran, Walter, Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases, International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2000. 47(4): p. 1001-1006., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10863071

1315. Sperduto, P. W., Kased, N., Roberge, D., Xu, Z., Shanley, R., Luo, X., et.al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases, J Clin Oncol, 2012. 30(4): p. 419-25., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22203767

1316. Kalkanis, S. N., Kondziolka, D., Gaspar, L. E., Burri, S. H., Asher, A. L., Cobbs, C. S., et.al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline, J Neurooncol, 2010. 96(1): p. 33-43., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19960230

1317. Patchell, R. A., Tibbs, P. A., Walsh, J. W., Dempsey, R. J., Maruyama, Y., Kryscio, R. J., et.al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain, N Engl J Med, 1990. 322(8): p. 494-500., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2405271

1318. Vecht, Charles J, Haaxma-Reiche, Hanny, Noordijk, Evert M, Padberg, George W, Voormolen, Joan HC, Hoekstra, Foppe H, et.al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery, Annals of neurology, 1993. 33(6): p. 583-590., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8498838

1319. Patchell, R. A., Tibbs, P. A., Regine, W. F., Dempsey, R. J., Mohiuddin, M., Kryscio, R. J., et.al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial, Jama, 1998. 280(17): p. 1485-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9809728

1320. Mintz, A. H., Kestle, J., Rathbone, M. P., Gaspar, L., Hugenholtz, H., Fisher, B., et.al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis, Cancer, 1996. 78(7): p. 1470-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8839553

1321. Rades, D., Kieckebusch, S., Haatanen, T., Lohynska, R., Dunst, J., Schild, S. E., Surgical resection followed by whole brain radiotherapy versus whole brain radiotherapy alone for single brain metastasis, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. 70(5): p. 1319-24., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18374222

1322. Kocher, M., Soffietti, R., Abacioglu, U., Villa, S., Fauchon, F., Baumert, B. G., et.al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study, J Clin Oncol, 2011. 29(2): p. 134-41., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041710

1323. Mahajan, A, Ahmed, S, McAleer, MF, Weinberg, JS, Li, J, Brown, P, et.al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial., Lancet Oncol, 2017. 18 (8)(8): p. 1040-1048., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28687375/

1324. Brown, PD, Ballman, KV, Cerhan, JH, Anderson, SK, Carrero, XW, Whitton, AC, et.al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC·3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial., Lancet Oncol, 2017. 18 (8)(8): p. 1049-1060., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28687377/

1325. Eitz, KA, Lo, SS, Soliman, H, Sahgal, A, Theriault, A, Pinkham, MB, et.al. Multi-institutional Analysis of Prognostic Factors and Outcomes After Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy to the Resection Cavity in Patients With Brain Metastases., JAMA Oncol, 2020. 6 (12)(12): p. 1901-1909., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33057566/

1326. Kondziolka, D., Patel, A., Lunsford, L. D., Kassam, A., Flickinger, J. C., Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. 45(2): p. 427-34., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10487566

1327. Andrews, D. W., Scott, C. B., Sperduto, P. W., Flanders, A. E., Gaspar, L. E., Schell, M. C., et.al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial, Lancet, 2004. 363(9422): p. 1665-72., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15158627

1328. Aoyama, H., Shirato, H., Tago, M., Nakagawa, K., Toyoda, T., Hatano, K., et.al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial, Jama, 2006. 295(21): p. 2483-91., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757720

1329. Chang, Eric L, Wefel, Jeffrey S, Hess, Kenneth R, Allen, Pamela K, Lang, Frederick F, Kornguth, David G, et.al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial, The lancet oncology, 2009. 10(11): p. 1037-1044., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19801201

1330. Brown, P. D., Jaeckle, K., Ballman, K. V., Farace, E., Cerhan, J. H., Anderson, S. K., et.al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial, Jama, 2016. 316(4): p. 401-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27458945

1331. Yamamoto, Masaaki, Serizawa, Toru, Shuto, Takashi, Akabane, Atsuya, Higuchi, Yoshinori, Kawagishi, Jun, et.al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study, The Lancet Oncology, 2014. 15(4): p. 387-395., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24621620

1332. Brown, PD, Gondi, V, Pugh, S, Tome, WA, Wefel, JS, Armstrong, TS, et.al. Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001., J Clin Oncol, 2020. 38 (10)(10): p. 1019-1029., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32058845/

1333. Ramakrishna, N, Anders, CK, Lin, NU, Morikawa, A, Temin, S, Chandarlapaty, S, et.al. Management of Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases: ASCO Guideline Update., J Clin Oncol, 2022. 40 (23)(23): p. 2636-2655., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35640075/

1334. Lin, NU, Murthy, RK, Abramson, V, Anders, C, Bachelot, T, Bedard, PL, et.al. Tucatinib vs Placebo, Both in Combination With Trastuzumab and Capecitabine, for Previously Treated ERBB2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer in Patients With Brain Metastases: Updated Exploratory Analysis of the HER2CLIMB Randomized Clinical Trial., JAMA Oncol, 2023. 9 (2)(2): p. 197-205., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36454580/

1335. Hurvitz, SA, Kim, SB, Chung, WP, Im, SA, Park, YH, Hegg, R, et.al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer patients with brain

metastases from the randomized DESTINY-Breast03 trial., ESMO Open, 2024. 9 (5)(5): p. 102924., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38796287/

1336. Bartsch, R, Berghoff, AS, Furtner, J, Marhold, M, Bergen, ES, Roider-Schur, S, et.al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive breast cancer with brain metastases: a single-arm, phase 2 trial., Nat Med, 2022. 28 (9)(9): p. 1840-1847., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35941372/

1337. Vaz Batista, M, Pérez-García, JM, Cortez, P, Garrigós, L, Fernández-Abad, M, Gion, M, et.al. Trastuzumab deruxtecan in patients with previously treated HER2-low advanced breast cancer and active brain metastases: the DEBBRAH trial., ESMO Open, 2024. 9 (9)(9): p. 103699., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39255534/

1338. Le Rhun, E, Guckenberger, M, Smits, M, Dummer, R, Bachelot, T, Sahm, F, et.al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours., Ann Oncol, 2021. 32 (11)(11): p. 1332-1347., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34364998/

1339. Tolaney, SM, Do, KT, Eder, JP, LoRusso, PM, Weekes, CD, Chandarlapaty, S, et.al. A Phase I Study of DLYE5953A, an Anti-LY6E Antibody Covalently Linked to Monomethyl Auristatin E, in Patients with Refractory Solid Tumors., Clin Cancer Res, 2020. 26 (21)(21): p. 5588-5597., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32694157/

1340. Morikawa, A, Jordan, L, Rozner, R, Patil, S, Boire, A, Pentsova, E, et.al. Characteristics and Outcomes of Patients With Breast Cancer With Leptomeningeal Metastasis., Clin Breast Cancer, 2017. 17 (1)(1): p. 23-28., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27569275/

1341. Le Rhun, E, Devos, P, Weller, J, Seystahl, K, Mo, F, Compter, A, et.al. Prognostic validation and clinical implications of the EANO ESMO classification of leptomeningeal metastasis from solid tumors., Neuro Oncol, 2021. 23 (7)(7): p. 1100-1112., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33367859/

1342. Stringer-Reasor, Erica, O'Brien, Barbara, Topletz-Erickson, Ariel, White, Jason, Lobbous, Mina, Riley, Kristen, et.al. Pharmacokinetic (PK) analyses in CSF and plasma from TBCRC049, an ongoing trial to assess the safety and efficacy of the combination of tucatinib, trastuzumab and capecitabine for the treatment of leptomeningeal metastasis (LM) in HER2 positive breast cancer., 2021/05/20. 39: p. 1044 - 1044.

1343. Tolaney, SM, Sahebjam, S, Le Rhun, E, Bachelot, T, Kabos, P, Awada, A, et.al. A Phase II Study of Abemaciclib in Patients with Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor-Positive Breast Cancer., Clin Cancer Res, 2020. 26 (20)(20): p. 5310-5319., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32694159/

1344. Murthy, Rashmi K, O'Brien, Barbara, Berry, Donald A, Singareeka-Raghavendra, Akshara, Monroe, Maria Gule, Johnson, Jason, et.al. Abstract PD4-02: Safety and efficacy of a tucatinib-trastuzumab-capecitabine regimen for treatment of leptomeningeal metastasis (LM) in HER2-positive breast cancer: Results from TBCRC049, a phase 2 non-randomized study, 2022. 82(4_Supplement): p. PD4-02 - PD4-02., https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS21-PD4-02

1345. Alder, L, Trapani, D, Bradbury, C, Van Swearingen, AED, Tolaney, SM, Khasraw, M, et.al. Durable responses in patients with HER2+ breast cancer and leptomeningeal metastases treated with trastuzumab deruxtecan., NPJ Breast Cancer, 2023. 9 (1)(1): p. 19., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36997605/

1346. Niikura, N, Yamanaka, T, Nomura, H, Shiraishi, K, Kusama, H, Yamamoto, M, et.al. Treatment with trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-positive breast cancer and brain metastases and/or leptomeningeal disease (ROSET-BM)., NPJ Breast Cancer, 2023. 9 (1)(1): p. 82., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37821514/

1347. Vaz Batista, M, Pérez-García, JM, Garrigós, L, García-Sáenz, JÁ, Cortez, P, Racca, F, et.al. The DEBBRAH trial: Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive and HER2-low breast cancer patients with leptomeningeal carcinomatosis., Med, 2025. 6 (1)(1): p. 100502., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39265579/

1348. Zagouri, F, Sergentanis, TN, Bartsch, R, Berghoff, AS, Chrysikos, D, de Azambuja, E, et.al. Intrathecal administration of trastuzumab for the treatment of meningeal carcinomatosis in HER2-positive metastatic breast cancer: a systematic review and pooled analysis., Breast Cancer Res Treat, 2013. 139 (1)(1): p. 13-22., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23588955/

1349. Bonneau, C, Paintaud, G, Trédan, O, Dubot, C, Desvignes, C, Dieras, V, et.al. Phase I feasibility study for intrathecal administration of trastuzumab in patients with HER2 positive breast carcinomatous meningitis., Eur J Cancer, 2018. 95 (): p. 75-84., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29635147/

1350. Kumthekar, PU, Avram, MJ, Lassman, AB, Lin, NU, Lee, E, Grimm, SA, et.al. A phase I/II study of intrathecal trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2-positive) cancer with leptomeningeal metastases: Safety, efficacy, and cerebrospinal fluid pharmacokinetics., Neuro Oncol, 2023. 25 (3)(3): p. 557-565., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35948282/

1351. Boogerd, Willem, Van den Bent, MJ, Koehler, PJ, Heimans, JJ, Van der Sande, JJ, Aaronson, NK, et.al. The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastasis in breast cancer: a randomised study, European Journal of Cancer, 2004. 40(18): p. 2726-2733., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15571954

1352. Le Rhun, E, Wallet, J, Mailliez, A, Le Deley, MC, Rodrigues, I, Boulanger, T, et.al. Intrathecal liposomal cytarabine plus systemic therapy versus systemic chemotherapy alone for newly diagnosed leptomeningeal metastasis from breast cancer., Neuro Oncol, 2020. 22 (4)(4): p. 524-538., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31637444/

1353. 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/

1354. 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/

1355. 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/

1356. 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/

1357. Onal, C, Guler, OC, Yildirim, BA, Treatment outcomes of breast cancer liver metastasis treated with stereotactic body radiotherapy., Breast, 2018. 42 (): p. 150-156., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30296648/

1358. 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/

1359. 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/

1360. 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/

1361. 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 (): p. 245-250., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34624408/

1362. 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 (): p. 45-51., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30773186/

1363. Trovo, M, Furlan, C, Polesel, J, Fiorica, F, Arcangeli, S, Giaj-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/

1364. Wang, M., Zhang, J., Ji, S., Shao, G., Zhao, K., Wang, Z., et.al. Transarterial chemoembolisation for breast cancer with liver metastasis: A systematic review, Breast, 2017. 36: p. 25-30., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28915408

1365. Gordon, A. C., Gradishar, W. J., Kaklamani, V. G., Thuluvath, A. J., Ryu, R. K., Sato, K. T., et.al. Yttrium-90 radioembolization stops progression of targeted breast cancer liver metastases after failed chemotherapy, J Vasc Interv Radiol, 2014. 25(10): p. 1523-32, 1532.e1-2., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25156827

1366. 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 (sbrt) for medically inoperable lung and liver oligometastases from breast cancer., Radiother Oncol, 2024. 195 (): p. 110240., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38522597/

1367. Caralt, M., Bilbao, I., Cortes, J., Escartin, A., Lazaro, J. L., Dopazo, C., et.al. Hepatic resection for liver metastases as part of the "oncosurgical" treatment of metastatic breast cancer, Ann Surg Oncol, 2008. 15(10): p. 2804-10., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18670821

1368. Chua, T. C., Saxena, A., Liauw, W., Chu, F., Morris, D. L., Hepatic resection for metastatic breast cancer: a systematic review, Eur J Cancer, 2011. 47(15): p. 2282-90., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21741832

1369. Groeschl, Ryan T, Nachmany, Ido, Steel, Jennifer L, Reddy, Srinevas K, Glazer, Evan S, De Jong, Mechteld C, et.al. Hepatectomy for noncolorectal non-neuroendocrine metastatic cancer: a multi-institutional analysis, Journal of the American College of Surgeons, 2012. 214(5): p. 769-777., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22425166

1370. Hoffmann, Katrin, Franz, Clemens, Hinz, Ulf, Schirmacher, Peter, Herfarth, Christian, Eichbaum, Michael, et.al. Liver resection for multimodal treatment of breast cancer metastases: identification of prognostic factors, Annals of surgical oncology, 2010. 17(6): p. 1546-1554., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20143267

1371. 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

1372. Leonard, R., Hardy, J., van Tienhoven, G., Houston, S., Simmonds, P., David, M., et.al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of 6% miltefosine solution, a topical chemotherapy in cutaneous metastases from breast cancer, J Clin Oncol, 2001. 19(21): p. 4150-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11689583

1373. Spratt, D. E., Gordon Spratt, E. A., Wu, S., DeRosa, A., Lee, N. Y., Lacouture, M. E., et.al. Efficacy of skin-directed therapy for cutaneous metastases from advanced cancer: a meta-analysis, J Clin Oncol, 2014. 32(28): p. 3144-55., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25154827

1374. Adderley, U. J., Holt, I. G., Topical agents and dressings for fungating wounds, Cochrane Database Syst Rev, 2014. p. Cd003948., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24832784

1375. Cabula, C., Campana, L. G., Grilz, G., Galuppo, S., Bussone, R., De Meo, L., et.al. Electrochemotherapy in the Treatment of Cutaneous Metastases from Breast Cancer: A Multicenter Cohort Analysis, Ann Surg Oncol, 2015. 22 Suppl 3: p. S442-50., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26242370

1376. Campana, L. G., Galuppo, S., Valpione, S., Brunello, A., Ghiotto, C., Ongaro, A., et.al. Bleomycin electrochemotherapy in elderly metastatic breast cancer patients: clinical outcome and management considerations, J Cancer Res Clin Oncol, 2014. 140(9): p. 1557-65., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24793549

1377. Matthiessen, L. W., Johannesen, H. H., Hendel, H. W., Moss, T., Kamby, C., Gehl, J., Electrochemotherapy for large cutaneous recurrence of breast cancer: a phase II clinical trial, Acta Oncol, 2012. 51(6): p. 713-21., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22731832

1378. Jarvis, Virginia, The range and role of palliative interventions for locally advanced breast cancer, Current opinion in supportive and palliative care, 2014. 8(1): p. 70-76., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24407016

1379. Lund-Nielsen, B., Adamsen, L., Kolmos, H. J., Rorth, M., Tolver, A., Gottrup, F., The effect of honey-coated bandages compared with silver-coated bandages on treatment of malignant wounds-a randomized study, Wound Repair Regen, 2011. 19(6): p. 664-70., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22092836

1380. Jull, Andrew B, Cullum, Nicky, Dumville, Jo C, Westby, Maggie J, Deshpande, Sohan, Walker, Natalie, Honey as a topical treatment for wounds, The Cochrane Library, 2015., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25742878/

1381. Tryfonidis, K., Senkus, E., Cardoso, M. J., Cardoso, F., Management of locally advanced breast cancer-perspectives and future directions, Nat Rev Clin Oncol, 2015. 12(3): p. 147-62., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25668732

1382. Aranda, S., Schofield, P., Weih, L., Milne, D., Yates, P., Faulkner, R., Meeting the support and information needs of women with advanced breast cancer: a randomised controlled trial, Br J Cancer, 2006. 95(6): p. 667-73., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16967054

1383. Dowsett, S. M., Saul, J. L., Butow, P. N., Dunn, S. M., Boyer, M. J., Findlow, R., et.al. Communication styles in the cancer consultation: preferences for a patient-centred approach, Psychooncology, 2000. 9(2): p. 147-56., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10767752

1384. Pistrang, N., Barker, C., The partner relationship in psychological response to breast cancer, Soc Sci Med, 1995. 40(6): p. 789-97., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7747213

1385. Goedendorp, M. M., Gielissen, M. F., Verhagen, C. A., Bleijenberg, G., Psychosocial interventions for reducing fatigue during cancer treatment in adults, Cochrane Database Syst Rev, 2009. p. CD006953., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19160308

1386. 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

1387. 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

1388. 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/

1389. 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/

1390. 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 /

1391. 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 /

1392. 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 /

1393. 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 /

1394. 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 /

1395. 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 /

1396. 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 /

1397. 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 /

1398. 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/

1399. 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 /

1400. 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/

1401. Herschbach P, Das subjektive Befinden von Krebskranken einheitlich beschreiben - Vorstellung der Psycho-Onkologischen Basisdokumentation (PO-Bado)Deutsches Ärzteblatt, 2004. 101: p. 799 - 802.

1402. Strittmatter G, Entwicklung und klinischer Einsatz von Screening- Instrumenten zur Identifikation betreuungsbedürftiger Tumorpatienten., Lebensqualitätsforschung aus medizinpsychologischer und -soziologischer Perspektive., 2000. p. 59 - 75.

1403. Strittmatter G, Indikation zur Intervention in der Psychoonkologie, in Psychosoziale Belastungen und Ermittlung der Betreuungsbedürftigkeit stationärer Hauttumorpatienten. Internationale Hochschulschriften, 1997. 228: p. 428.

1404. 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

1405. Dolbeault, S., Cayrou, S., Bredart, A., Viala, A. L., Desclaux, B., Saltel, P., et.al. The effectiveness of a psycho-educational group after early-stage breast cancer treatment: results of a randomized French study, Psychooncology, 2009. 18(6): p. 647-56., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19039808

1406. Bindemann, S., Soukop, M., Kaye, S. B., Randomised controlled study of relaxation training, Eur J Cancer, 1991. 27(2): p. 170-4., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1827283

1407. Kissane, D. W., Grabsch, B., Clarke, D. M., Smith, G. C., Love, A. W., Bloch, S., et.al. Supportive-expressive group therapy for women with metastatic breast cancer: survival and psychosocial outcome from a randomized controlled trial, Psychooncology, 2007. 16(4): p. 277-86., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17385190

1408. Cohen, Miri, Fried, Georgeta, Comparing relaxation training and cognitive-behavioral group therapy for women with breast cancer, Research on Social Work Practice, 2007. 17(3): p. 313-323.

1409. Lengacher, C. A., Johnson-Mallard, V., Post-White, J., Moscoso, M. S., Jacobsen, P. B., Klein, T. W., et.al. Randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction (MBSR) for survivors of breast cancer, Psychooncology, 2009. 18(12): p. 1261-72., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19235193

1410. Nidich, S. I., Fields, J. Z., Rainforth, M. V., Pomerantz, R., Cella, D., Kristeller, J., et.al. A randomized controlled trial of the effects of transcendental meditation on quality of life in older breast cancer patients, Integr Cancer Ther, 2009. 8(3): p. 228-34., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19815592

1411. Fillion, L., Gagnon, P., Leblond, F., Gelinas, C., Savard, J., Dupuis, R., et.al. A brief intervention for fatigue management in breast cancer survivors, Cancer Nurs, 2008. 31(2): p. 145-59., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18490891

1412. Yoo, H. J., Ahn, S. H., Kim, S. B., Kim, W. K., Han, O. S., Efficacy of progressive muscle relaxation training and guided imagery in reducing chemotherapy side effects in patients with breast cancer and in improving their quality of life, Support Care Cancer, 2005. 13(10): p. 826-33., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15856335

1413. Baucom, D. H., Porter, L. S., Kirby, J. S., Gremore, T. M., Wiesenthal, N., Aldridge, W., et.al. A couple-based intervention for female breast cancer, Psychooncology, 2009. 18(3): p. 276-83., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18702064

1414. Manne, S. L., Ostroff, J. S., Winkel, G., Fox, K., Grana, G., Miller, E., et.al. Couple-focused group intervention for women with early stage breast cancer, J Consult Clin Psychol, 2005. 73(4): p. 634-46., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16173851

1415. Northouse, L., Kershaw, T., Mood, D., Schafenacker, A., Effects of a family intervention on the quality of life of women with recurrent breast cancer and their family caregivers, Psychooncology, 2005. 14(6): p. 478-91., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15599947

1416. Scott, J. L., Halford, W. K., Ward, B. G., United we stand? The effects of a couple-coping intervention on adjustment to early stage breast or gynecological cancer, J Consult Clin Psychol, 2004. 72(6): p. 1122-35., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15612858

1417. Kesler, S., Hadi Hosseini, S. M., Heckler, C., Janelsins, M., Palesh, O., Mustian, K., et.al. Cognitive training for improving executive function in chemotherapy-treated breast cancer survivors, Clin Breast Cancer, 2013. 13(4): p. 299-306., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23647804

1418. Ercoli, L. M., Petersen, L., Hunter, A. M., Cognitive rehabilitation group intervention for breast cancer survivors: results of a randomized clinical trial, 2015. 24(11): p. 1360-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25759235

1419. Montgomery, G. H., Kangas, M., David, D., Hallquist, M. N., Green, S., Bovbjerg, D. H., et.al. Fatigue during breast cancer radiotherapy: an initial randomized study of cognitive-behavioral therapy plus hypnosis, Health Psychol, 2009. 28(3): p. 317-22., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19450037

1420. Nelson, D. V., Friedman, L. C., Baer, P. E., Lane, M., Smith, F. E., Subtypes of psychosocial adjustment to breast cancer, J Behav Med, 1994. 17(2): p. 127-41., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8035448

1421. Bradt, J., Dileo, C., Magill, L., Teague, A., Music interventions for improving psychological and physical outcomes in cancer patients, Cochrane Database Syst Rev, 2016. p. Cd006911., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27524661

1422. Burns, D. S., The effect of the bonny method of guided imagery and music on the mood and life quality of cancer patients, J Music Ther, 2001. 38(1): p. 51-65., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11407965

1423. Hanser, S. B., Bauer-Wu, S., Kubicek, L., Healey, M., Manola, J., Hernandez, M., et.al. Effects of a music therapy intervention on quality of life and distress in women with metastatic breast cancer, J Soc Integr Oncol, 2006. 4(3): p. 116-24., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19442346

1424. Puig, Ana, Lee, Sang Min, Goodwin, Linda, Sherrard, Peter AD, The efficacy of creative arts therapies to enhance emotional expression, spirituality, and psychological well-being of newly diagnosed Stage I and Stage II breast cancer patients: A preliminary study, The Arts in Psychotherapy, 2006. 33(3): p. 218-228., https://smartmove.co.in/wp-content/uploads/2020/04/The-efficacy-of-creative-arts-therapies-to-enhance-emotional-expression-spirituality-and-psychological-well-being-of-newly-diagnosed-Stage-I-and-Stage-II-breast-cancer-patients.pdf

1425. Svensk, A. C., Oster, I., Thyme, K. E., Magnusson, E., Sjodin, M., Eisemann, M., et.al. Art therapy improves experienced quality of life among women undergoing treatment for breast cancer: a

randomized controlled study, Eur J Cancer Care (Engl), 2009. 18(1): p. 69-77., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19473224

1426. Mehnert, A., Lehmann, C., Cao, P., Koch, U., [Assessment of psychosocial distress and resources in oncology--a literature review about screening measures and current developments], Psychother Psychosom Med Psychol, 2006. 56(12): p. 462-79., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17160791

1427. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., et.al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology, J Natl Cancer Inst, 1993. 85(5): p. 365-76., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390

1428. Cella, D. F., Tulsky, D. S., Gray, G., Sarafian, B., Linn, E., Bonomi, A., et.al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure, J Clin Oncol, 1993. 11(3): p. 570-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8445433

1429. 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 /

1430. 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 /

1431. 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 (): p. 285-298., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29922098 /

1432. 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 /

1433. 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 /

1434. 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 /

1435. Aminnasab, A, Mohammadi, S, Zareinezhad, M, Chatrrouz, 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 /

1436. 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 /

1437. 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/

1438. 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/

1439. 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 /

1440. 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 /

1441. 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 /

1442. 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 /

1443. 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 /

1444. 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 /

1445. 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 /

1446. 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 /

1447. 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 (): p. 52-59., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30469089/

1448. 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 /

1449. 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 /

1450. 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 /

1451. Bauereiß, N, Obermaier, S, Özünal, 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 /

1452. 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 /

1453. 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 /

1454. Coutiño-Escamilla, L, Piña-Pozas, M, Tobías Garces, 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 (): p. 135-143., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30776733 /

1455. 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 /

1456. 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 /

1457. 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/

1458. 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/

1459. 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 /

1460. 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 /

1461. 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 /

1462. 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 /

1463. 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 /

1464. 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 /

1465. 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 /

1466. 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 /

1467. 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 /

1468. 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/

1469. Balck, Friedrich, Zschieschang, 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 painRoutledge, Journal of Psychosocial Oncology, 2019. 37(5): p. 541 - 556., https://doi.org/10.1080/07347332.2019.1624673

1470. 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 mannlichen Krebspatienten ab 60 Jahren--eine randomisierte kontrollierte Studie, 2016///. 62: p. 336+., https://link.gale.com/apps/doc/A571836404/AONE?u=anon~f3f6b20c&sid=googleScholar&xid=7fffd946

1471. 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.

1472. Khatcheressian, J. L., Wolff, A. C., Smith, T. J., Grunfeld, E., Muss, H. B., Vogel, V. G., et.al. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting, J Clin Oncol, 2006. 24(31): p. 5091-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17033037

1473. Saphner, T., Tormey, D. C., Gray, R., Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy, J Clin Oncol, 1996. 14(10): p. 2738-46., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8874335

1474. Palli, D., Russo, A., Saieva, C., Ciatto, S., Rosselli Del Turco, M., Distante, V., et.al. Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up, Jama, 1999. 281(17): p. 1586., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235147

1475. Rosselli Del Turco, M., Palli, D., Cariddi, A., Ciatto, S., Pacini, P., Distante, V., Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up, Jama, 1994. 271(20): p. 1593-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7848404

1476. Dalberg, K., Mattsson, A., Sandelin, K., Rutqvist, L. E., Outcome of treatment for ipsilateral breast tumor recurrence in early-stage breast cancer, Breast Cancer Res Treat, 1998. 49(1): p. 69-78., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9694613

1477. 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/

1478. Muuller, R. D., Barkhausen, J., Sauerwein, W., Langer, R., Assessment of local recurrence after breast-conserving therapy with MRI, J Comput Assist Tomogr, 1998. 22(3): p. 408-12., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9606381

1479. Viehweg, P., Heinig, A., Lampe, D., Buchmann, J., Heywang-Kobrunner, S. H., Retrospective analysis for evaluation of the value of contrast-enhanced MRI in patients treated with breast conservative therapy, Magma, 1998. 7(3): p. 141-52., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10050940

1480. Kollias, J., Evans, A. J., Wilson, A. R., Ellis, I. O., Elston, C. W., Blamey, R. W., Value of contralateral surveillance mammography for primary breast cancer follow-up, World J Surg, 2000. 24(8): p. 983-7; discussion 988-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10865045

1481. Bindemann, S., Soukop, M., Kaye, S. B., Randomised controlled study of relaxation training, Eur J Cancer, 1991. 27(2): p. 170-4., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1827283

1482. Kuhl, C., Weigel, S., Schrading, S., Arand, B., Bieling, H., Konig, R., et.al. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial, J Clin Oncol, 2010. 28(9): p. 1450-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20177029

1483. 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

1484. 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

1485. Auvinen, A., Curtis, R. E., Ron, E., Risk of subsequent cancer following breast cancer in men, J Natl Cancer Inst, 2002. 94(17): p. 1330-2., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12208898

1486. Brennan, M. J., Lymphedema following the surgical treatment of breast cancer: a review of pathophysiology and treatment, J Pain Symptom Manage, 1992. 7(2): p. 110-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1573284

1487. Hayes, D. F., Clinical practice. Follow-up of patients with early breast cancer, N Engl J Med, 2007. 356(24): p. 2505-13., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17568031

1488. 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

1489. 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

1490. 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

1491. 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

1492. 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

1493. Harris, S. R., Hugi, M. R., Olivotto, 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

1494. 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

1495. 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

1496. 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

1497. Torrenga, 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

1498. Gulliford, T., Opomu, M., Wilson, E., Hanham, I., Epstein, R., Popularity of less frequent follow up for breast cancer in randomised study: initial findings from the hotline study, Bmj, 1997. 314(7075): p. 174-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9022429

1499. Selby, P., Gillis, C., Haward, R., Benefits from specialised cancer care, Lancet, 1996. 348(9023): p. 313-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8709693

1500. Clark, B., Sitzia, J., Harlow, W., Incidence and risk of arm oedema following treatment for breast cancer: a three-year follow-up study, Qjm, 2005. 98(5): p. 343-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15820971

1501. Kokke, M. C., Jannink, I., Barneveld, P. C., van der Linden, J. C., Gelderman, W. A., Wissing, J. C., et.al. Incidence of axillary recurrence in 113 sentinel node negative breast cancer patients: a 3-year follow-up study, Eur J Surg Oncol, 2005. 31(3): p. 221-5., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15780554

1502. Mansel, R. E., Fallowfield, L., Kissin, M., Goyal, A., Newcombe, R. G., Dixon, J. M., et.al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial, J Natl Cancer Inst, 2006. 98(9): p. 599-609., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16670385

1503. Purushotham, A. D., Upponi, S., Klevesath, M. B., Bobrow, L., Millar, K., Myles, J. P., et.al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial, J Clin Oncol, 2005. 23(19): p. 4312-21., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994144

1504. McNeely, M. L., Campbell, K., Ospina, M., Rowe, B. H., Dabbs, K., Klassen, T. P., et.al. Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment, Cochrane Database Syst Rev, 2010. p. Cd005211., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20556760

1505. Devoogdt, N., Van Kampen, M., Geraerts, I., Coremans, T., Christiaens, M. R., Different physical treatment modalities for lymphoedema developing after axillary lymph node dissection for breast cancer: a review, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010. 149(1): p. 3-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20018422

1506. Schmitz, K. H., Ahmed, R. L., Troxel, A., Cheville, A., Smith, R., Lewis-Grant, L., et.al. Weight lifting in women with breast-cancer-related lymphedema, N Engl J Med, 2009. 361(7): p. 664-73., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19675330

1507. Donnelly, J., Mack, P., Donaldson, L. A., Follow-up of breast cancer: time for a new approach?, Int J Clin Pract, 2001. 55(7): p. 431-3., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11594249

1508. Allen, I, Hassan, H, Sofianopoulou, E, Eccles, D, Turnbull, C, Tischkowitz, M, et.al. Risks of second non-breast primaries following breast cancer in women: a systematic review and meta-analysis., Breast Cancer Res, 2023. 25 (1)(1): p. 18., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36765408/

1509. Renton, J. P., Twelves, C. J., Yuille, F. A., Follow-up in women with breast cancer: the patients' perspective, Breast, 2002. 11(3): p. 257-61., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14965677

1510. Doubeni, C. A., Field, T. S., Ulcickas Yood, M., Rolnick, S. J., Quessenberry, C. P., Fouayzi, H., et.al. Patterns and predictors of mammography utilization among breast cancer survivors, Cancer, 2006. 106(11): p. 2482-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16634097

1511. Grunfeld, E., Noorani, H., McGahan, L., Paszat, L., Coyle, D., van Walraven, C., et.al. Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: a systematic review, Breast, 2002. 11(3): p. 228-35., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14965672

1512. Hollowell, K., Olmsted, C. L., Richardson, A. S., Pittman, H. K., Bellin, L., Tafra, L., et.al. American Society of Clinical Oncology-recommended surveillance and physician specialty among long-term breast cancer survivors, Cancer, 2010. 116(9): p. 2090-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20198707

1513. Katz, M. L., Donohue, K. A., Alfano, C. M., Day, J. M., Herndon, J. E., 2nd, Paskett, E. D., Cancer surveillance behaviors and psychosocial factors among long-term survivors of breast cancer. Cancer and Leukemia Group B 79804, Cancer, 2009. 115(3): p. 480-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19133656

1514. Hershman, D. L., Shao, T., Kushi, L. H., Buono, D., Tsai, W. Y., Fehrenbacher, L., et.al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer, Breast Cancer Res Treat, 2011. 126(2): p. 529-37., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20803066

1515. National Comprehensive Cancer Network, NCCN Practice Guidelines for Cancer-Related Fatigue., NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 2.2024, 2024.

1516. Wu, T, Yan, F, Wei, Y, Yuan, C, Jiao, Y, Pan, Y, et.al. Effect of Exercise Therapy on Cancer-Related Fatigue in Patients With Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis., Am J Phys Med Rehabil, 2023. 102 (12)(12): p. 1055-1062., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37204936/

1517. Network, National Comprehensive Cancer, NCCN GUIDELINES FOR SUPPORTIVE CARE-Cancer Related Fatigue, Version 1, 2015

1518. Onkologie, Leitlinienprogramm, Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen-Konsultationsfassung, LangversionDeutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF, 2016.

1519. oder Chemobrain, Kognitive Dysfunktion, GMS Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin

1520. Ribeiro, IL, Moreira, RFC, Ferrari, AV, Alburquerque-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/

1521. 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/

1522. Appelgren, M, Sackey, H, Wengström, Y, Johansson, K, Ahlgren, J, Andersson, Y, et.al. Patient-reported outcomes one year after positive sentinel lymph node biopsy with or without axillary lymph node dissection in the randomized SENOMAC trial., Breast, 2022. 63 (): p. 16-23., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35279508/

1523. 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

1524. Janelsins, M. C., Peppone, L. J., Heckler, C. E., Kesler, S. R., Sprod, L. K., Atkins, J., et.al. YOCAS(c)(R) Yoga Reduces Self-reported Memory Difficulty in Cancer Survivors in a Nationwide Randomized Clinical Trial: Investigating Relationships Between Memory and Sleep, Integr Cancer Ther, 2016. 15(3): p. 263-71., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26621521

1525. Bray, V. J., Dhillon, H. M., Bell, M. L., Kabourakis, M., Fiero, M. H., Yip, D., et.al. Evaluation of a Web-Based Cognitive Rehabilitation Program in Cancer Survivors Reporting Cognitive Symptoms After Chemotherapy, J Clin Oncol, 2017. 35(2): p. 217-225., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28056205

1526. Dos Santos, M, Hardy-Léger, I, Rigal, O, Licaj, I, Dauchy, S, Levy, C, et.al. Cognitive rehabilitation program to improve cognition of cancer patients treated with chemotherapy: A 3-arm randomized trial., Cancer, 2020. 126 (24)(24): p. 5328-5336., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32996583/

1527. Johns, SA, Brown, LF, Beck-Coon, K, Talib, TL, Monahan, PO, Giesler, RB, et.al. Randomized controlled pilot trial of mindfulness-based stress reduction compared to psychoeducational support for persistently fatigued breast and colorectal cancer survivors., Support Care Cancer, 2016. 24 (10)(10): p. 4085-96., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189614/

1528. Campbell, KL, Zadravec, K, Bland, KA, Chesley, E, Wolf, F, Janelsins, MC, The Effect of Exercise on Cancer-Related Cognitive Impairment and Applications for Physical Therapy: Systematic Review of Randomized Controlled Trials., Phys Ther, 2020. 100 (3)(3): p. 523-542., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32065236/

1529. Radbruch, Lukas, Payne, Sheila, White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 2, European journal of palliative care, 2010. 17(1): p. 22-33., https://www.researchgate.net/publication/279547069_White_paper_on_standards_and_norms_for_hospice_and_palliative_care_in_Europe_Part_1

1530. Smith, T. J., Temin, S., Alesi, E. R., Abernethy, A. P., Balboni, T. A., Basch, E. M., et.al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care, J Clin Oncol, 2012. 30(8): p. 880-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312101

1531. Radbruch, Lukas, Payne, Sheila, White paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 1, European journal of palliative care, 2009. 16(6): p. 278-289.

1532. Douglas, C., Murtagh, F. E., Chambers, E. J., Howse, M., Ellershaw, J., Symptom management for the adult patient dying with advanced chronic kidney disease: a review of the literature and development of evidence-based guidelines by a United Kingdom Expert Consensus Group, Palliat Med, 2009. 23(2): p. 103-10., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19273566

1533. Griffin, J. P., Koch, K. A., Nelson, J. E., Cooley, M. E., Palliative care consultation, quality-of-life measurements, and bereavement for end-of-life care in patients with lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition), Chest, 2007. 132(3 Suppl): p. 404s-422s., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873182

1534. Cancer Control: Knowledge into Action: WHO Guide for Effective Programmes: Module 5: Palliative CareCopyright (c) World Health Organization, 2007.

1535. Supportive, Improving, Palliative Care for Adults with Cancer NICE London http://www. nice. org. ukCSGSP, 2004.

1536. NIH State-of-the-Science Conference Statement on improving end-of-life care, NIH Consens State Sci Statements, 2004. 21(3): p. 1-26., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17308546

1537. Peppercorn, J. M., Smith, T. J., Helft, P. R., Debono, D. J., Berry, S. R., Wollins, D. S., et.al. American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer, J Clin Oncol, 2011. 29(6): p. 755-60., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263086

1538. Levy, M. H., Adolph, M. D., Back, A., Block, S., Codada, S. N., Dalal, S., et.al. Palliative care, J Natl Compr Canc Netw, 2012. 10(10): p. 1284-309., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23054879

1539. (WHO)., World Health Organization, Palliative care., 2007.

1540. Improvement., Institute for Clinical Systems, Health care guidelines: palliative care, 2009.

1541. Committee, O.G.A., Palliative Care: Recognizing Eligible Patients and Starting the Discussion., 2008.

1542. Project, N.C., Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care ., 2012., http://www.nationalconsensusproject.org.

1543. Gärtner, J, Daun, M, Wolf, J, von Bergwelt-Baildon, M, Hallek, M, Early Palliative Care: Pro, but Please Be Precise!, Oncol Res Treat, 2019. 42 (1-2)(1-2): p. 11-18., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30685764/

1544. Gaertner, J, Boehlke, C, Simone, CB, Hui, D, Early palliative care and the opioid crisis: ten pragmatic steps towards a more rational use of opioids., Ann Palliat Med, 2019. 8 (4)(4): p. 490-497., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31431028/

1545. Gaertner, J, Wuerstlein, R, Ostgathe, C, Mallmann, P, Harbeck, N, Voltz, R, Facilitating Early Integration of Palliative Care into Breast Cancer Therapy. Promoting Disease-Specific Guidelines., Breast Care (Basel), 2011. 6 (3)(3): p. 240-244., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21779232/

1546. Gaertner, J, Wuerstlein, R, Klein, U, Scheicht, D, Frechen, S, Wolf, J, et.al. Integrating Palliative Medicine into Comprehensive Breast Cancer Therapy - a Pilot Project., Breast Care (Basel), 2011. 6 (3)(3): p. 215-220., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21779227/

1547. Gaertner, J, Siemens, W, Meerpohl, JJ, Antes, G, Meffert, C, Xander, C, et.al. Effect of specialist palliative care services on quality of life in adults with advanced incurable illness in hospital, hospice, or community settings: systematic review and meta-analysis., BMJ, 2017. 357 (): p. j2925., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28676557/

1548. Dudgeon, D., King, S., Howell, D., Green, E., Gilbert, J., Hughes, E., et.al. Cancer Care Ontario's experience with implementation of routine physical and psychological symptom distress screening, Psychooncology, 2012. 21(4): p. 357-64., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21308858

1549. Carlson, L. E., Waller, A., Groff, S. L., Zhong, L., Bultz, B. D., Online screening for distress, the 6th vital sign, in newly diagnosed oncology outpatients: randomised controlled trial of computerised vs personalised triage, Br J Cancer, 2012. 107(4): p. 617-25., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22828610

1550. Simon, S. T., Higginson, I. J., Harding, R., Daveson, B. A., Gysels, M., Deliens, L., et.al. Enhancing patient-reported outcome measurement in research and practice of palliative and end-of-life care, Support Care Cancer, 2012. 20(7): p. 1573-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22391595

1551. Network, National Comprehensive Cancer, Distress management, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2008.

1552. Stiel, S., Pollok, A., Elsner, F., Lindena, G., Ostgathe, C., Nauck, F., et.al. Validation of the Symptom and Problem Checklist of the German Hospice and Palliative Care Evaluation (HOPE), J Pain Symptom Manage, 2012. 43(3): p. 593-605., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22071164

1553. Stiel, S., Matthes, M. E., Bertram, L., Ostgathe, C., Elsner, F., Radbruch, L., [Validation of the new version of the minimal documentation system (MIDOS) for patients in palliative care : the German version of the edmonton symptom assessment scale (ESAS)], Schmerz, 2010. 24(6): p. 596-604., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20882300

1554. Mehnert, Anja, Müller, Diana, Lehmann, Claudia, Koch, Uwe, Die deutsche version des NCCN distress-thermometers: empirische Prüfung eines screening-instruments zur erfassung psychosozialer belastung bei krebspatienten, Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie, 2006. 54(3): p. 213-223.

1555. Bausewein, C., Fegg, M., Radbruch, L., Nauck, F., von Mackensen, S., Borasio, G. D., et.al. Validation and clinical application of the german version of the palliative care outcome scale, J Pain Symptom Manage, 2005. 30(1): p. 51-62., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16043007

1556. Gartlehner, G., Chapman, A., Strobelberger, M., Kerschner, B., Thaler, K., Griebler, U., et.al. Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit von alleiniger Sentinel-Lymphknoten-Biopsie oder kompletter Axilladissektion bei Sentinel-positivem Mammakarzinom: Systematische Übersichtsarbeit., 2011., https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Evidenzbericht-Prof.-Gartlehner.pdf

1557. Martelli, G., Boracchi, P., De Palo, M., Pilotti, S., Oriana, S., Zucali, R., et.al. A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: results after 5 years of follow-up, Ann Surg, 2005. 242(1): p. 1-6; discussion 7-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15973094

1558. Rudenstam, C. M., Zahrieh, D., Forbes, J. F., Crivellari, D., Holmberg, S. B., Rey, P., et.al. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93, J Clin Oncol, 2006. 24(3): p. 337-44., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16344321

1559. Horneber, M. A., Bueschel, G., Huber, R., Linde, K., Rostock, M., Mistletoe therapy in oncology, Cochrane Database Syst Rev, 2008. p. Cd003297., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425885

1560. Kalder, M., Muller, T., Fischer, D., Muller, A., Bader, W., Beckmann, M. W., et.al. A Review of Integrative Medicine in Gynaecological Oncology, Geburtshilfe Frauenheilkd, 2016. 76(2): p. 150-155., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26941447

1561. Horneber, M., Bueschel, G., Dennert, G., Less, D., Ritter, E., Zwahlen, M., How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis, Integr Cancer Ther, 2012. 11(3): p. 187-203., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22019489

1562. Micke, Oliver, Bruns, Frank, Glatzel, Michael, Schönekaes, Klaus, Micke, Patrick, Mücke, Ralph, et.al. Predictive factors for the use of complementary and alternative medicine (CAM) in radiation oncology, European Journal of Integrative Medicine, 2009. 1(1): p. 19-25.

1563. Zeller, T., Muenstedt, K., Stoll, C., Schweder, J., Senf, B., Ruckhaeberle, E., et.al. Potential interactions of complementary and alternative medicine with cancer therapy in outpatients with gynecological cancer in a comprehensive cancer center, J Cancer Res Clin Oncol, 2013. 139(3): p. 357-65., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23099993

1564. Huebner, J., Muenstedt, K., Prott, F. J., Stoll, C., Micke, O., Buentzel, J., et.al. Online survey of patients with breast cancer on complementary and alternative medicine, Breast Care (Basel), 2014. 9(1): p. 60-3., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24803889

1565. 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/

1566. 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/

1567. 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

1568. 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/

1569. Moore, HCF, Unger, JM, Phillips, KA, Boyle, F, Hitre, E, Moseley, A, et.al. Final Analysis of the Prevention of Early Menopause Study (POEMS)/SWOG Intergroup S0230., J Natl Cancer Inst, 2019. 111 (2)(2): p. 210-213., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30371800/

1570. 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/

1571. 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/

1572. 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/

1573. Partridge, AH, Niman, SM, Ruggeri, M, Peccatori, FA, Azim, HA, Colleoni, M, et.al. Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer., N Engl J Med, 2023. 388 (18)(18): p. 1645-1656., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37133584/

1574. Goldrat, O., Kroman, N., Peccatori, F. A., Cordoba, O., Pistilli, B., Lidegaard, O., et.al. Pregnancy following breast cancer using assisted reproduction and its effect on long-term outcome, Eur J Cancer, 2015. 51(12): p. 1490-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26070684

1575. 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

1576. 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/

1577. 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/

1578. 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

1579. 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

1580. 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

1581. 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/

1582. 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/

1583. Andrikopoulou, A, Apostolidou, K, Chatzinikolaou, S, Bletsa, 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/

1584. 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/

1585. Van Calsteren, K, Verbesselt, R, Ottevanger, N, Halaska, M, Heyns, L, Van Bree, R, et.al. Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical study., Acta Obstet Gynecol Scand, 2010. 89 (10)(10): p. 1338-45., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20846067/

1586. Zagouri, F., Sergentanis, T. N., Chrysikos, D., Papadimitriou, C. A., Dimopoulos, M. A., Bartsch, R., Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis, Breast Cancer Res Treat, 2013. 137(2): p. 349-57., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23242615

1587. Mehta, A, Kim, KB, Minor, DR, Case Report of a Pregnancy During Ipilimumab Therapy., J Glob Oncol, 2018. 4 (): p. 1-3., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30241195/

1588. Bucheit, AD, Hardy, JT, Szender, JB, Glitza Oliva, IC, Conception and viable twin pregnancy in a patient with metastatic melanoma while treated with CTLA-4 and PD-1 checkpoint inhibition., Melanoma Res, 2020. 30 (4)(4): p. 423-425., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073510/

1589. Xu, W, Moor, RJ, Walpole, ET, Atkinson, VG, Pregnancy with successful foetal and maternal outcome in a melanoma patient treated with nivolumab in the first trimester: case report and review of the literature., Melanoma Res, 2019. 29 (3)(3): p. 333-337., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30730328/

1590. Haiduk, J, Ziemer, M, Pregnancy in a patient with metastatic uveal melanoma treated with nivolumab., J Dtsch Dermatol Ges, 2021. 19 (5)(5): p. 762-765., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33768686/

1591. Menzer, C, Beedgen, B, Rom, J, Duffert, CM, Volckmar, AL, Sedlaczek, O, et.al. Immunotherapy with ipilimumab plus nivolumab in a stage IV melanoma patient during pregnancy., Eur J Cancer, 2018. 104 (): p. 239-242., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30454709/

1592. Burotto, M, Gormaz, JG, Samtani, S, Valls, N, Silva, R, Rojas, C, et.al. Viable Pregnancy in a patient with metastatic melanoma treated with double checkpoint immunotherapy., Semin Oncol, 2018. 45 (3)(3): p. 164-169., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30262400/

1593. Guleria, I, Khosroshahi, A, Ansari, MJ, Habicht, A, Azuma, M, Yagita, H, et.al. A critical role for the programmed death ligand 1 in fetomaternal tolerance., J Exp Med, 2005. 202 (2)(2): p. 231-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16027236/

1594. Plitnick, Lisa, Herzyk, Danuta, Nonclinical Development of Novel Biologics, Biosimilars, Vaccines and Specialty Biologics, 2013/07/01. p. 1 - 416., https://www.researchgate.net/publication/296388849_Nonclinical_Development_of_Novel_Biologics_Biosimilars_Vaccines_and_Specialty_Biologics

1595. Gougis, P, Hamy, AS, Jochum, F, Bihan, K, Carbonnel, M, Salem, JE, et.al. Immune Checkpoint Inhibitor Use During Pregnancy and Outcomes in Pregnant Individuals and Newborns., JAMA Netw Open, 2024. 7 (4)(4): p. e245625., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38630478/

1596. 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

1597. 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

1598. 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

1599. 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 recommendationsdagger, Ann Oncol, 2015. 26(2): p. 288-300., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24936581

1600. Dale, W, Klepin, HD, Williams, GR, Alibhai, SMH, Bergerot, C, Brintzenhofeszoc, 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/

1601. 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/

1602. 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

1603. Hamaker, M. E., Seynaeve, C., Wymenga, A. N., van Tinteren, H., Nortier, J. W., Maartense, E., et.al. Baseline comprehensive geriatric assessment is associated with toxicity and survival in elderly metastatic breast cancer patients receiving single-agent chemotherapy: results from the OMEGA study of the Dutch breast cancer trialists' group, Breast, 2014. 23(1): p. 81-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24314824

1604. Clough-Gorr, K. M., Stuck, A. E., Thwin, S. S., Silliman, R. A., Older breast cancer survivors: geriatric assessment domains are associated with poor tolerance of treatment adverse effects and predict mortality over 7 years of follow-up, J Clin Oncol, 2010. 28(3): p. 380-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008637

1605. Hurria, A., Togawa, K., Mohile, S. G., Owusu, C., Klepin, H. D., Gross, C. P., et.al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study, J Clin Oncol, 2011. 29(25): p. 3457-65., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810685

1606. Onkologie, Leitlinienprogramm, S3-Leitlinie Umfassendes Geriatrisches Assessment (Comprehensive Geriatric Assessment CGA) bei hospitalisierten Patientinnen und PatientenAWMF, 2024. Registernummer 084 - 003:

1607. 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/

1608. 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/

1609. Uranga, C, Chien, LC, Liposits, G, Geriatric screening in older adults with cancer - A Young International Society of Geriatric Oncology and Nursing & Allied Health Interest Group initiative., J Geriatr Oncol, 2022. 13 (3)(3): p. 374-377., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34509397/

1610. ():, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33828260/

1611. 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/

1612. Mohile, SG, Mohamed, MR, Xu, H, Culakova, E, Loh, KP, Magnuson, A, et.al. Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study., Lancet, 2021. 398 (10314)(10314): p. 1894-1904., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34741815/

1613. Li, D, Sun, CL, Kim, H, Soto-Perez-de-Celis, E, Chung, V, Koczywas, M, et.al. Geriatric Assessment-Driven Intervention (GAIN) on Chemotherapy-Related Toxic Effects in Older Adults With Cancer: A Randomized Clinical Trial., JAMA Oncol, 2021. 7 (11)(11): p. e214158., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34591080/

1614. 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

1615. 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

1616. Christiansen, P., Bjerre, K., Ejlertsen, 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

1617. Meattini, I, De Santis, MC, Visani, L, Scorsetti, M, Fozza, A, Meduri, B, et.al. Single-modality endocrine therapy versus radiotherapy after breast-conserving surgery in women aged 70 years and older with luminal A-like early breast cancer (EUROPA): a preplanned interim analysis of a phase 3, non-inferiority, randomised trial., Lancet Oncol, 2025. 26 (1)(1): p. 37-50., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39675376/

1618. 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

1619. 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

1620. 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

1621. 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

1622. Muss, H. B., Berry, D. A., Cirrincione, 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

1623. 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

1624. 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

1625. 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

1626. 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

1627. 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

1628. Robert Koch-Institut, Krebs in Deutschland für 2019/2020, 14. Ausgabe, 2023., https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile

1629. Cardoso, F, Bartlett, JMS, Slaets, L, van Deurzen, CHM, van Leeuwen-Stok, E, Porter, P, et.al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program., Ann Oncol, 2018. 29 (2)(2): p. 405-417., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29092024/

1630. Deb, S., Lakhani, S. R., Ottini, L., Fox, S. B., The cancer genetics and pathology of male breast cancer, Histopathology, 2016. 68(1): p. 110-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26768033

1631. Chamseddine, RS, Wang, C, Yin, K, Wang, J, Singh, P, Zhou, J, et.al. Penetrance of male breast cancer susceptibility genes: a systematic review., Breast Cancer Res Treat, 2022. 191 (1)(1): p. 31-38., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34642874/

1632. Fogh, S., Kachnic, L. A., Goldberg, S. I., Taghian, A. G., Powell, S. N., Hirsch, A. E., Localized therapy for male breast cancer: functional advantages with comparable outcomes using breast conservation, Clin Breast Cancer, 2013. 13(5): p. 344-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23891587

1633. Jardel, P, Vignot, S, Cutuli, B, Creisson, A, Vass, S, Barranger, E, et.al. Should Adjuvant Radiation Therapy Be Systematically Proposed for Male Breast Cancer? A Systematic Review., Anticancer Res, 2018. 38 (1)(1): p. 23-31., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29277752/

1634. Altman, AM, Kizy, S, Yuan, J, Denbo, JW, Jensen, EH, Hui, JYC, et.al. Distribution of 21-Gene Recurrence Scores in Male Breast Cancer in the United States., Ann Surg Oncol, 2018. 25 (8)(8): p. 2296-2302., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29907942/

1635. Davey, MG, Davey, CM, Bouz, L, Kerin, E, McFeetors, C, Lowery, AJ, et.al. Relevance of the 21-gene expression assay in male breast cancer: A systematic review and meta-analysis., Breast, 2022. 64 (): p. 41-46., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35512428/

1636. Leone, JP, Hassett, MJ, Leone, J, Tolaney, SM, Vallejo, CT, Leone, BA, et.al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in male breast cancer compared with female breast cancer., Cancer, 2022. 128 (21)(21): p. 3796-3803., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36069365/

1637. Pemmaraju, N, Munsell, MF, Hortobagyi, GN, Giordano, SH, Retrospective review of male breast cancer patients: analysis of tamoxifen-related side-effects., Ann Oncol, 2012. 23 (6)(6): p. 1471-4., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22085764/

1638. Zagouri, F, Sergentanis, TN, Azim, HA, Chrysikos, D, Dimopoulos, MA, Psaltopoulou, T, Aromatase inhibitors in male breast cancer: a pooled analysis., Breast Cancer Res Treat, 2015. 151 (1)(1): p. 141-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25850534/

1639. Yadav, Siddhartha, Giridhar, Karthik, Leone, Jose, Leon-Ferre, Roberto, Ruddy, Kathryn, A practical guide to endocrine therapy in the management of estrogen receptor-positive male breast cancer, 2021/09/07. 10: p. BMT59.

1640. Johnston, SRD, Harbeck, N, Hegg, R, Toi, M, Martin, M, Shao, ZM, et.al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early

Breast Cancer (monarchE)., J Clin Oncol, 2020. 38 (34)(34): p. 3987-3998., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32954927/

1641. Castañeda, S, Casas, A, González-Del-Alba, A, Martínez-Díaz-Guerra, G, Nogués, X, Ojeda Thies, C, et.al. Bone loss induced by cancer treatments in breast and prostate cancer patients., Clin Transl Oncol, 2022. 24 (11)(11): p. 2090-2106., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35779210/

1642. Campone, M, De Laurentiis, M, Zamagni, C, Kudryavcev, I, Agterof, M, Brown-Glaberman, U, et.al. Ribociclib plus letrozole in male patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: subgroup analysis of the phase IIIb CompLEEment-1 trial., Breast Cancer Res Treat, 2022. 193 (1)(1): p. 95-103., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35212906/

1643. Hartley, RL, Stone, JP, Temple-Oberle, C, Breast cancer in transgender patients: A systematic review. Part 1: Male to female., Eur J Surg Oncol, 2018. 44 (10)(10): p. 1455-1462., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30087072/

1644. 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/

1645. 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/

1646. 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/

1647. Corso, G, Gandini, S, D'Ecclesiis, O, Mazza, M, Magnoni, F, Veronesi, P, et.al. Risk and incidence of breast cancer in transgender individuals: a systematic review and meta-analysis., Eur J Cancer Prev, 2023. 32 (3)(3): p. 207-214., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36789830/

1648. Brown, A, Lourenco, AP, Niell, BL, Cronin, B, Dibble, EH, DiNome, ML, et.al. ACR Appropriateness Criteria® Transgender Breast Cancer Screening., J Am Coll Radiol, 2021. 18 (11S)(11S): p. S502-S515., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34794604/

1649. Coleman, E, Radix, AE, Bouman, WP, Brown, GR, de Vries, ALC, Deutsch, MB, et.al. Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8., Int J Transgend Health, 2022. 23 (Suppl 1)(Suppl 1): p. S1-S259., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36238954/

1650. Alderman, A, Gutowski, K, Ahuja, A, Gray, D, ASPS clinical practice guideline summary on breast reconstruction with expanders and implants., Plast Reconstr Surg, 2014. 134 (4)(4): p. 648e-655e., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25357060/

1651. Nahabedian, MY, Patel, K, Autologous flap breast reconstruction: Surgical algorithm and patient selection., J Surg Oncol, 2016. 113 (8)(8): p. 865-74., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26918920/

1652. Weber, WP, Shaw, J, Pusic, A, Wyld, L, Morrow, M, King, T, et.al. Oncoplastic breast consortium recommendations for mastectomy and whole breast reconstruction in the setting of post-mastectomy radiation therapy., Breast, 2022. 63 (): p. 123-139., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35366506/

1653. Djohan, R, Knackstedt, R, Collaboration between breast and reconstructive surgery in optimizing outcomes for women with breast cancer., Breast J, 2020. 26 (1)(1): p. 42-46., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31876102/

1654. Alderman, AK, Hawley, ST, Waljee, J, Mujahid, M, Morrow, M, Katz, SJ, Understanding the impact of breast reconstruction on the surgical decision-making process for breast cancer., Cancer, 2008. 112 (3)(3): p. 489-94., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18157830/

1655. de Ligt, KM, van Bommel, ACM, Schreuder, K, Maduro, JH, Vrancken Peeters, MTFD, Mureau, MAM, et.al. The effect of being informed on receiving immediate breast reconstruction in breast cancer patients., Eur J Surg Oncol, 2018. 44 (5)(5): p. 717-724., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29452858/

1656. Dobke, MK, Yee, B, Mackert, GA, Zhu, WY, Blair, SL, The Influence of Patient Exposure to Breast Reconstruction Approaches and Education on Patient Choices in Breast Cancer Treatment., Ann Plast Surg, 2019. 83 (2)(2): p. 206-210., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30300225/

1657. 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/

1658. 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/

1659. 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/

1660. 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/

1661. 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/

1662. 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/

1663. 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/

1664. 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/

1665. 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/

1666. 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/

1667. 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/

1668. 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/

1669. Lagendijk, M, van Egdom, LSE, van Veen, FEE, Vos, EL, Mureau, MAM, van Leeuwen, N, et.al. Patient-Reported Outcome Measures May Add Value in Breast Cancer Surgery., Ann Surg Oncol, 2018. 25 (12)(12): p. 3563-3571., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30178391/

1670. Roy, N, Downes, MH, Ibelli, T, Amakiri, UO, Li, T, Tebha, SS, et.al. The psychological impacts of post-mastectomy breast reconstruction: a systematic review., Ann Breast Surg, 2024. 8 ():, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39100730/

1671. 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/

1672. 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/

1673. 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 (): p. 176-182., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34271290/

1674. 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/

1675. 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/

1676. 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 (): p. 903734., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36132203/

1677. 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/

1678. 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 (): p. 766076., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35155227/

1679. 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/

1680. 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/

1681. 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/

1682. 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/

1683. 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

1684. Tallroth, L, Velander, 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/

1685. Bachour, Y, Bargon, CA, de Blok, CJM, Ket, JCF, Ritt, MJPF, Niessen, FB, Risk factors for developing capsular contracture in women after breast implant surgery: A systematic review of the literature., J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2018. 71 (9)(9): p. e29-e48., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29980456/

1686. Hillard, C, Fowler, JD, Barta, R, Cunningham, B, Silicone breast implant rupture: a review., Gland Surg, 2017. 6 (2)(2): p. 163-168., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28497020/

1687. McGuire, P, Clauw, DJ, Hammer, J, Haws, M, Adams, WP, A Practical Guide to Managing Patients With Systemic Symptoms and Breast Implants., Aesthet Surg J, 2022. 42 (4)(4): p. 397-407., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34687293/

1688. Niraula, S, Katel, A, Barua, A, Weiss, A, Strawderman, MS, Zhang, H, et.al. A Systematic Review of Breast Implant-Associated Squamous Cell Carcinoma., Cancers (Basel), 2023. 15 (18)(18):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37760485/

1689. Santanelli di Pompeo, F, Clemens, MW, Atlan, M, Botti, G, Cordeiro, PG, De Jong, D, et.al. 2022 Practice Recommendation Updates From the World Consensus Conference on BIA-ALCL., Aesthet Surg J, 2022. 42 (11)(11): p. 1262-1278., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35639805/

1690. Santanelli di Pompeo, F, Clemens, MW, Paolini, G, Firmani, G, Panagiotakos, D, Sorotos, M, Epidemiology of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in the United States: A Systematic Review., Aesthet Surg J, 2023. 44 (1)(1): p. NP32-NP40., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37616552/

1691. McCarthy, CM, Loyo-Berríos, N, Qureshi, AA, Mullen, E, Gordillo, G, Pusic, AL, et.al. Patient Registry and Outcomes for Breast Implants and Anaplastic Large Cell Lymphoma Etiology and Epidemiology (PROFILE): Initial Report of Findings, 2012-2018., Plast Reconstr Surg, 2019. 143 (3S A Review of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma)(3S A Review of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma): p. 65S-73S., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30817558/

1692. Möllhoff, N, Ehrl, D, Fuchs, B, Frank, K, Alt, V, Mayr, D, et.al. [Breast implant-associated squamous cell carcinoma: a systematic literature review]., Handchir Mikrochir Plast Chir, 2023. 55 (4)(4): p. 268-277., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37473774/

1693. Ablatio mammae e.V., Selbstbewusst ohne Brust: Nach der Mastektomie. (n.d.), Retrieved September 10, 2024., https://amsob.de/

1694. About Aesthetic Flat Closure. (n.d.)., Retrieved September 9, 2024., https://www.breastcancer.org/treatment/surgery/going-flat-no-reconstruction/aesthetic-flat-closure

1695. Aesthetic Flat Closure - Going Flat Photos & Resources - NPOAS. (n.d.)., Retrieved September 10, 2024., https://notputtingonashirt.org/whatisflatclosure/

1696. 'Going Flat' After Breast Cancer - The New York Times. (n.d.)., Retrieved September 10, 2024., https://www.nytimes.com/2016/11/01/well/live/going-flat-after-breast-cancer.html

1697. Resources for Providers - Oncoplastic Mastectomy - Aesthetic Flat Closure - NPOAS. (n.d.)., Retrieved September 9, 2024., https://notputtingonashirt.org/providers/#Articles

1698. Baker, JL, The Era of Flat Closure Mastectomy (Is Still Here). Are You Ready?, Ann Surg Oncol, 2023. 30 (11)(11): p. 6293-6295., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37587363/

1699. Johnson, MK, Cortina, CS, Hsu, TL, Huang, S, Frebault, J, Huang, CC, et.al. National Trends in "Going Flat" After Mastectomy., Ann Surg Oncol, 2023. 30 (11)(11): p. 6374-6382., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37458947/

1700. Crown, A, Buchanan, C, My surgical practice: Presenting aesthetic flat closure as an equal option to mastectomy with reconstruction and technical considerations to optimize cosmesis., Am J Surg, 2022. 223 (2)(2): p. 436-437., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34412900/

1701. Klenotic, E., Ochoa, D., Stephenson, K., Croswell, C., Sullivan, S., Sherman, A., et.al. Flat Aesthetic Mastectomy Closure with the Angel Wing Technique to Address Lateral Adiposity: Technique and Outcome Analysis, 2024/03/25. 2024:, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39742365/

1702. Morrison, KA, Karp, NS, Not Just a Linear Closure: Aesthetic Flat Closure after Mastectomy., Plast Reconstr Surg Glob Open, 2022. 10 (5)(5): p. e4327., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35620492/

1703. Tyner, TE, Lee, MA, Satisfaction Outcomes in Women Who "Choose to Go Flat" After Mastectomy: An Integrative Review., ANS Adv Nurs Sci 44 (1)(1): p. 31-51., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32956091/

1704. Baker, JL, Dizon, DS, Wenziger, CM, Streja, E, Thompson, CK, Lee, MK, et.al. "Going Flat" After Mastectomy: Patient-Reported Outcomes by Online Survey., Ann Surg Oncol, 2021. 28 (5)(5): p. 2493-2505., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33393025/

1705. Baker, JL, Attai, DJ, ASO Author Reflections: Patients Who Go Flat After Mastectomy Deserve an Aesthetic Flat Closure., Ann Surg Oncol, 2021. 28 (5)(5): p. 2506., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33475882/

1706. Wakeley, ME, Bare, CF, Pine, R, Dube, C, Gass, JS, Taneja, C, et.al. A social media survey of women who do not pursue reconstruction after mastectomy for breast cancer: Characterizing the "Going Flat" movement., Breast J, 2020. 26 (7)(7): p. 1455-1457., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32067326/

1707. van der Wielen, A, Negenborn, V, Burchell, GL, Remmelzwaal, 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 (): p. 109-127., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37716248/

1708. 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/

1709. 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/

1710. 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/

1711. 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/

1712. 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/

1713. 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/

1714. 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/

1715. 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/

1716. 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/

1717. 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/

1718. 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/

1719. 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/

1720. 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/

1721. 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/

1722. 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/

1723. 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/

1724. 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/

1725. 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/

1726. 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/

1727. Sgarzani, R, Pasquali, S, Buggi, F, Tognali, D, Marongiu, F, Mingozzi, 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/

1728. 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/

1729. 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/

1730. 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

1731. 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/

1732. 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/

1733. Negenborn, VL, Dikmans, REG, Bouman, MB, Winters, HAH, Twisk, JWR, Ruhé, PQ, et.al. Predictors of complications after direct-to-implant breast reconstruction with an acellular dermal matrix from a multicentre randomized clinical trial., Br J Surg, 2018. 105 (10)(10): p. 1305-1312., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29663320/

1734. Beier, L, Faridi, A, Neumann, C, Paepke, S, Mau, C, Keller, M, et.al. Human Acellular Dermal Matrix (Epiflex®) in Immediate Implant-Based Breast Reconstruction after Skin- and Nipple-Sparing Mastectomy and Treatment of Capsular Fibrosis: Results of a Multicenter, Prospective, Observational NOGGO-AWOGyn Study., Breast Care (Basel), 2021. 16 (5)(5): p. 461-467., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34720805/

1735. Thill, M, Faridi, A, Meiré, A, Gerber-Schäfer, C, Baumann, K, Blohmer, JU, et.al. Patient reported outcome and cosmetic evaluation following implant-based breast-reconstruction with a titanized polypropylene mesh (TiLOOP® Bra): A prospective clinical study in 269 patients., Eur J Surg Oncol, 2020. 46 (8)(8): p. 1484-1490., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32336622/

1736. Weinzierl, A, Schmauss, D, Brucato, D, Harder, Y, Implant-Based Breast Reconstruction after Mastectomy, from the Subpectoral to the Prepectoral Approach: An Evidence-Based Change of Mind?, J Clin Med, 2022. 11 (11)(11):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35683465/

1737. Cook, H, Zargaran, D, Glynou, SP, Hamilton, S, Mosahebi, A, Does the use of acellular dermal matrices (ADM) in women undergoing pre-pectoral implant-based breast reconstruction increase operative success versus non-use of ADM in the same setting? A systematic review protocol., Syst Rev, 2024. 13 (1)(1): p. 153., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38849880/

1738. Kappos, EA, Schulz, A, Regan, MM, Moffa, G, Harder, Y, Ribi, K, et.al. Prepectoral versus subpectoral implant-based breast reconstruction after skin-sparing mastectomy or nipple-sparing mastectomy (OPBC-02/ PREPEC): a pragmatic, multicentre, randomised, superiority trial., BMJ Open, 2021. 11 (9)(9): p. e045239., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34475143/

1739. Micco, Rosa Di, Banys-Paluchowski, Maggie, Cardoso, Maria-Joao, de Boniface, Jana, Gulluoglu, Bahadir M., Kaidar-Person, Orit, et.al. Abstract PO5-19-02: I-PREPARE: International Prospective REgistry on Pre-pectorAl breast Reconstruction (EUBREAST 11R-NCT 05817175), 2024. 84(9_Supplement): p. PO5-19-02 - PO5-19-02., https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS23-PO5-19-02

1740. 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/

1741. 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/

1742. 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/

1743. 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/

1744. 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/

1745. 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/

1746. 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/

1747. 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 (): p. 127-132., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010626/

1748. 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/

1749. 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/

1750. 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/

1751. 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/

1752. 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/

1753. 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/

1754. 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/

1755. 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/

1756. 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/

1757. 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/

1758. 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/

1759. 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/

1760. 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/

1761. 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/

1762. 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/

1763. 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/

1764. 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/

1765. 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/

1766. 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/

1767. 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/

1768. Polotto, S, Pedrazzi, G, Bergamini, M, D'Abbiero, N, Cattelani, 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/

1769. 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/

1770. 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/

1771. 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/

1772. 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/

1773. 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/

1774. 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 (): p. 48S-60S., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35943963/

1775. 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/

1776. 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/

1777. 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/

1778. 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/

1779. 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/

1780. 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/

1781. 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/

1782. Jagsi, R, Li, Y, Morrow, M, Janz, N, Alderman, A, Graff, J, et.al. Patient-reported Quality of Life and Satisfaction With Cosmetic Outcomes After Breast Conservation and Mastectomy With and Without Reconstruction: Results of a Survey of Breast Cancer Survivors., Ann Surg, 2015. 261 (6)(6): p. 1198-206., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25654742/

1783. Ren, Y, Yu, Y, Xu, K, Li, Z, Wang, X, Meta-Analysis of Immediate Implant-Based Breast Reconstruction Versus Autologous Breast Reconstruction in the Setting of PMRT., Aesthetic Plast Surg, 2024. 48 (10)(10): p. 1940-1948., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37380747/

1784. 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/

1785. 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;, 36928907;, 35245253;, 34270511;, 35135030;, 34028673;, 36474094;, 35796741/

1786. Shammas, RL, Cason, RW, Sergesketter, AR, Glener, 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/

1787. 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/

1788. 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/

1789. 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/

1790. 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/

1791. Ochoa, O, Garza, R, Pisano, S, Chrysopoulo, 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/

1792. 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/

1793. 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/

1794. 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/

1795. 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/

1796. 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/

1797. 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/

1798. Prantl, L, Moellhoff, N, von Fritschen, U, Giunta, RE, Germann, G, Kehrer, 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/

1799. 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/

1800. Sternberg, EG, Perdikis, 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/

1801. 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/

1802. 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/

1803. 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/

1804. Zhong, T, Hu, J, Bagher, S, Vo, A, O'Neill, AC, Butler, K, et.al. A Comparison of Psychological Response, Body Image, Sexuality, and Quality of Life between Immediate and Delayed Autologous Tissue Breast Reconstruction: A Prospective Long-Term Outcome Study., Plast Reconstr Surg, 2016. 138 (4)(4): p. 772-780., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27673514/

1805. Khajuria, A, Charles, WN, Prokopenko, M, Beswick, A, Pusic, AL, Mosahebi, A, et.al. Immediate and delayed autologous abdominal microvascular flap breast reconstruction in patients receiving adjuvant, neoadjuvant or no radiotherapy: a meta-analysis of clinical and quality-of-life outcomes., BJS Open, 2020. 4 (2)(2): p. 182-196., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32207573/

1806. Kronowitz, SJ, Kuerer, HM, Advances and surgical decision-making for breast reconstruction., Cancer, 2006. 107 (5)(5): p. 893-907., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16862569/

1807. 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/

1808. 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/

1809. 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/

1810. 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/

1811. 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/

1812. 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/

1813. 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/

1814. 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/

1815. 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/

1816. 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/

1817. 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/

1818. 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/

1819. 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/

1820. 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/

1821. 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/

1822. 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 /

1823. Classen, J, Nitzsche, S, Wallwiener, D, Kristen, P, Souchon, R, Bamberg, M, et.al. Fibrotic changes after postmastectomy radiotherapy and reconstructive surgery in breast cancer. A retrospective analysis in 109 patients., Strahlenther Onkol, 2010. 186 (11)(11): p. 630-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21072625/

1824. Baumann, DP, Crosby, MA, Selber, JC, Garvey, PB, Sacks, JM, Adelman, DM, et.al. Optimal timing of delayed free lower abdominal flap breast reconstruction after postmastectomy radiation therapy., Plast Reconstr Surg, 2011. 127 (3)(3): p. 1100-1106., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21364413/

1825. Fosnot, J, Fischer, JP, Smartt, JM, Low, DW, Kovach, SJ, Wu, LC, et.al. Does previous chest wall irradiation increase vascular complications in free autologous breast reconstruction?, Plast Reconstr Surg, 2011. 127 (2)(2): p. 496-504., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20966818/

1826. Heiman, AJ, Gabbireddy, SR, Kotamarti, VS, Ricci, JA, A Meta-Analysis of Autologous Microsurgical Breast Reconstruction and Timing of Adjuvant Radiation Therapy., J Reconstr Microsurg, 2021. 37 (4)(4): p. 336-345., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32957153/

1827. Koesters, EC, Chang, DW, Radiation and free flaps: what is the optimal timing?, Gland Surg, 2023. 12 (8)(8): p. 1122-1130., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37701302/

1828. Rakha, EA, Tan, PH, Varga, Z, Tse, GM, Shaaban, AM, Climent, F, et.al. Prognostic factors in metaplastic carcinoma of the breast: a multi-institutional study., Br J Cancer, 2015. 112 (2)(2): p. 283-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25422911/

1829. Haque, W, Verma, V, Naik, N, Butler, EB, Teh, BS, Metaplastic Breast Cancer: Practice Patterns, Outcomes, and the Role of Radiotherapy., Ann Surg Oncol, 2018. 25 (4)(4): p. 928-936., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29322287/

1830. He, X, Ji, J, Dong, R, Liu, H, Dai, X, Wang, C, et.al. Prognosis in different subtypes of metaplastic breast cancer: a population-based analysis., Breast Cancer Res Treat, 2019. 173 (2)(2): p. 329-341., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30341462/

1831. Cserni, G, Quinn, CM, Foschini, MP, Bianchi, S, Callagy, G, Chmielik, E, et.al. Triple-Negative Breast Cancer Histological Subtypes with a Favourable Prognosis., Cancers (Basel), 2021. 13 (22)(22):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34830849/

1832. Gobbi, H, Simpson, JF, Jensen, RA, Olson, SJ, Page, DL, Metaplastic spindle cell breast tumors arising within papillomas, complex sclerosing lesions, and nipple adenomas., Mod Pathol, 2003. 16 (9)(9): p. 893-901., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13679453/

1833. Tseng, WH, Martinez, SR, Metaplastic breast cancer: to radiate or not to radiate?, Ann Surg Oncol, 2011. 18 (1)(1): p. 94-103., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20585866/

1834. Al-Hilli, Z, Choong, G, Keeney, MG, Visscher, DW, Ingle, JN, Goetz, MP, et.al. Metaplastic breast cancer has a poor response to neoadjuvant systemic therapy., Breast Cancer Res Treat, 2019. 176 (3)(3): p. 709-716., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31119569/

1835. Wong, W, Brogi, E, Reis-Filho, JS, Plitas, G, Robson, M, Norton, L, et.al. Poor response to neoadjuvant chemotherapy in metaplastic breast carcinoma., NPJ Breast Cancer, 2021. 7 (1)(1): p. 96., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34294707/

1836. Elimimian, EB, Samuel, TA, Liang, H, Elson, L, Bilani, N, Nahleh, ZA, Clinical and Demographic Factors, Treatment Patterns, and Overall Survival Associated With Rare Triple-Negative Breast Carcinomas in the US., JAMA Netw Open, 2021. 4 (4)(4): p. e214123., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33844001/

1837. Lan, T, Lu, Y, Zheng, R, Shao, X, Luo, H, He, J, et.al. The Role of Adjuvant Chemotherapy in Metaplastic Breast Carcinoma: A Competing Risk Analysis of the SEER Database., Front Oncol, 2021. 11 (): p. 572230., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33981594/

1838. Chen, Q, Zhou, Q, He, H, He, Y, Yuan, Y, Zou, Q, et.al. Chemotherapy significantly improves long-term survival of small lesion node negative metaplastic breast carcinoma in T1c population rather than T1a and T1b., Sci Rep, 2022. 12 (1)(1): p. 871., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35042902/

1839. Ong, CT, Campbell, BM, Thomas, SM, Greenup, RA, Plichta, JK, Rosenberger, LH, et.al. Metaplastic Breast Cancer Treatment and Outcomes in 2500 Patients: A Retrospective Analysis of a National Oncology Database., Ann Surg Oncol, 2018. 25 (8)(8): p. 2249-2260., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29855830/

1840. van Olmen, JP, Beerthuizen, AWJ, Bekers, EM, Viegen, I, Drukker, CA, Vrancken Peeters, MTFD, et.al. Management of Benign Phyllodes Tumors: A Dutch Population-Based Retrospective Cohort Between 1989 and 2022., Ann Surg Oncol, 2023. 30 (13)(13): p. 8344-8352., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37639031/

1841. Wei, Y, Yu, Y, Ji, Y, Zhong, Y, Min, N, Hu, H, et.al. Surgical management in phyllodes tumors of the breast: a systematic review and meta-analysis., Gland Surg, 2022. 11 (3)(3): p. 513-523., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35402210/

1842. Rosenberger, LH, Thomas, SM, Nimbkar, SN, Hieken, TJ, Ludwig, KK, Jacobs, LK, et.al. Contemporary Multi-Institutional Cohort of 550 Cases of Phyllodes Tumors (2007-2017) Demonstrates a Need for More Individualized Margin Guidelines., J Clin Oncol, 2021. 39 (3)(3): p. 178-189., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33301374/

1843. Balogun, Z, Steiman, JG, Schwartz, JL, Lee, JS, Soran, A, Johnson, RR, et.al. Single-institution outcomes after excision of benign phyllodes tumors: low recurrence risk even with positive margins., Breast Cancer Res Treat, 2023. 198 (3)(3): p. 569-572., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36807012/

1844. Bogach, J, Sriskandarajah, A, Wright, FC, Look Hong, N, Phyllodes Tumors of the Breast: Canadian National Consensus Document Using Modified Delphi Methodology., Ann Surg Oncol, 2023. 30 (11)(11): p. 6386-6397., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37556009/

1845. Thind, A, Patel, B, Thind, K, Isherwood, J, Phillips, B, Dhaliwal, K, et.al. Surgical margins for borderline and malignant phyllodes tumours., Ann R Coll Surg Engl, 2020. 102 (3)(3): p. 165-173., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31918563/

1846. Toussaint, A, Piaget-Rossel, R, Stormacq, C, Mathevet, P, Lepigeon, K, Taffé, P, Width of margins in phyllodes tumors of the breast: the controversy drags on?-a systematic review and meta-

analysis., Breast Cancer Res Treat, 2021. 185 (1)(1): p. 21-37., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32935237/

1847. Choi, N, Kim, K, Shin, KH, Kim, Y, Moon, HG, Park, W, et.al. Malignant and borderline phyllodes tumors of the breast: a multicenter study of 362 patients (KROG 16-08)., Breast Cancer Res Treat, 2018. 171 (2)(2): p. 335-344., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29808288/

1848. Boutrus, RR, Khair, S, Abdelazim, Y, Nasr, S, Ibraheem, MH, Farahat, A, et.al. Phyllodes tumors of the breast: Adjuvant radiation therapy revisited., Breast, 2021. 58 (): p. 1-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33865208/

1849. Zeng, S, Zhang, X, Yang, D, Wang, X, Ren, G, Effects of adjuvant radiotherapy on borderline and malignant phyllodes tumors: A systematic review and meta-analysis., Mol Clin Oncol, 2015. 3 (3)(3): p. 663-671., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26137284/

1850. Chao, X, Chen, K, Zeng, J, Bi, Z, Guo, M, Chen, Y, et.al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for patients with breast phyllodes tumors: a systematic review and meta-analysis., BMC Cancer, 2019. 19 (1)(1): p. 372., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31014268/

1851. Baker, GM, Schnitt, SJ, Vascular lesions of the breast., Semin Diagn Pathol, 2017. 34 (5)(5): p. 410-419., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28676174/

1852. Scow, JS, Reynolds, CA, Degnim, AC, Petersen, IA, Jakub, JW, Boughey, JC, Primary and secondary angiosarcoma of the breast: the Mayo Clinic experience., J Surg Oncol, 2010. 101 (5)(5): p. 401-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20119983/

1853. Mark, RJ, Poen, J, Tran, LM, Fu, YS, Selch, MT, Parker, RG, Postirradiation sarcomas. A single-institution study and review of the literature., Cancer, 1994. 73 (10)(10): p. 2653-62., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8174066/

1854. Bjerkehagen, B, Smeland, S, Walberg, L, Skjeldal, S, Hall, KS, Nesland, JM, et.al. Radiation-induced sarcoma: 25-year experience from the Norwegian Radium Hospital., Acta Oncol, 2008. 47 (8)(8): p. 1475-82., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18607853/

1855. Veiga, LHS, Vo, JB, Curtis, RE, Mille, MM, Lee, C, Ramin, C, et.al. Treatment-related thoracic soft tissue sarcomas in US breast cancer survivors: a retrospective cohort study., Lancet Oncol, 2022. 23 (11)(11): p. 1451-1464., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36240805/

1856. Osman, MH, Rabie, NA, Elmehrath, AO, Bedair, HM, Fala, SY, Ghaith, HS, et.al. Primary and Secondary Breast Sarcoma: Clinical and Pathological Characteristics, Prognostic Factors, and Nomograms for Predicting Survival., Clin Breast Cancer, 2022. 22 (7)(7): p. e753-e763., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35963779/

1857. Abdou, Y, Elkhanany, A, Attwood, K, Ji, W, Takabe, K, Opyrchal, M, Primary and secondary breast angiosarcoma: single center report and a meta-analysis., Breast Cancer Res Treat, 2019. 178 (3)(3): p. 523-533., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31522347/

1858. Ramakrishnan, N, Mokhtari, R, Charville, GW, Bui, N, Ganjoo, K, Management Strategies and Outcomes in Primary Liver Angiosarcoma., Am J Clin Oncol, 2023. 46 (10)(10): p. 439-444., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37580871/

1859. Mito, JK, Mitra, D, Barysauskas, CM, Mariño-Enriquez, A, Morgan, EA, Fletcher, CDM, et.al. A Comparison of Outcomes and Prognostic Features for Radiation-Associated Angiosarcoma of the Breast and Other Radiation-Associated Sarcomas., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019. 104 (2)(2): p. 425-435., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30703514/

1860. Rombouts, AJM, Huising, J, Hugen, N, Siesling, S, Poortmans, PM, Nagtegaal, ID, et.al. Assessment of Radiotherapy-Associated Angiosarcoma After Breast Cancer Treatment in a Dutch

Population-Based Study., JAMA Oncol, 2019. 5 (2)(2): p. 267-269., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30676608/

1861. Sato, F, Yamamoto, T, Breast angiosarcoma after primary breast cancer surgery: A systematic review., J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2022. 75 (9)(9): p. 2882-2889., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35907689/

1862. Heitmann, C, Ingianni, G, Stewart-Treves syndrome: lymphangiosarcoma following mastectomy., Ann Plast Surg, 2000. 44 (1)(1): p. 72-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10651369/

1863. Rippinger, N, Fischer, C, Sinn, HP, Dikow, N, Sutter, C, Rhiem, K, et.al. Breast cancer characteristics and surgery among women with Li-Fraumeni syndrome in Germany-A retrospective cohort study., Cancer Med, 2021. 10 (21)(21): p. 7747-7758., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34569185/

1864. Blondeaux, E, Arecco, L, Punie, K, Graffeo, R, Toss, A, De Angelis, C, et.al. Germline TP53 pathogenic variants and breast cancer: A narrative review., Cancer Treat Rev, 2023. 114 (): p. 102522., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36739824/

1865. Choi, M, Kipps, T, Kurzrock, R, ATM Mutations in Cancer: Therapeutic Implications., Mol Cancer Ther, 2016. 15 (8)(8): p. 1781-91., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27413114/

1866. D'Angelo, SP, Antonescu, CR, Kuk, D, Qin, L, Moraco, N, Carvajal, RC, et.al. High-risk features in radiation-associated breast angiosarcomas., Br J Cancer, 2013. 109 (9)(9): p. 2340-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24104962/

1867. Torres, KE, Ravi, V, Kin, K, Yi, M, Guadagnolo, BA, May, CD, et.al. Long-term outcomes in patients with radiation-associated angiosarcomas of the breast following surgery and radiotherapy for breast cancer., Ann Surg Oncol, 2013. 20 (4)(4): p. 1267-74., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23224828/

1868. Bousquet, G, Confavreux, C, Magné, N, de Lara, CT, Poortmans, P, Senkus, E, et.al. Outcome and prognostic factors in breast sarcoma: a multicenter study from the rare cancer network., Radiother Oncol, 2007. 85 (3)(3): p. 355-61., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18023492/

1869. Manner, J, Radlwimmer, B, Hohenberger, P, Mössinger, K, Küffer, S, Sauer, C, et.al. MYC high level gene amplification is a distinctive feature of angiosarcomas after irradiation or chronic lymphedema., Am J Pathol, 2010. 176 (1)(1): p. 34-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20008140/

1870. Käcker, C, Marx, A, Mössinger, K, Svehla, F, Schneider, U, Hogendoorn, PC, et.al. High frequency of MYC gene amplification is a common feature of radiation-induced sarcomas. Further results from EORTC STBSG TL 01/01., Genes Chromosomes Cancer, 2013. 52 (1)(1): p. 93-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23012233/

1871. Fernandez-Lao, C., Cantarero-Villanueva, I., Fernandez-de-Las-Penas, C., del Moral-Avila, R., Castro-Sanchez, A. M., Arroyo-Morales, M., Effectiveness of a multidimensional physical therapy program on pain, pressure hypersensitivity, and trigger points in breast cancer survivors: a randomized controlled clinical trial, Clin J Pain, 2012. 28(2): p. 113-21., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21705873

1872. Salminen, SH, Sampo, MM, Böhling, TO, Salo, J, Tarkkanen, M, Blomqvist, CP, et.al. Radiation-associated angiosarcoma of the breast: analysis of diagnostic tools in a registry-based population., Acta Radiol, 2022. 63 (1)(1): p. 22-27., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33349000/

1873. Feinberg, L, Srinivasan, A, Singh, JK, Parry, M, Stevenson, J, Jeys, L, et.al. Impact of specialist management on survival from radiation-associated angiosarcoma of the breast., Br J Surg, 2018. 105 (4)(4): p. 401-409., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29405251/

1874. Teng, L, Yan, S, Du, J, Yang, R, Xu, P, Tao, W, Clinicopathological analysis and prognostic treatment study of angiosarcoma of the breast: a SEER population-based analysis., World J Surg Oncol, 2023. 21 (1)(1): p. 144., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37158932/

1875. Pink, D, Andreou, D, Bauer, S, Brodowicz, T, Kasper, B, Reichardt, P, et.al. Treatment of Angiosarcoma with Pazopanib and Paclitaxel: Results of the EVA (Evaluation of Votrient, Cancers (Basel), 2021. 13 (6)(6):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33799576/

1876. Salminen, SH, Wiklund, T, Sampo, MM, Tarkkanen, M, Pulliainen, L, Böhling, TO, et.al. Treatment and Prognosis of Radiation-Associated Breast Angiosarcoma in a Nationwide Population., Ann Surg Oncol, 2020. 27 (4)(4): p. 1002-1010., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31773514/

1877. Cohen-Hallaleh, RB, Smith, HG, Smith, RC, Stamp, GF, Al-Muderis, O, Thway, K, et.al. Radiation induced angiosarcoma of the breast: outcomes from a retrospective case series., Clin Sarcoma Res, 2017. 7 (): p. 15., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28794852/

1878. Yin, M, Wang, W, Drabick, JJ, Harold, HA, Prognosis and treatment of non-metastatic primary and secondary breast angiosarcoma: a comparative study., BMC Cancer, 2017. 17 (1)(1): p. 295., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28449661/

1879. Mergancová, J, Lierová, A, Coufal, O, žatecký, J, Melichar, B, Zedníková, I, et.al. Radiation-associated angiosarcoma of the breast: An international multicenter analysis., Surg Oncol, 2022. 41 (): p. 101726., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35203019/

1880. Palassini, E, Baldi, GG, Sulfaro, S, Barisella, M, Bianchi, G, Campanacci, D, et.al. Clinical recommendations for treatment of localized angiosarcoma: A consensus paper by the Italian Sarcoma Group., Cancer Treat Rev, 2024. 126 (): p. 102722., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38604052/

1881. Li, GZ, Fairweather, M, Wang, J, Orgill, DP, Bertagnolli, MM, Raut, CP, Cutaneous Radiation-associated Breast Angiosarcoma: Radicality of Surgery Impacts Survival., Ann Surg, 2017. 265 (4)(4): p. 814-820., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28267696/

1882. Depla, AL, Scharloo-Karels, CH, de Jong, MAA, Oldenborg, S, Kolff, MW, Oei, SB, et.al. Treatment and prognostic factors of radiation-associated angiosarcoma (RAAS) after primary breast cancer: a systematic review., Eur J Cancer, 2014. 50 (10)(10): p. 1779-1788., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24731859/

1883. Ghareeb, ER, Bhargava, R, Vargo, JA, Florea, AV, Beriwal, S, Primary and Radiation-induced Breast Angiosarcoma: Clinicopathologic Predictors of Outcomes and the Impact of Adjuvant Radiation Therapy., Am J Clin Oncol, 2016. 39 (5)(5): p. 463-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25521258/

1884. Linthorst, M, van Geel, AN, Baartman, EA, Oei, SB, Ghidey, W, van Rhoon, GC, et.al. Effect of a combined surgery, re-irradiation and hyperthermia therapy on local control rate in radio-induced angiosarcoma of the chest wall., Strahlenther Onkol, 2013. 189 (5)(5): p. 387-93., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23549781/

1885. Degnim, AC, Siontis, BL, Ahmed, SK, Hoskin, TL, Hieken, TJ, Jakub, JW, et.al. Trimodality Therapy Improves Disease Control in Radiation-Associated Angiosarcoma of the Breast., Clin Cancer Res, 2023. 29 (15)(15): p. 2885-2893., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37223927/

1886. van der Burg, SJC, Reijers, SJM, Kuijpers, A, Heimans, L, Scholten, AN, Haas, RLM, et.al. Neoadjuvant chemotherapy for radiation associated angiosarcoma (RAAS) of the breast: A retrospective single center study., Breast, 2024. 78 (): p. 103825., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39476458/

1887. NCCN Guidelines, T-cell lymphomas, 1.2023., https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1483

1888. Altenhofen, Lutz, Blumenstock, Gunnar, Diel, Franziska, Doebler, Klaus, Geraedts, Max, Jäckel, Wilfried, et.al. Qualitätsindikatoren – Manual für Autoren., 2009/01/01.

1889. Thomas, J., Evans, A., Macartney, J., Pinder, S. E., Hanby, A., Ellis, I., et.al. Radiological and pathological size estimations of pure ductal carcinoma in situ of the breast, specimen handling and the influence on the success of breast conservation surgery: a review of 2564 cases from the Sloane Project, Br J Cancer, 2010. 102(2): p. 285-93., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20051953

1890. Lebeau, A., [Prognostic factors in ductal carcinoma in situ], Pathologe, 2006. 27(5): p. 326-36., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16896676

1891. TNM classification of malignant tumoursJohn Wiley & Sons, Inc., 2017. p. p..

1892. Deb R, Pinder S, Boyd C, Callagy G, Carder PJ, Lee AH, Mir Y, Provenzano E, Quinn C, Rakha E et al., Dataset for histopathological reporting of breast disease in surgical excision specimens of breast cancer, In., 3rd edn: The Royal College of Pathologists, 2024., https://www.rcpath.org/static/d255f34c-176a-490d-9b5a7d58ac85f3a6/G148-Dataset-for-histopathological-reporting-of-breast-disease-in-surgical-excision-specimens-of-breast-cancer.pdf

1893. 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

1894. 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

1895. Lee, A. H., Rakha, E. A., Hodi, Z., Ellis, I. O., Re-audit of revised method for assessing the mitotic component of histological grade in needle core biopsies of invasive carcinoma of the breast, Histopathology, 2012. 60(7): p. 1166-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22385388

1896. Christgen, M., Langer, F., Kreipe, H., [Histological grading of breast cancer], Pathologe, 2016. 37(4): p. 328-36., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27363708

1897. van Dooijeweert, C, van Diest, PJ, Ellis, IO, Grading of invasive breast carcinoma: the way forward., Virchows Arch, 2022. 480 (1)(1): p. 33-43., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34196797/

1898. Sinn, H. P., Anton, H. W., Magener, A., von Fournier, D., Bastert, G., Otto, H. F., Extensive and predominant in situ component in breast carcinoma: their influence on treatment results after breast-conserving therapy, Eur J Cancer, 1998. 34(5): p. 646-53., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9713268

1899. Faverly, D. R., Burgers, L., Bult, P., Holland, R., Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications, Semin Diagn Pathol, 1994. 11(3): p. 193-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7831530

1900. Lee, A. K., Loda, M., Mackarem, G., Bosari, S., DeLellis, R. A., Heatley, G. J., et.al. Lymph node negative invasive breast carcinoma 1 centimeter or less in size (T1a,bNOMO): clinicopathologic features and outcome, Cancer, 1997. 79(4): p. 761-71., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9024714

1901. Leitner, S. P., Swern, A. S., Weinberger, D., Duncan, L. J., Hutter, R. V., Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b N0 M0), Cancer, 1995. 76(11): p. 2266-74., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8635031

1902. Schnitt, Stuart J., Collins, Laura C., Biopsy interpretation of the breastWolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Biopsy interpretation series, 2013. p. xi, 540 p..

1903. Zaorsky, N. G., Patil, N., Freedman, G. M., Tuluc, M., Differentiating lymphovascular invasion from retraction artifact on histological specimen of breast carcinoma and their implications on prognosis, J Breast Cancer, 2012. 15(4): p. 478-80., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23346180

1904. Harvey, J. M., Clark, G. M., Osborne, C. K., Allred, D. C., Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer, J Clin Oncol, 1999. 17(5): p. 1474-81., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10334533

1905. Remmele, W., Stegner, H. E., [Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue], Pathologe, 1987. 8(3): p. 138-40., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3303008

1906. 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/

1907. Symmans, W. F., Peintinger, F., Hatzis, C., Rajan, R., Kuerer, H., Valero, V., et.al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy, J Clin Oncol, 2007. 25(28): p. 4414-22., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17785706

1908. Sataloff, DM, Mason, BA, Prestipino, AJ, Seinige, UL, Lieber, CP, Baloch, Z, Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome., J Am Coll Surg, 1995. 180 (3)(3): p. 297-306., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7874340/

1909. 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

1910. Mittendorf, E. A., Jeruss, J. S., Tucker, S. L., Kolli, A., Newman, L. A., Gonzalez-Angulo, A. M., et.al. Validation of a novel staging system for disease-specific survival in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, J Clin Oncol, 2011. 29(15): p. 1956-62., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21482989

1911. Marmé, F, Lederer, B, Blohmer, JU, Costa, SD, Denkert, C, Eidtmann, H, et.al. Utility of the CPS+EG staging system in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy., Eur J Cancer, 2016. 53 (): p. 65-74., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26693900/

1912. Marme, F., Aigner, J., Lorenzo Bermejo, J., Sinn, P., Sohn, C., Jager, D., et.al. Neoadjuvant epirubicin, gemcitabine and docetaxel for primary breast cancer: long-term survival data and major prognostic factors based on two consecutive neoadjuvant phase I/II trials, Int J Cancer, 2013. 133(4): p. 1006-15., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23400797

1913. 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