

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

Version 4.1 – August 2019
AWMF-Registernummer: 032-045OL

Leitlinienreport

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zum Leitlinienreport	6
1.1.	Autoren des Leitlinienreports	6
1.2.	Herausgeber	6
1.3.	Federführende Fachgesellschaften	6
1.4.	Finanzierung der Leitlinie	6
1.5.	Kontakt	6
1.6.	Bisherige Änderungen an der Version 4 des Leitlinienreports	6
1.7.	Zitierweise	6
1.8.	Weitere Dokumente zur Leitlinie	7
1.9.	Abkürzungsverzeichnis	7
2.	Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie	9
2.1.	Adressaten.....	9
2.2.	Zielsetzung	9
2.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	10
3.	Koordination und Redaktion	10
3.1.	Beteiligte Fachgesellschaften und Autoren	11
3.2.	Patientenbeteiligung	16
3.3.	Methodische Begleitung	16
3.4.	Arbeitsgruppen	17
4.	Fragestellungen und Gliederung	20
4.1.	Themenbereiche	20
5.	Methodisches Vorgehen	23
5.1.	Überblick	23
5.2.	Evidenzbasierung	23

5.3.	Systematische Recherche Auswahl und Bewertung von Leitlinien	24
5.3.1.	Ein- und Ausschlusskriterien	24
5.3.2.	Recherche der Leitlinien-Datenbanken und bei Leitlinien-Anbietern sowie Suchstrategien....	25
5.3.3.	Selektion der Leitlinien	26
5.4.	Systematische Literaturrecherchen.....	30
5.5.	Schema der Evidenzklassifikation	32
5.6.	Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung	35
5.6.1.	Festlegung des Empfehlungsgrades	36
5.6.2.	Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz	37
6.	Ableitung der Qualitätsindikatoren	39
6.1.	Zusammenfassung der Recherche.....	39
6.2.	Rechercheauftrag	41
6.3.	Recherchestrategien	42
6.4.	Bibliographische Datenbanken.....	42
6.4.1.	PubMed (12.06.2017).....	42
6.4.2.	Cochrane (12.06.2017).....	42
6.5.	Nationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme.....	44
6.6.	Internationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme	44
6.7.	Rechercheergebnisse.....	46
6.8.	Nationale Qualitätsindikatoren	46
6.8.1.	AQUA-Institut	46
6.8.2.	IQTIG	46
6.9.	Internationale Qualitätsindikatoren.....	50
6.9.1.	National Quality Measures Clearinghouse	50
6.9.2.	AMA (American Medical Association)	53
6.9.3.	ASCO (American Society of Clinical Oncology)	53
6.9.4.	CIHI (Canadian Institute for Health Information)	56
6.9.5.	CQCO (Cancer Quality Council of Ontario) Cancer System Quality Index	56
6.9.6.	ISD Scotland Health Indicators	58
6.9.7.	NHS (National Health Services) Indicators for Quality Improvement.....	62
6.9.8.	NQF (National Quality Forum) Performance Measures	64
6.10.	Identifizierte Publikationen zu Qualitätsindikatoren	68

7.	Pilotprojekt: Ableitung von „Gemeinsam Klug Entscheiden“ Empfehlungen	68
8.	Reviewverfahren und Verabschiedung	69
9.	Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten.....	121
9.1.	Einholung von Interessenkonflikterklärungen.....	121
9.2.	Bewertung von Interessenkonflikten	121
9.2.1.	Bewertungskriterien	121
9.2.2.	Umgang mit Interessenkonflikten	122
10.	Verbreitung und Implementierung	132
11.	Abbildungsverzeichnis	133
12.	Tabellenverzeichnis	134
13.	Anhang	138
13.1.	Änderungen im Rahmen der Aktualisierung 2017	138
13.2.	Verwendete Suchfilter anderer Anbieter	167
13.2.1.	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	167
13.2.2.	University of Texas (UT Health)	169
13.3.	Schlüsselfragen (inkl. PICO-Schema).....	170
13.4.	Evidenztabellen.....	187
13.5.	Recherchestrategien und Ergebnisse der Recherchen	253
13.5.1.	Kapitel 3.3 Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs	253
13.5.2.	Kapitel 3.3 Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs	263
13.5.3.	Kapitel 4.2 Prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik bei Patientinnen mit auffälligen bzw. suspekten Befunden der Mamma.....	271
13.5.4.	Kapitel 4.5 Pathomorphologische Untersuchungen	276
13.5.5.	Kapitel 4.7.5 Antikörpertherapie	295
13.5.6.	Kapitel 5.3 Therapie der lokoregionalen Rezidivs.....	299
13.5.7.	Kapitel 5.4 Fernmetastasen.....	308
13.5.8.	Kapitel 6.4 Nachsorge.....	335

13.5.9. Kapitel Mammakarzinom in Schwangerschaft und Stillzeit, Schwangerschaft nach Mammakarzinom, Fertilitätserhalt	340
13.5.10. Kapitel Ältere Patientin	351
14. Literatur	357

1. Informationen zum Leitlinienreport

1.1. Autoren des Leitlinienreports

Stephanie Stangl, MPH, Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie, Würzburg, Dr. Markus Follmann, MPH MSc., Deutsche Krebsgesellschaft, Prof. Dr. Achim Wöckel, Universitätsfrauenklinik Würzburg (Leitlinienkoordinator)

1.2. Herausgeber

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

1.3. Federführende Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)



Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
Wissenschaftliche Fachgesellschaft seit 1885



1.4. Finanzierung der Leitlinie

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

1.5. Kontakt

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

1.6. Bisherige Änderungen an der Version 4 des Leitlinienreports

August 2019, Version 4.1: Ergänzung des Abschnitts zum Pilotprojekt „Gemeinsam Klug Entscheiden“ (siehe Kapitel 7)

1.7. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Leitlinienreport 4.1, 2019 AWMF Registernummer: 032-045OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am: TT.MM.JJJJ)

1.8. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Die Leitlinie liegt als Lang- und Kurzversion vor. Außerdem gibt es eine Patientenleitlinie (Laienversion der Leitlinie) und eine [Buchversion](#). Alle Dokumente zur Leitlinie sind über die folgenden Seiten zugänglich:

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

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

1.9. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
AG	Arbeitsgruppe
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (Leitlinienbewertungsinstrument)
AKDÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AKF	Arbeitskreis Frauengesundheit
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
CDSR	Akronym für: Cochrane Database of Systematic Reviews
CEBM	Centre for Evidence-Based Medicine
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CoI	Conflict of Interest (Interessenskonflikt)
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGS	Deutsche Gesellschaft für Senologie e. V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Deutsche Krebshilfe e. V.
EK	Expertenkonsens
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
G-I-N	Guidelines International Network
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LL	Leitlinie

Abkürzung	Erläuterung
LoE	Level of Evidence (=Evidenzstärke)
NGC	National Guideline Clearinghouse
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
PICO	Akronym für: Patient, Intervention, Compare (=Vergleichstherapie), Outcome (=Endpunkt)
QoL	Quality of Life
RCT	Randomised controlled trial = Randomisierte kontrollierte Studie
SF	Schlüsselfrage
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network

2. Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

2.1. Adressaten

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

Weitere Adressaten sind:

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

2.2. Zielsetzung

Die wesentliche Rationale für die Aktualisierung der LL 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 LL ergibt sich zudem aus der Existenz neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und der Weiterentwicklung in der LL-Methodik. Zudem ist in regelmäßigen Abständen eine redaktionelle und inhaltliche Prüfung und Überarbeitung der Kernaussagen und Empfehlungen der LL erforderlich. Die Ziele der S3-LL für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms wurden aus der Ursprungsversion und der ersten beiden Aktualisierungen beibehalten und für die dritte Neuauflage ergänzt bzw. konkretisiert:

- Berücksichtigung aktueller Erkenntnisse evidenzbasierter Medizin und anerkannter Behandlungskonzepte
- Berücksichtigung der Erkenntnisse aus disseminierten LL und der flächendeckenden Erfassung der leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren in der Aktualisierung und Umsetzung der LL
- Unterstützung der Einbindung der Patientinnen in Therapieentscheidungen und Positionierung ihrer individuellen Bedürfnisse

- flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorenübergreifenden Versorgung des Mammakarzinoms
- konkretes Hinwirken auf Verbesserungen hinsichtlich einer bedarfsgerechten und qualitätsgesicherten psychosozialen Betreuung und Rehabilitation
- Unterstützung der Dokumentation von Epidemiologie und Verläufen von Brustkrebserkrankungen durch klinische Krebsregister
- systematische Berücksichtigung der Empfehlungen der Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen
- systematische Berücksichtigung der Empfehlungen und daraus abgeleiteten Qualitätsindikatoren in Disease-Management-Programmen (DMP), Zertifizierungsverfahren von Brustzentren, Krebsregistern sowie der externen, vergleichenden Qualitätssicherung und Vereinheitlichung der Dokumentationsanforderungen.

Die Verbesserung des Wissens über die Erkrankung bei Nichtbetroffenen und Patientinnen ist ein wichtiges Ziel, für das ein deutliches Verbesserungspotential besteht. Es ist eine Voraussetzung für die Befähigung von Frauen, an Therapieentscheidungen teilzunehmen. Es werden derzeit Informationen in zunehmendem Umfang im Internet bereitgestellt, jedoch vielfach mit sehr variierender, teilweise inakzeptabler Qualität. Gerade im Bereich Brustkrebs ist eine Flut von Informations- und Aufklärungsmaterial erhältlich, deren Qualität überwiegend als mangelhaft bewertet wird. Im Rahmen des OL-Programms wurden verschiedene Versionen der Patientenleitlinie erstellt, welche regelmäßig nach den entsprechenden Updates angepasst werden. Die jeweils gültigen Versionen der Frauen- und Patientinnenleitlinien sind kostenfrei verfügbar.

2.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 5 Jahre geschätzt. Vorgesehen sind kurzfristigere Aktualisierungen bei dringendem Änderungsbedarf. Kommentare und Hinweise zur Aktualisierung der Leitlinie sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

Frau K. Brust (Brust_K@ukw.de)
Universitätsfrauenklinik Würzburg
Josef-Schneider-Str. 4, 97080 Würzburg

3. Koordination und Redaktion

Leitlinienkoordination (Haupt-Koordination)

Prof. Dr. med. Achim Wöckel, Universitätsklinikum Würzburg, Frauenklinik und Poliklinik,
Josef-Schneider-Str. 4, 97808 Würzburg

Mitkoordinatoren

Prof. Dr. med. Rolf Kreienberg, Landshut

Prof. Dr. med. Janni, Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Leitliniensekretariat

Katharina Brust, B. Sc., Universitätsklinikum Würzburg, Frauenklinik und Poliklinik,
Josef-Schneider-Str. 4, 97808 Würzburg

Tabelle 1: Mitglieder der Leitlinien-Steuergruppe in alphabetischer Reihenfolge

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

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

3.1. Beteiligte Fachgesellschaften und Autoren

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

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

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

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

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

Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Fachgesellschaften	1. Mandatsträger	2. Mandatsträger (Vertreter)
AG Radiologische Onkologie (ARO)	Prof. Dr. Wilfried Budach, Düsseldorf	Prof. Dr. Frederick Wenz, Mannheim
AG Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS)	Prof. Dr. Hartmut Link, Kaiserslautern	Prof. Dr. Oliver Rick, Bad Wildungen
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) + Tumorregister München (TRM)	Prof. Dr. Jutta Engel, München	Prof. Dr. Dieter Hölzel, München
Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO)	Prof. Dr. Tanja Fehm, Düsseldorf	Prof. Dr. Anton Scharl, Amberg
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (PSO)	Prof. Dr. Joachim Weis, Freiburg	
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)	Dr. Anja Welt, Essen	Dr. Matthias Zaiss, Freiburg
Arbeitskreis Frauengesundheit (AKF)	Prof. Dr. Anke Steckelberg, Halle	Gudrun Kemper, Berlin
Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten e. V. (BVDST)	Prof. Dr. Petra Feyer, Berlin	Prof. Dr. Volker Budach, Berlin
Berufsverband für Frauenärzte e. V.	Dr. Klaus König, Steinbach	
BRCA-Netzwerk e. V.	Andrea Hahne, Bonn	Traudl Baumgartner, Bonn
Deutsche Gesellschaft für Pathologie	Prof. Dr. Hans H. Kreipe, Hannover	Prof. Dr. Carsten Denkert, Berlin
Chirurgische AG für Onkologie (CAO-V)	Prof. Dr. Wolfram Trudo Knoefel, Düsseldorf	
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)	Prof. Dr. Michael Denking, Ulm	
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. Sara Brucker, Tübingen	Prof. Dr. Bernd Gerber, Rostock
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Diana Lüftner, Berlin	Prof. Dr. Hans Tesch, Frankfurt
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH)	Prof. Dr. Christian Kubisch, Hamburg	
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Andreas Buck, Würzburg	
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Dr. Christina Gerlach, M. Sc., Mainz	Dr. Susanne Hirsmüller, Düsseldorf

Fachgesellschaften	1. Mandatsträger	2. Mandatsträger (Vertreter)
Bundesverband Deutscher Pathologen e. V.	Prof. Dr. Annette Lebeau, Hamburg	Prof. Dr. Hans-Peter Sinn, Heidelberg
Deutsche Gesellschaft für psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPFH)	PD Dr. Friederike Siedentopf, Berlin	
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. Cordula Petersen, Hamburg	Prof. Dr. Jürgen Dunst, Kiel
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)	Prof. Dr. Hans Helge Bartsch, Freiburg	
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)	Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen	
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V. (DEGUM)	Prof. Dr. Markus Hahn, Tübingen	
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)	Prof. Dr. Volker Hanf, Fürth	Prof. Dr. Karsten Münstedt, Offenburg
Deutsche Röntgengesellschaft e. V.	Prof. Dr. Markus Müller-Schimpfle, Frankfurt	bis 31.12.16: Prof. Dr. Ulrich Bick, Berlin ab 01.01.17: PD Dr. E. Fallenberg, Berlin
Deutscher Verband für Physiotherapie e. V. (ZVK)	Ulla Henscher, Hannover	Reina Tholen, Köln
Frauenselbsthilfe nach Krebs	Dr. Renza Roncarati, Battenberg	Roswita Hung, Wolfsburg
Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID)	Prof. Dr. Alexander Katalinic, Lübeck	
Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgie (DGPRÄC)	Prof. Dr. Christoph Heitmann, München	
Gynecologie Suisse (SGGG)	Dr. Christoph Honegger, Baar	
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)	Kerstin Paradies, Hamburg	
Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)	Prof. Dr. Vesna Bjelic-Radisic, Graz	
Ultraschalldiagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe (ARGUS)	Prof. Dr. Friedrich Degenhardt, Hannover	

Zur Unterstützung der Steuergruppe in inhaltlichen Fragen zur Ergänzung der Fachkompetenz in der Leitliniengruppe und zur Unterstützung der inhaltlichen Arbeit im Team zwischen den Arbeitsgruppen wurden von der Steuergruppe weitere Experten eingeladen, die jedoch in der Konsensuskonferenz nicht stimmberechtigt waren (Tabelle 3).

Tabelle 3: Experten in beratender Funktion ohne Stimmberechtigung

Name	Stadt
Experten in beratender Funktion	
PD Dr. Freerk Baumann	Köln
Prof. Dr. Matthias Beckmann	Erlangen
Prof. Dr. Jens Blohmer	Berlin
Prof. Dr. Peter Fasching	Erlangen
Prof. Dr. Nadia Harbeck	München
Prof. Dr. Peyman Hadji	Frankfurt
Prof. Dr. Hans Hauner	München
Prof. Dr. Sylvia Heywang-Köbrunner	München
Prof. Dr. Jens Huober	Ulm
Prof. Dr. Jutta Hübner	Berlin
Prof. Dr. Christian Jackisch	Offenbach
Prof. Dr. Sibylle Loibl	Neu-Isenburg
Prof. Dr. Hans - Jürgen Lück	Hannover
Prof. Dr. Michael Lux	Erlangen
Prof. Dr. Gunter von Minckwitz	Neu-Isenburg
Prof. Dr. Volker Möbus	Frankfurt
Prof. Dr. Volkmar Müller	Hamburg
Prof. Dr. Ute Nöthlings	Bonn
Prof. Dr. Marcus Schmidt	Mainz
Prof. Dr. Rita Schmutzler	Köln
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss	Heidelberg
Prof. Dr. Florian Schütz	Heidelberg
Prof. Dr. Elmar Stickeler	Aachen
Prof. Dr. Christoph Thomssen	Halle (Saale)
Prof. Dr. Michael Untch	Berlin
Dr. Simone Wesselmann, MBA	Berlin

Name	Stadt
Dr. Barbara Zimmer, MPH, MA (Kompetenz-Centrum Onkologie, MDK Nordrhein)	Düsseldorf
Weitere Mitarbeiter	
Katharina Brust, B.Sc. (Leitliniensekretariat)	Würzburg
Dr. Jasmin Festl (Leitlinienbewertung, Literaturselektion)	Würzburg
Steffi Hillmann, MPH (Leitlinienrecherche und -bewertung)	Würzburg
PD Dr. Mathias Krockenberger (Literaturselektion)	Würzburg
Stephanie Stangl, MPH	Würzburg
Dr. Tanja Stüber (Literaturselektion)	Würzburg

Die Leitliniengruppe wurde vom Koordinator in Rücksprache mit der Steuergruppe einberufen. Dabei wurden alle bereits an der Erstellung der ersten Version der S3-LL sowie an der ersten Aktualisierung beteiligten Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und Organisationen angesprochen. Diese wurden gebeten, Experten als Mandatsträger zu ihrer Vertretung in Abstimmungsprozessen (Konsensusverfahren) sowie für die inhaltliche Arbeit im Team in spezifischen Gruppen zu benennen (Tabelle 4 mit Arbeitsgruppen). Alle Experten wurden nach dem Prinzip der Sach- und Fachkompetenz ausgewählt und eingeladen. Die Vertretung der mit herausgebenden Fachgesellschaften, Organisationen und Arbeitsgemeinschaften der Leitliniengruppe wurde schriftlich von den jeweiligen Vorständen bestätigt (Mandat). Ziel war die Gewährleistung einer dem Inhalt und dem Anwendungsbereich der LL entsprechenden Multidisziplinarität und Multiprofessionalität innerhalb der Leitliniengruppe. Vertreterinnen der Selbsthilfeorganisationen wurden von Beginn an aktiv in den Aktualisierungsprozess integriert mit dem Ziel, die Probleme der Erkrankung und Versorgung aus der Perspektive der Betroffenen stärker zu kontrastieren.

3.2. Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von 4 Patientenvertreterinnen erstellt.

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

3.3. Methodische Begleitung

Die methodische Begleitung erfolgte durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- Frau Dr. med. Monika Nothacker MPH (AWMF)
- Frau Prof. Dr. med. Ina Kopp (AWMF)
- Herr Dr. med. Markus Follmann MPH, MSc (DKG)

- Herr Dipl.-Soz. Wiss Thomas Langer (DKG)

Durch externe Auftragnehmer:

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

3.4. Arbeitsgruppen

Für die Aufarbeitung der einzelnen Themen wurden beim 1. Kick-off Meeting am 9. November 2015 in Frankfurt am Main 29 Themenkomplexe erstellt. Für jedes Thema wurde eine multidisziplinäre Arbeitsgruppe geformt (Tabelle 4). Für jedes Kapitel wurde zudem ein Reviewer benannt, welcher den Entstehungsprozess betreute und das finale Kapitel überprüfte.

Die Arbeitsgruppenleiter waren erster Ansprechpartner für die Leitlinien-Steuergruppe und das Leitlinien-Sekretariat. Zu den Aufgaben der Arbeitsgruppen zählten folgende Punkte:

- Konsentierung der Schlüsselfrage(n)
- Selektion identifizierter Literatur (sofern die AG eine de novo-Recherche hatte)
- Erstellung der Statements und Empfehlungen
- Abstimmung der Empfehlungen innerhalb der AG unter Moderation eines Methodikers (Frau Prof. Kopp/Frau Dr. Nothacker/Herr Dr. Follmann/Herr Langer) in einer Telefonkonferenz (als Vorlage für Plenumsabstimmung)
- Erstellung des Hintergrundtextes

Tabelle 4: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

Arbeitsgruppe	Zusammensetzung der Arbeitsgruppe: Sprecher, (Reviewer), Arbeitsgruppenmitglieder (alphabetisch geordnet)
3.1. Patientinneninformation und - aufklärung	Weis , (<i>Schreer</i>), Hirsmüller, Hung, Kemper, König, Paradies, Roncarati, Steckelberg
3.2. Früherkennung, Mammographiescreening	Albert, Schreer , (<i>Müller-Schimpfle</i>), Degenhardt, Engel, Hahn, Heywang-Köbrunner, Hölzel, Katalinic
3.3. Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs	Schmutzler , (<i>Fasching</i>), Degenhardt, Fallenberg, Heitmann, Hahne, Kemper, Kubisch, Lebeau, Lück, Müller-Schimpfle, Steckelberg, Zimmer
4.2. Prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik bei Patientinnen mit auffälligen bzw. suspekten Befunden der Mamma	Hahn , (<i>Heywang-Köbrunner</i>), Fallenberg, Bücken, Degenhardt, Müller-Schimpfle

Arbeitsgruppe	Zusammensetzung der Arbeitsgruppe: Sprecher, (Reviewer), Arbeitsgruppenmitglieder (alphabetisch geordnet)
4.3. Präinvasive Neoplasien	Sinn , (<i>Gerber</i>), Brucker, Budach W., Denkert, Fehm, Heitmann, Kreipe, Kühn, Lebeau, Schreer
4.4. Operative Therapie des invasiven Karzinoms	Fehm , (<i>Budach W.</i>), Bjelic-Radusic, Dunst, Engel, Heitmann, Honegger, Janni, Kühn, Petersen, Scharl, Sinn, Wöckel
4.5. Pathomorphologische Untersuchung	Lebeau , (<i>Gerber</i>), Brucker, Denkert, Kreipe, Schmidt, Schulz-Wendtland, Sinn
4.6. Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms	Thomssen , (<i>Budach W.</i>), Budach V., Dunst, Engel, Fehm, Feyer, Hölzel, Katalinic, Petersen, Scharl, Schulz-Wendtland
4.7.2. Endokrine Therapie	Blohmer , (<i>Schmidt</i>), Bartsch, Bjelic-Radusic, Fehm, Hölzel, Jackisch, Link, Lüftner, Scharl, Tesch
4.7.3. Adjuvante Chemotherapie	Stickeler , (<i>Lüftner</i>), Brucker, Gerber, Harbeck, Möbus, Müller, Schneeweiss, Schulz-Wendtland, Tesch
4.7.4. Neoadjuvante Therapie	Untch , (<i>Schneeweiss</i>), Brucker, Gerber, Huober, Loibl, v. Minckwitz
4.7.5. Antikörpertherapie	Blohmer, Stickeler, Untch , (<i>Lüftner, Schmidt, Schneeweiss</i>)
4.7.6. Knochengerichtete Therapie	Schütz , (<i>Hadji</i>), Schulz-Wendtland, Stickeler
4.7.7. Beeinflussbare Lebensstilfaktoren	Janni , (<i>Baumann</i>), Hanf, Hauner, Nöthlings
5.2. Diagnostik des lokalen/lokoregionalen Rezidivs	Blohmer , (<i>Fallenberg</i>), Degenhardt, Hahn, König, Müller-Schimpfle, Scharl, Stickeler
5.3. Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs	Brucker , (<i>Budach W.</i>), Gerber, Heitmann, Hirsmüller, Jackisch, Lux
5.4. Fernmetastasen - Chemo	Huober , (<i>Tesch</i>), Bartsch, Brucker, Budach W., Gerber, Gerlach, Hirsmüller, Knoefel, Link, Lüftner, Schulz-Wendtland, Welt, Wenz, Zaiss
5.4. Fernmetastasen - Endokrin	Müller , (<i>Lück</i>), Bartsch, Brucker, Budach W., Gerber, Gerlach, Hirsmüller, Knoefel, Link, Lüftner, Schulz-Wendtland, Welt, Wenz, Zaiss
5.4. Fernmetastasen – Spez. Metastasenlokalisierung	Schmidt , (<i>Petersen</i>), Bartsch, Brucker, Budach W., Bücken, Gerber, Gerlach, Hirsmüller, Knoefel, Link, Lüftner, Schulz-Wendtland, Welt, Wenz, Zaiss

Arbeitsgruppe	Zusammensetzung der Arbeitsgruppe: Sprecher, (Reviewer), Arbeitsgruppenmitglieder (alphabetisch geordnet)
5.5. Palliativmedizin	Gerlach , Hirsmüller, Roncarati, Schmidt
6.2. Psychoonkologische Aspekte	Siedentopf , (Weis), Bartsch, Hirsmüller, Hung, Roncarati
6.3. Supportivtherapie	Lux , (Bartsch), Feyer, Gerlach, Henscher, Hung, Link, Roncarati
6.4. Nachsorge	König , (Albert), Beckmann, Bjelic-Radisic
6.5. Rehabilitation	Bartsch , Budach, Henscher, Hölzel, Hung, Janni, Rick, Roncarati, Schulz-Wendtland, Seifart, Weis
6.6. Komplementäre Medizin	Hanf , (Beckmann), Festl, Hung, Münstedt, Roncarati
6.7. Dokumentation, Versorgungskoordination und Qualitätsmanagement	Beckmann, Engel, Wesselmann , Budach W., Gerlach, Hirsmüller, Hölzel, Hübner, Katalinic, Lux, Schulz-Wendtland, Wöckel
7. Mammakarzinom in Schwangerschaft und Stillzeit, Schwangerschaft nach Mammakarzinom, Fertilitätserhalt	Loibl , (Harbeck), Degenhardt, Hadji
8. Mammakarzinom der älteren Patientin	Huober , (Lück), Albert, Denkinge, Gerlach, Scharl
9. Mammakarzinom des Mannes	Thomssen , (Müller), Albert

4. Fragestellungen und Gliederung

4.1. Themenbereiche

Die S3-Leitlinie behandelt 29 Themen zur Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge von PatientInnen mit Mammakarzinom.

Im Rahmen des Kick-off Meetings vom 09. November 2015 in Frankfurt/Main wurden die S3-Leitlinienstruktur, die endgültige Kapitelaufteilung - inklusive Festlegung der Arbeitsgruppenleiter, Reviewer, Experten und Arbeitsgruppenmitglieder - sowie die jeweiligen Überarbeitungsmodi definiert.

Die Hauptkomplexe der S3-Leitlinie wurden in folgende Kapitel strukturiert:

Kapitel 1:	Information zu dieser Leitlinie
Kapitel 2:	Einführung
Kapitel 3:	Allgemeines
Kapitel 4:	Lokoregional begrenzte Primärerkrankung
Kapitel 5:	Das rezidierte oder metastasierte Mammakarzinom
Kapitel 6:	Behandlung, Betreuung, Begleitung
Kapitel 7:	Neue Kapitel

Zur Bearbeitung der Themenkomplexe wurde für etwa 80% der Statements und Empfehlungen eine Leitlinienadaptation gemäß dem AWMF-Regelwerk vorgesehen. Für 20% der Statements und Empfehlungen wurde eine De-novo-Recherche nach systematischen Reviews oder Primärliteratur geplant, welche anhand entsprechender Schlüsselfragen bearbeitet wurden.

Anschließend wurde jede Arbeitsgruppe mit einem Informationspaket (Protokoll des Kick-off Meetings, Formular zur Interessenskonflikterklärung, Email-Adressen der Arbeitsgruppenmitglieder, S3-LL Wordversionen aus 2012 sowie bereits identifizierte Quell-LL) ausgestattet.

Beim Kick-off Meeting wurde zudem festgelegt für 17 Schlüsselfragen eine De novo-Recherche durchzuführen. Im Laufe des Prozesses der Leitlinienaktualisierung ergaben sich weitere Themen, welche nicht durch Leitlinienadaptation beantwortet werden konnten. Für diese erfolgte ebenfalls eine Primärrecherche. Es folgt die Auflistung der Themen und der Schlüsselfragen.

Tabelle 5: Liste der Schlüsselfragen für die De-novo Recherche

#	Schlüsselfrage (SF)
Kapitel 3.3 Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs	
1	SF 3.3-1: Profitieren Personen mit Mutationen in unten aufgeführten Genen von intensiveren Früherkennungsmaßnahmen ((Mammographie, Palpation andere) im Vergleich zu Mutationsträgern/innen ohne diese Maßnahmen (außerhalb der Usual Practice) bezogen auf Inzidenz, Mortalität, Lebensqualität/Quality of Life (QoL)?
2	SF 3.3-2: Profitieren Personen mit Mutationen in unten aufgeführten Genen von operativen Maßnahmen (Bilaterale prophylaktische Salpingo-Oophorektomie sowie Mastektomie) im Vergleich zu Mutationsträgern/innen ohne diese Maßnahmen (außerhalb der Usual Practice) bezogen auf Inzidenz, Mortalität, QoL?
Kapitel 4.2 Prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik bei Patientinnen mit auffälligen bzw. suspekten Befunden der Mamma	
3	SF 4.2-1: Ist bei Patienten (m/w) mit auffälligem, abzuklärendem Befund der Axilla die Tumorgewebentnahme mittels der ‚Core needle biopsy‘-Methode/Stanziobiopsie der Probenentnahme mittels Feinnadelbiopsie (Fine needle aspiration) bezogen auf Sensitivität/Spezifität/Positiver Prädiktiver Wert (PPV)/Negativer Prädiktiver Wert (NPV)/Richtig Positiv (TP)/Falsch Negativ (FN)/Richtig Negativ (TN)/Falsch Negativ (FN) überlegen?
Kapitel 4.5 Pathomorphologische Untersuchungen	
4	SF 4.5-1: Lässt sich durch Multigentests (Oncotype, Prosigna, Endopredict, Mammaprint) bei nodal-positiven (1-3 Lymphknoten) ER-/PR-positiven und HER2-negativen Patientinnen, die ausschließlich mit endokriner Therapie behandelt werden, eine Gruppe, bei der auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann, besser abgrenzen als durch etablierte klinisch-pathologische Risikoeinteilungen?
5	SF 4.5-2: Lassen sich durch Hinzunahme von Ki67 bei Patientinnen mit einem ER-/PR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom prognostisch relevante Risikogruppen besser unterscheiden als durch etablierte klinisch-pathologische Risikoeinteilungen alleine, um mit höherer Sicherheit entscheiden zu können, ob einerseits auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann bzw. andererseits eine adjuvante Chemotherapie eingesetzt werden sollte?
Kapitel 4.6 Adjuvante Strahlentherapie	
6	SF 4.6-1: Profitieren Brustkrebspatienten (m/w) nach erfolgter Tumorresektion von einer Bestrahlung (zusätzlich zur Brust-Bestrahlung) der Lymphabflussgebiete bezüglich des Überlebens (rezidivfrei und overall) und der Lebensqualität im Vergleich zu Patienten, die die keine Bestrahlung der Lymphabflussgebiete erhalten?
7	SF 4.6-2: Profitieren Brustkrebspatienten (m/w) nach erfolgter Tumorresektion von einer Teilbestrahlung bezüglich des Überlebens (rezidivfrei und overall) und der Lebensqualität im Vergleich zu Patienten, die eine konventionelle Ganz-Brust-Bestrahlung erhalten?
8	SF 4.6-3: Profitieren Brustkrebspatienten (m/w) nach erfolgter Tumorresektion von einer Hypofraktionierung bezüglich des Überlebens (rezidivfrei und overall) und der Lebensqualität im Vergleich zu Patienten, die eine konventionelle Ganz-Brust-Bestrahlung erhalten?
Kapitel 4.7.5 Antikörpertherapie – Neoadjuvant	
9	SF 4.7.5-1: Ist die Behandlung von Brustkrebspatienten mit HER2-positiven Mammakarzinomen <1cm mit Trastuzumab (mit oder ohne Chemotherapie) hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bzw. dem Overall Survival (OS) bzw. der Lebensqualität (QoL) im Vergleich zu bisherigen Therapien (Operation, Bestrahlung, oder Kombination oder Chemotherapie) überlegen?
10	SF 4.7.5-2: Gibt es Evidenz, dass für die Behandlung von Brustkrebspatienten mit HER2-positiven Mammakarzinomen mit Trastuzumab für 1 Jahr im Vergleich zur Einnahme von > bzw. < 1 Jahr

#	Schlüsselfrage (SF)
	hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bzw. dem Overall Survival (OS) bzw. der Lebensqualität (QoL) Unterschiede bestehen?

Kapitel 5.3 Therapie des lokoregionalen Rezidivs

11	SF 5.3-1: Ist die Behandlung von Brustkrebspatienten (Erstdiagnose: pN0-pN+) bei ipsilateralem, supraclaviculärem, oder kontralateralem Lymphknotenrezidiv (pN1-pN3, M=0) mit systemischen Therapien (Chemo-/Hormontherapie entsprechend dem Tumorprofil) hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bzw. dem Overall Survival (OS) bzw. der Lebensqualität (QoL) im Vergleich zu bisherigen Therapien (Operation, Bestrahlung, oder Kombination) überlegen?
----	---

Kapitel 5.4 Fernmetastasen

12	SF 5.4-1: Profitieren Brustkrebspatienten mit Hirnmetastasen (Stage IV, M1) von systemischen Therapien (Chemo-/Hormontherapie) hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) und/oder dem Overall Survival (OAS) und/oder der Lebensqualität (QoL) im Vergleich zu bisherigen Therapien (Operation, Radiatio, oder Kombination)?
13	SF 5.4-2: Profitieren Brustkrebspatienten mit isolierten Lebermetastasen (Stage IV, M1) von lokalen Therapien (Operation, Radiofrequenzablation, LITT, TACE, SIRT oder Kombination) im Vergleich zu etablierten systemischen Therapien (Chemo-/Hormontherapie/ Antikörpertherapie / mTor-/CDK4/6-Inhibitoren) hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) und/oder dem Overall Survival (OAS) und/oder der Lebensqualität (QoL)?
14	SF 5.4-3: Ist eine Chemotherapie-Form (Mono, Poly, Sequentiell) bei Brustkrebspatienten mit Fernmetastasen (Stage IV, M1) hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) und/oder dem Overall Survival (OAS) und/oder der Lebensqualität (QoL) den anderen überlegen?

Kapitel 6.4 Nachsorge

15	SF 6.4-1: Profitieren Brustkrebspatienten nach brusterhaltender Therapie und / oder Mastektomie nach primärer kurativer Therapie (Stadium UICC I-II) von Ultraschalluntersuchungen beider Brüste oder Thoraxwand und kontralaterale Brust und Axilla beidseits in der Nachsorge im Vergleich von Patientinnen mit Standard Nachsorge durch klinische Untersuchung, Palpation und alleiniger Mammographie bezüglich einer frühen Entdeckung eines (okkulten / nicht palpablen) lokoregionären ipsi- oder kontralateralen Rezidivs oder Zweitkarzinoms?
----	--

Kapitel Mammakarzinom und Schwangerschaft

16	SF Schwangerschaft 1: Welche Folgen hat die Gabe von systemischen Therapien (Chemo, endokrin) bei schwangeren Patientinnen im Vergleich zur Therapie mit nur lokalen Verfahren (Operation +/- SNB) bezogen auf Quality of Life, Overall Survival, Progressionsfreies Überleben, Nebenwirkungen (auch für das Neugeborene) während und nach der Schwangerschaft?
17	SF Schwangerschaft 2: Haben Frauen, die nach Brustkrebserkrankung schwanger werden ein verändertes Outcome (bezogen auf Survival (DFS, OS), QoL, Safety, Subgruppe HR+ vs HR-; Abstand der Schwangerschaft zur Brustkrebsbehandlung) als Frauen, die nicht schwanger werden?

Kapitel Mammakarzinom der älteren Patientin

Allgemeine Recherche nach aggregierter Literatur: Welche Evidenz (anhand systematischer Übersichtsarbeiten) existiert für ältere BrustkrebspatientInnen (z. B. bezüglich Therapie etc.)?

5. Methodisches Vorgehen

5.1. Überblick

Es erfolgte ein Aktualisierungsantrag an das onkologische Leitlinienprogramm. Es wurde zunächst versucht über eine Leitlinienadaptation gemäß dem AWMF-Regelwerk mit möglichst vielen Empfehlungen und Statements aus der vorherigen Leitlinienversion von 2012 ressourcensparend zu arbeiten, damit insbesondere auf einzelne neue Statements eingegangen werden konnte. Empfehlungen und Statements sollten aus den Quell-LL 1:1 übernommen und im Rahmen der Konsensusprozesse eingebracht werden. Für Empfehlungen, die nicht adaptiert werden konnten bzw. neu generiert werden mussten, wurde eine entsprechende Recherche/Evidenzbewertung nach dem AWMF-Regelwerk (systematische Recherche, Selektion, Erstellung von Evidenztabelle(n)) festgelegt. Für diese neu zu entwerfenden Empfehlungen und Statements erfolgte im Rahmen der Methodengruppe die Formulierung der entsprechenden Schlüsselfragen. Diese wurden kurzfristig mit der Steuergruppe und der Arbeitsgruppe abgestimmt. Sofern die Schlüsselfrage als solche bestätigt wurde, erfolgte die systematische Recherche zunächst auf Basis von aggregierten Evidenzquellen (Metaanalysen, Cochrane Reviews, systematische Reviews, etc.), ggf. auch auf Einzelpublikationsbasis. Entsprechende Titel und Abstract-Listen wurden bis zur Identifikation der Volltexte von zwei unabhängigen Ratern selektiert, hierbei stammt ein Untersucher aus der Methodengruppe, ein Untersucher aus der Arbeitsgruppe. Entsprechende Differenzen wurden im Rahmen von Telefonkonferenzen unter Beisein der Methodiker geklärt. Nach Ablauf der Recherche- und Selektionsprozesse wurden von der Methodengruppe entsprechende Evidenztabelle(n) angefertigt. Diese Materialien wurden an die Gruppe übermittelt mit der Bitte, einen entsprechenden Empfehlungsvorschlag zu formulieren. Dieser wurde erneut an die Steuergruppe zurückgesendet und anschließend mit den anderen Empfehlungen, welche bereits im Vorfeld adaptiert wurden, für die Konsensustreffen vorbereitet. Die Hintergrundtexte wurden durch die Arbeitsgruppen erstellt und im Vorfeld der Konsensusrunden der Methodengruppe ebenfalls ausgehändigt zur Überprüfung der Stringenz zwischen Empfehlungen und Hintergrundtext.

5.2. Evidenzbasierung

Zur Aktualisierung der S3-LL wurden zwei methodische Wege festgelegt: Entweder wurde für eine Empfehlung eine entsprechende Schlüsselfrage formuliert, auf deren Basis dann eine systematische Primärliteraturrecherche (de novo-Recherche) durchgeführt wurde mit anschließender Selektion der Literatur und Erstellung von Evidenztabelle(n), die immer den Anspruch haben, qualitativ und quantitativ die gesamte Studienlage abzubilden. Ziel dieses Verfahrens war es, dass keine selektive oder zufällige Literaturrecherche erfolgt, sondern diese systematisch durchgeführt wurde, um das Verzerrungsrisiko gering zu halten. Der Weg dieser systematischen Primärrerchen ist sehr aufwendig, daher wurde vorab festgelegt dies nur für etwa 17 Fragestellungen im Rahmen dieses Aktualisierungsprozesses der S3-LL Mammakarzinom zu gewährleisten.

Aus diesem Grund war es sinnvoll, bei möglichst vielen Empfehlungen das Verfahren der Leitlinienadaptation zu wählen, in dem Empfehlungen aus LL übernommen werden, die bereits im obigen systematischen Selektionsprozess erstellt wurden. Da nicht alle bekannten und gängigen LL mit der notwendigen Systematik erstellt worden sind, wurden im Vorfeld zum Kick-off Meeting in Frankfurt von den Methodikern aus

Würzburg die spezifischen LL identifiziert, welche den vorher festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 6) genügen und sich aus methodischer Sicht (AGREE II) eignen, Empfehlungen für die S3-Aktualisierung zu extrahieren. Eine genaue Darstellung dieses Vorgehens folgt im Abschnitt 4.3.

5.3. Systematische Recherche Auswahl und Bewertung von Leitlinien

5.3.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurde ausschließlich nach LL recherchiert, die spezifisch für Patientinnen mit Brustkrebs entwickelt wurden, die nach November 2013 veröffentlicht wurden. Hier erfolgte ein Abgleich mit dem IQWiG Leitlinienbericht Nr. 224 (Systematische Leitlinienrecherche – und Bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs) [1]. Die Recherche wurde auf Publikationen in deutscher und englischer Sprache beschränkt. Ein weiteres Einschlusskriterium war die Erfüllung methodischer Standards. LL wurden eingeschlossen, wenn sie mindestens 50% der Domäne 3 (Rigour of Development) des AGREE II Instruments erfüllten [2]. Diese Bewertung erfolgte durch 2 unabhängige Begutachter. Für einen Einschluss mussten weiterhin alle unten genannten Kriterien (Tabelle 6) erfüllt sein.

Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Recherche nach Leitlinien

Ein- und daraus abgeleitete Ausschlusskriterien	
Einschlusskriterien	
E1	Die Leitlinie wurde spezifisch für Patientinnen mit Brustkrebs entwickelt
E2	Die LL behandelt mindestens einen der genannten Versorgungsaspekte: <ul style="list-style-type: none"> • Definition des Brustkrebses • Diagnostik • Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie • Therapie • Nachsorge • Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Erkrankungen • Palliativtherapie und Schmerztherapie • Rehabilitation • Kooperation der Versorgungssektoren • Schulungen
E3	Die LL gibt Empfehlungen für die Versorgung in Deutschland oder in einer anderen Industrienation
E4	Die Empfehlungen sind eindeutig zu identifizieren (Textform oder Algorithmus)
E5	Publikationssprache ist Deutsch oder Englisch

Ein- und daraus abgeleitete Ausschlusskriterien	
E6	Es handelt sich um den Publikationstyp LL
E7	Publikationszeitpunkt ab November 2013
E8	LL ist aktuell (Überarbeitungsdatum ist nicht überschritten)
E9	Es handelt sich um eine Vollpublikation der LL
E10	Es handelt sich um eine evidenzbasierte LL (systematische Suche und Bewertung der Literatur, ggf. Bewertung mit AGREE II)
Ausschlusskriterien	
A1	Leitlinie ist nicht spezifisch für die Zielgruppe
A2	Die Leitlinie erfüllt mindestens eine methodische Anforderung gemäß E10 (siehe oben) nicht.
A3	Die Leitlinie ist nicht in deutscher oder englischer Sprache verfügbar
A4	Die Leitlinie ist vor November 2013 publiziert
A5	Die Leitlinie wurde bereits in der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (2012) als Quell-Leitlinie zitiert
A6	Ein Volltext der Leitlinie ist nicht verfügbar
A7	Publikation ist keine Leitlinie

5.3.2. Recherche der Leitlinien-Datenbanken und bei Leitlinien-Anbietern sowie Suchstrategien

Es erfolgte eine Recherche in der LL-Datenbank der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und folgenden internationalen LL-Anbieter:

- Guidelines International Network (G-I-N)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- National Library for Health Guidelines finder (Library NHS)
- Tripdatabase, Clinical Guidelines Practice Portal (CGPP)
- New Zealand Guidelines Group (NZGG)
- Royal College of Physicians (RCP)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)

Es wurde analog zum DMP Brustkrebs des IQWiG mit folgenden Suchbegriffen recherchiert:

Englische Suchbegriffe:

- breast cancer
- breast neoplasms
- breast carcinoma
- mastocarcinoma

MeSH-Terms:

- Breast neoplasms
- Mammatumoren

Deutsche Suchbegriffe:

- Brustkrebs
- Mammakarzinom

5.3.3. Selektion der Leitlinien

Identifizierung relevanter Leitlinien

Die Identifizierung relevanter LL erfolgte im ersten Schritt anhand der Einschlusskriterien E1-E9 durch 2 unabhängige Begutachter. Anschließend erfolgte die Bewertung der LL nach Domäne 3 (*Rigour of Development*) des AGREE II Instruments ebenfalls durch 2 unabhängige Begutachter (E10). LL wurden bei der Erfüllung von 50% dieser Domäne eingeschlossen.

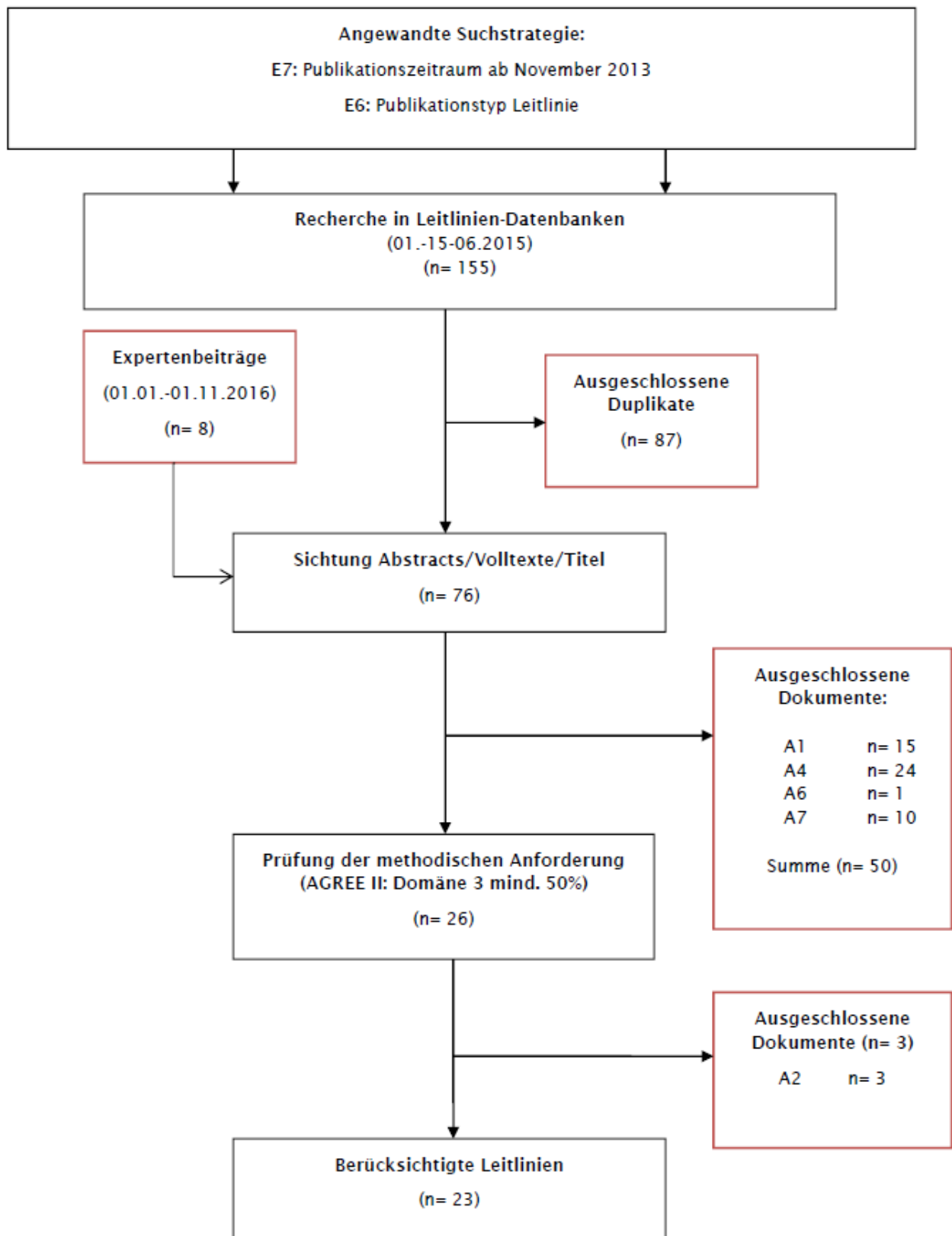
Berücksichtigte Leitlinien

Die so identifizierten LL wurden anschließend den einzelnen Arbeitsgruppen nach thematischen Kriterien zur Verfügung gestellt.

Ergebnisse der Leitlinienrecherche in den Leitlinien-Datenbanken

Die Recherche in den zuvor genannten LL-Datenbanken erfolgte im Juni 2015 und wurde im Oktober 2015 wiederholt. Die Suche ergab n=155 Dokumente. n=68 Abstracts und Volltexte wurden gesichtet. n=50 Dokumente wurden ausgeschlossen (A1-A7). Nach Prüfung der methodischen Anforderungen wurden weitere 2 LL ausgeschlossen. Berücksichtigt wurden n=16 LL.

Weitere n=8 LL wurden im Anschluss an die Recherche durch die einzelnen Arbeitsgruppen und n=2 LL durch das Methodenteam identifiziert, methodisch bewertet und bei geeigneter methodischer Qualität berücksichtigt (s. Abbildung 1).



Methodische Bewertung

Mittels des *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE II)* Instruments [2] Domäne 3 (Rigour of Development) wurde die methodische Qualität der identifizierten und durch Expertenbeiträge beigesteuerte LL von zwei unabhängigen Ratern (S. Hillmann, J. Festl) bewertet. **Tabelle 7** liefert eine Übersicht über die Ergebnisse der bewerteten LL:

Tabelle 7: Ergebnis der Bewertung der methodischen Qualität mittels AGREE II

Leitlinie	Domäne 3	
Durch systematische Recherche identifizierte Leitlinien		
1	National German Guideline (S3): Breast reconstruction with autologous tissue, (2015) [3]	70,8%
2	Cancer Australia: Recommendations for the management of early breast cancer (2014) [4]	63,5%
3	ASCO: Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update (2014) [5]	88,5%
4	NICE: Advanced breast cancer (update) Diagnosis and treatment. NICE clinical guideline 81 (2014) [6]	94,8%
5	Cancer Care Ontario: Locoregional Therapy of Locally Advanced Breast Cancer (LABC) (2014) [7]	97,9%
6	Cancer Care Ontario: Optimal Systemic Therapy for Early Female Breast Cancer (2014) [8]	99,0%
7	Belgian Health Care Knowledge Centre: ONCOGENETIC TESTING AND FOLLOW-UP FOR WOMEN WITH FAMILIAL BREAST/OVARIAN CANCER, LI-FRAUMENI SYNDROME AND COWDEN SYNDROME (2015) [9]	83,3%
8	USPSTF: Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer in Women: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement (2014) [10]	71,9%
9	ASTRO/SSO: Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Stages I and II Invasive Breast Cancer [11]	69,8%
10	ACR Appropriateness Criteria stage I breast cancer: initial workup and surveillance for local recurrence and distant metastases in asymptomatic women, (2014) [12]	90,6%
11	ASCO: Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor-2 positive breast cancer and brain metastases (2014) [13]	45,8%
12	ASCO: Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline; (2014) [14]	79,2%
13	ASCO: Update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update; (2014) [15]	87,5%
14	ASCO: Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline, (2014) [16]	84,4%
15	Cancer Australia: CNS metastases in women with secondary breast cancer Recommendations for the management of central nervous system (CNS) metastases in women with secondary breast cancer, (2014) [17]	58,3%
16	Advanced breast cancer: ESO-ESMO consensus guideline, (2014) [18]	25,0%
17	ACS: Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society, (2015) [19]	80,2%
18	ACS/ASCO: American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline, (2015) [20]	84,4%

Leitlinie		Domäne 3
Durch Experten oder Methodenteam nachträglich identifizierte Leitlinien		
19	NCCP: Diagnosis, staging and treatment of patients with breast cancer. National Clinical Guideline No. 7, (2015) [21]	68,8%
20	ASCO: 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, (2016) [22]	81,3%
21	WCRF: Diet, nutrition, physical activity and breast cancer survivors, (2015) [23]	68,8%
22	SIO: Clinical Practice Guidelines on the Use of Integrative Therapies as Supportive Care in Patients Treated for Breast Cancer ,(2015) [24]	64,6
23	USPSTF: Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement, Siu et al. (2016) [25]	80,2%
24	Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Kurzversion 1.0, 2014, AWMF-Registernummer: 032/051OL [26]	79,2%
25	Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen-Konsultationsfassung, Langversion, 2016], AWMF Registernummer: 032-054OL [27]	93,8%
26	NCCN Guidelines Breast Cancer Version 1.2016 [28]	7,3%

Schließlich wurden die identifizierten LL thematisch den entsprechenden Kapiteln zugeordnet und an die Arbeitsgruppen übermittelt. Alle LL wurden zentral auf einer Daten-Cloud abgelegt und der Zugang an alle Mitwirkenden an der S3-LL verschickt.

5.4. Systematische Literaturrecherchen

Formulierung von Schlüsselfragen

Im Rahmen des Kick-off Meetings wurden Themen ausgewählt, welche nicht durch Adaption bestehender LL aktualisiert werden konnten, für jene wurden Schlüsselfragen durch das Methodenteam erstellt.

Für die Formulierung der Schlüsselfragen wurde das sogenannte PICO-Schema verwendet. Das Akronym PICO steht für folgende Begriffe:

P	Patient, Person oder klinisches Problem
I	Intervention, diagnostische, prognostische Faktoren
C	Vergleichstherapie (Comparison)
O	Endpunkte (Outcome)

Insgesamt wurden für 10 Kapitel 17 Schlüsselfragen (SF) und entsprechende PICO-Schemata erstellt, anhand welcher sich die Suchstrategie für die de novo-Recherche orientierte. Für das Kapitel der älteren Patientin wurde eine allgemeinere Recherche nach publizierter Evidenz durchgeführt, da zum einen die Recherche nach LL für ältere PatientInnen ergebnislos blieb und zum anderen alle systematischen Übersichtsarbeiten, welche Evidenz (z. B. in der Behandlung) für dieses Thema liefern recherchiert. Die vom Methodenteam in Würzburg erarbeiteten Schlüsselfragen wurden zur Kontrolle und Konsentierung an die Arbeitsgruppen versandt. Nachfolgend sind alle Schlüsselfragen nach dem Schema ‚*Kapitelnummer - Nummer der Schlüsselfrage (des jeweiligen Kapitels)*‘ (z. B. 3.3-1) in aufsteigender Reihenfolge gelistet:

Im Anhang sind alle definierten Schlüsselfragen mit zugehörigem PICO-Schema im Abschnitt 13.2. Schlüsselfragen (inkl. PICO-Schema) zu finden.

Systematische Primärliteraturrecherche

Die Handlungsempfehlungen einer evidenzbasierten LL beruhen auf der besten verfügbaren Evidenz. Diese wird durch eine systematische Literaturrecherche identifiziert.

Für die systematische Recherche war es wichtig zu Beginn eine suchtaugliche Schlüsselfrage gemäß dem PICO-Schema zu formulieren sowie u. a.

Recherchezeitraum, Publikationstypen, Suchbegriffe (MeSH, Freitext) festzulegen. Um die Suche nach Publikationstyp einzugrenzen, wurden die Suchfilter des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

<http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html> [zuletzt besucht am 10.5.2016]) für Systematic Reviews, Randomised Controlles Trials und gegebenenfalls für Observational Studies angewandt (vgl. Anhang). Zusätzlich wurde die Suchstrategie mittels eines Brustkrebssuchfilters, der University of Texas (UTHealth)

(http://libguides.sph.uth.tmc.edu/search_filters/ovid_medline_filters [zuletzt besucht am: 03.05.2016]) bzw. angelehnt daran, für das Krankheitsbild Brustkrebs verfeinert.

Die verwendeten Suchstrategien sind im Anhang aufgeführt.

Die Systematische Primärliteraturrecherche wurde im Zeitraum vom 06. April – 2. November 2016 durchgeführt.

Es wurden folgende Datenbanken verwendet:

- MEDLINE (via Ovid)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (via Cochrane Library)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (via PubMed Health/via Cochrane Library)

Für einige Recherchen wurde die Suche nach Reviews der Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) zuerst via PubMed Health durchgeführt. Im Verlauf des Prozesses wurde dies allerdings aufgrund der Tatsache, dass alle DARE Reviews auch in der Cochrane Library zu finden sind nur noch durch die Suche in der Cochrane Library abgedeckt. Sofern die Suche nach DARE Reviews via PubMed Health erfolgte wurde dies auch ausgewiesen in der Suchstrategie (vgl. Abschnitt Anhang Recherchestrategien).

Für den Publikationstyp RCT wurden ergänzend folgende Register nach relevanten Studien durchsucht:

- clinicaltrials.gov
- EU Clinical Trials Register

Die Trefferlisten wurden den Arbeitsgruppen sowie dem Methodenteam zur weiteren Selektion zugesandt. Im Suchzeitraum wurden auch Studien per Handsuche durch Experten der Arbeitsgruppen identifiziert und dem Methodenteam bereitgestellt. Publikationen, die auf diese Weise identifiziert und als relevant bewertet wurden sind in der Evidenztabelle als solches gekennzeichnet (z. B. [Expertenbeitrag] oder [Beitrag des Methodenteams]).

Auswahl der Evidenz

Die Auswahl der Evidenz erfolgte zunächst innerhalb der Arbeitsgruppen sowie durch das Methodenteam am UKW auf der Titel-Abstrakt-Stufe. Es wurde geprüft, ob die extrahierten Übersichtsarbeiten bzw. Studien die PICO-Kriterien erfüllen. Bei einem Dissens zwischen beiden Ratern musste ein Konsens (entweder telefonisch oder per Email) erreicht werden. Nach der Abstraktselektion wurde für die angenommenen Publikationen der Volltexte beschafft und anhand dieser geprüft, ob die für die Schlüsselfrage festgelegten PICO-Kriterien erfüllt wurden. Die dadurch ausgewählten Studien wurden durch das Methodenteam mit Hilfe der SIGN-Checklisten für Systematic Reviews, RCT, Observational Studies (jeweils Version 2004) sowie Studies of Diagnostic Accuracy (Version 2006) bewertet und den Arbeitsgruppen in Form von Evidenztabelle zur Verfügung gestellt (siehe Anhang). Eine Übersicht über den Auswahlprozess (dargestellt als Flussdiagramm (Flowchart)) und die jeweiligen Ein- und Ausschlusskriterien für jede Recherche sind im Anhang zu finden.

Erstellung von Evidenztabelle

Die selektierten Artikel wurde durch das Methodenteam in Evidenztabelle zusammengefasst und ein entsprechendes Level of Evidence wurde anhand des Klassifikationssystems des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (Version März 2009) bestimmt (vgl. Tabelle 8). Die Evidenztabelle in englischer Sprache sind im Anhang aufgeführt.

Fragestellungen, für welche eine Primärrecherche durchgeführt wurde, sind in Tabelle 5 aufgelistet.

5.5. Schema der Evidenzklassifikation

Als Schema der Evidenzgraduierung wurde die Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (Version 2009) verwendet.

Tabelle 8: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009) (<http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/> [zuletzt besucht am: 9.12.16])

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity of RCTs)	SR (with homogeneity) of inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR ^o with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic Studies

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes Research
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

Zur Beurteilung der methodischen Qualität wurden die selektierten Artikel mit standardisierten Checklisten (SIGN) (Version 2004 bzw. 2006 für Diagnostische Studien) von einem Rater beurteilt. Entsprechend den Studientypen kamen folgende Fragebögen zum Einsatz:

- Systematische Reviews und Metaanalysen
- Randomisierte kontrollierte Studien
- Kohortenstudien
- Fall-Kontroll-Studien
- Diagnostische Studien

Bei methodischen Mängeln wurde der Evidenzgrad um ein Grad herabgestuft. Bei schweren Mängeln der methodischen Qualität konnte der Evidenzgrad um zwei Grade herabgestuft werden. Die Bestimmung des Evidenzgrades erfolgte durch das Methodenteam. Für eine Stichprobe von 10% der eingeschlossenen Publikationen erfolgte zudem eine doppelte Bewertung. Bei einem Dissens bezüglich des vergebenen Evidenzgrades gab es einen argumentativen Austausch zwischen beiden Bewertern bis ein Konsens erzielt werden konnte.

5.6. Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

Die Arbeitsgruppen erarbeiteten zunächst themenbezogen entsprechende Statements und Empfehlungen. In Telefonkonferenzen, in welchen immer mindestens ein Methodiker der AWMF oder des OL anwesend war, wurden diese nach den Regeln des nominalen Gruppenprozesses (siehe 5.6.2) diskutiert, falls nötig angepasst und schließlich innerhalb der AG als Vorlage für die Konsensuskonferenz verabschiedet.

Empfehlungen

Empfehlungen sind thematisch bezogene handlungsleitende Kernsätze der Leitlinie. Die Abstimmung des Empfehlungstextes und des dazugehörigen Empfehlungsgrades durch die Leitlinien-Gruppe erfolgte im Rahmen eines moderierten, formalen Konsensusverfahrens (Nominaler Gruppenprozess).

Expertenkonsens (EK)

Als EK werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine ausreichende Evidenz aus Studien, Leitlinien oder anderer aggregierter Literatur gefunden werden konnte. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können.

Schema der Empfehlungsgraduierung

In der LL wird zu allen Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in der LL drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 9), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Empfehlungen, welche nicht durch Leitlinienadaptation oder durch Primärrecherche generiert wurden, sind als Expertenkonsens (EK) ausgewiesen. Der Empfehlungsgrad ergibt sich lediglich anhand der Ausdrucksweise (soll/sollte/kann) und wird nicht explizit mit A/B/O gekennzeichnet.

Tabelle 9: verwendete Empfehlungsgrade

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

Statements

Als Statements werden Ausführungen oder Erläuterungen von Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden genauso wie Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Ergebnissen aus Studien, Leitlinien und anderer aggregierter Literatur oder auf Expertenmeinungen beruhen.

5.6.1. Festlegung des Empfehlungsgrades

Grundsätzlich erfolgte eine Anlehnung der evidenzbasierten Empfehlungen hinsichtlich ihres Empfehlungsgrades an die Stärke der verfügbaren Evidenz (siehe Abbildung 2), d.h. ein hoher Evidenzgrad (z.B. Metaanalysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs), d.h. eine hohen Sicherheit bzgl. der Ergebnisse soll in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“) führen.

Zusätzlich wurden weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrades berücksichtigt. Diese folgenden berücksichtigten Kriterien konnten zu einem Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen:

Konsistenz der Studienergebnisse

Bsp.: Die Effektschätzer der Studienergebnisse gehen in unterschiedliche Richtungen und zeigen keine einheitliche Tendenz.

Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken

Bsp.: Es liegen zwar Studien mit Ergebnissen in eine Richtung vor, jedoch wird die Bedeutung der gewählten Endpunkte und/oder Effektstärken als nicht relevant eingeschätzt.

Nutzen-Risiko-Verhältnis Bsp.: Dem nachgewiesenen Nutzen einer Intervention steht ein relevanter Schadensaspekt gegenüber, der gegen eine uneingeschränkte Empfehlung spricht.

Ethische Verpflichtungen

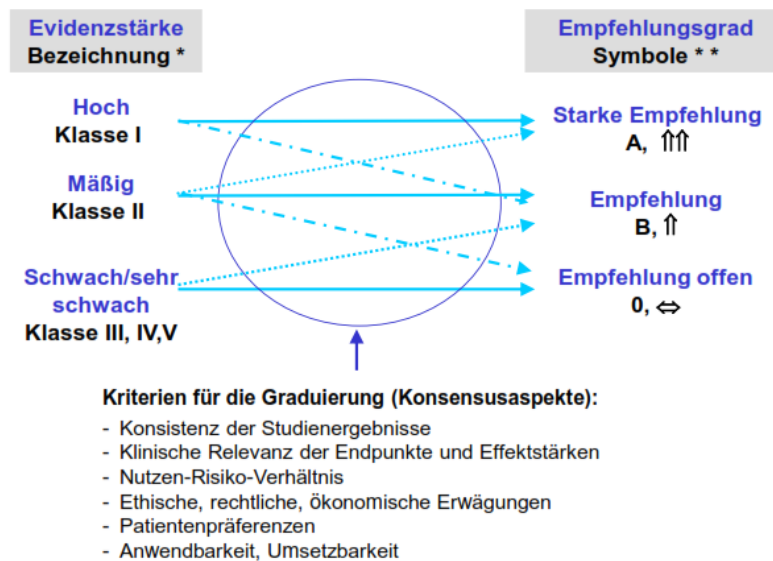
Bsp.: Downgrading: Aus ethischen Gründen kann eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen nicht uneingeschränkt angeboten werden. Upgrading: Starke Empfehlung auf Basis von z.B. Fall-Kontroll-Studien, da aus ethischen Gründen ein RCT nicht durchführbar ist.

Patientenpräferenzen

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen wird nicht stark empfohlen, da sie von den Patienten als belastend oder nicht praktikabel abgelehnt wird.

Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenen positiven Effekten kann nicht empfohlen werden, weil sie im regionalen Versorgungssystem aus strukturellen Gründen nicht angeboten werden kann.



*: blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten ‚body of evidence‘, schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford;
 **: Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung: „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“; Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“ / „kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen; Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“).

Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk [29]

Abbildung 2: Schema zur Darstellung der kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades.

In der Langfassung dieser LL sind die wesentlichsten Aussagen in gesonderten Kästen unter Angaben der zugrundeliegenden Evidenz, der jeweiligen Evidenzklasse, des Empfehlungsgrades und der Konsensstärke dargestellt.

Die Kernaussagen sind entweder als handlungsleitende Empfehlungen oder Statements formuliert. Als Statements werden Beleuchtungen oder Erläuterungen von spezifischen Gegebenheiten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet.

5.6.2. Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz

Die Verabschiedung von Empfehlungen und Statements sowie die Festlegung der Empfehlungsgrade erfolgten bei der Aktualisierung der LL im Rahmen von zwei Konsensuskonferenzen mittels formaler Konsensusfindung. Im Vorfeld der Konferenzen wurden die Statements und Empfehlungen online vorabgestimmt. Dabei durften sowohl die Mandatsträger als auch Experten und Mitglieder der Steuergruppe teilnehmen. Sofern eine Empfehlung/ein Statement in der Online-Vorabstimmung eine Mehrheit von mindestens 95% bei den 1. Mandatsträgern erhielt sowie keine wesentlichen Kommentare der anderen Abstimmenden aufwies, wurden diese in den Konsensuskonferenzen en bloc abgestimmt.

Bei den zwei Konsensuskonferenzen war das Plenum voll beschlußfähig, da mindestens 75% der insgesamt 33 stimmberechtigten Mandatsträger anwesend waren:

- 1. Konsensuskonferenz am 2. & 3. Dezember 2016:
 - Tag 1: 26 stimmberechtigte Mandatsträger
 - Tag 2: 27 stimmberechtigte Mandatsträger
- 2. Konsensuskonferenz am 25. März 2017
 - 32 stimmberechtigte Mandatsträger

Die Abstimmung der erarbeiteten Statements und Empfehlungen erfolgte im Plenum in Form eines nominalen Gruppenprozesses [30]:

- Vorstellung der zu konsentierten Empfehlungen/Statements
- Gelegenheit zu Rückfragen, zur Klärung der Evidenzgrundlage durch das Plenum
- Sammlung aller und Zusammenfassung ähnlicher Kommentare durch den Moderator
- Vorabstimmung über Kommentare und Priorisierung
- Diskussion der einzelnen Punkte und ggf. Überarbeitung des Entwurfs
- endgültige Abstimmung über die Empfehlung und jede Alternative
- Wiederholung der Schritte für jede Empfehlung

Für das Abstimmungsverfahren wurde ein TED-System eingesetzt, um die Voten der einzelnen stimmberechtigten Teilnehmer zu schützen (Anonymisierung). Mit dem System konnten zudem einzelne Personen, bei welchen ein moderater Col für bestimmte Fragestellungen ermittelt wurde, von der Abstimmung ausgeschlossen werden.

Bei der ersten Konsensuskonferenz erfolgte die Abstimmung unter Moderation der erfahrenen Methodiker Frau Prof. Ina Kopp (AWMF) (Tag 1), Frau Dr. Monika Nothacker (AWMF) (Tag 2) und Dr. Markus Follmann (OL, DKG) (Tag 1 und 2). Bei der zweiten Konsensuskonferenz moderierten Frau Dr. Monika Nothacker (AWMF) und Dr. Markus Follmann (OL, DKG).

Tabelle 10: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	≤50% der Stimmberechtigten

6. Ableitung der Qualitätsindikatoren

6.1. Zusammenfassung der Recherche

In den nachfolgend aufgeführten nationalen/internationalen QI werden u.a. als weitere, neue Themenkomplexe angesprochen:

Screening

- National Quality Measures Clearinghouse
#National [Quality Measures Clearinghouse](#)
- Canadian Institute for Health Information
#CIHI (Canadian Institute for Health Information)
- Cancer Quality Council of Ontario
#CQCO (Cancer Quality Council of Ontario) Cancer System Quality Index
- National Health Services Indicators for Quality Improvement
#NHS (National Health Services) Indicators for Quality Improvement
- National Quality Forum Performance Measures
#NQF (National Quality Forum) Performance Measures

Erfassung Familienanamnese u genetische Beratung

- American Society of Clinical Oncology
#ASCO (American Society of Clinical Oncology)

HER2-Positivitätsrate

- IQTIG: Angemessene Rate an HER2 positiven Befunden bei invasivem Mammakarzinom [#IQTIG](#)
- IQTIG: Verhältnis der beobachteten zur erwarteten Rate (O / E) an HER2-positiven Befunden [#IQTIG](#)
- National Quality Measures Clearinghouse
#National Quality Measures Clearinghouse
- American Society of Clinical Oncology
#ASCO (American Society of Clinical Oncology)
- ISD Scotland Health Indicators
#ISD Scotland Health Indicators
- NQF Performance Measures
#NQF (National Quality Forum) Performance Measures

R0-Resektion im Ersteingriff:

- National Quality Measures Clearinghouse: Breast cancer: the proportion of patients (invasive cancer only) who received a single (breast) operation for the primary tumour (excluding reconstruction). [#National Quality Measures Clearinghouse](#)
- **IQTIG: 60659: Nachresektionsrate.** Möglichst häufig Erreichen des R0-Status beim Ersteingriff [#IQTIG](#)

Zeitlicher Abstand von unter 7 Tagen zwischen Diagnose und Operation (IQTIG)

- **IQTIG: [#IQTIG](#)**

Verlaufsdaten: DFS, OAS etc

- National Health Services Indicators for Quality Improvement
NHS (National Health Services) Indicators for Quality Improvement

Vollständigkeit Pathologiebericht

- NQF Performance Measures
#NQF (National Quality Forum) Performance Measures

6.2. Rechercheauftrag

Die Recherche wurde vom OL-Office (Thomas Langer) sowie aus dem Bereich Zertifizierung (Katharina Klein) zwischen dem 08.06.2017 und 20.06.2017 durchgeführt.

Als Recherchevokabular wurden folgende Begriffe verwendet:

Population:

Breast cancer, breast carcinoma, breast neoplasm, metastatic breast carcinoma, postmenopausal metastatic breast cancer, metastatic breast cancer, post-menopausal breast cancer, hormone receptor positive breast cancer, early-stage breast cancer, endocrine sensitive breast cancer, early breast cancer

Intervention:

quality/health/performance und indicator(s)/measure(s) Qualitätsindikator; Qualitätsindikatoren

Weitere Einschränkungen bezüglich spezifischer Subgruppen innerhalb der Zielpopulation erfolgten nicht.

Die Suche wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

Literaturdatenbanken: Medline über <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> & Cochrane über <http://www.cochranelibrary.com/>

Webseiten von nationalen Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren

Webseiten von internationaler Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren

Recherchestrategie und -vokabular richten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle, wurden entsprechend modifiziert und unter 2 Recherchestrategien dargelegt.

6.3. Recherchestrategien

6.4. Bibliographische Datenbanken

6.4.1. PubMed (12.06.2017)

Search	Query	Items found
#5	Search ((#1) OR #2) AND #3 Filters: Publication date from 2010/01/01	362
#4	Search ((#1) OR #2) AND #3	624
#3	Search (quality indicator*[tw] or performance indicator*[tw] or health indicator*[tw] or quality measure*[tw] or performance measure*[tw] or health measure*[tw]))	39033
#2	Search "breast cancer*[tw] OR "breast carcinoma*[tw] OR "metastatic breast carcinoma*[tw] OR "metastatic breast cancer*[tw] OR "hormone receptor positive breast Cancer*[tw] OR "endocrine sensitive breast cancer*[tw] OR "postmenopausal metastatic breast cancer*[tw] OR " post-menopausal breast cancer*[tw] OR "early-stage breast cancer*[tw] OR "advanced breast cancer*[tw]	232722
#1	Search "breast neoplasms"[MeSH Terms]	250460

Anzahl der Treffer nach Titel- und Abstractsichtung: 102

6.4.2. Cochrane (12.06.2017)

Search	Query	Items found
#1	(breast cancer or "breast carcinoma" or "metastatic breast carcinoma" or "metastatic breast cancer" or "hormone receptor positive breast Cancer" or "endocrine sensitive breast cancer" or "postmenopausal metastatic breast cancer" or " post-menopausal breast cancer" or "early-stage breast cancer" or "advanced breast cancer"):ti (Word variations have been searched)	17757
#2	indicator or indicators or measure or measures:ti (Word variations have been searched)	7919
#3	quality or performance or health:ti (Word variations have been searched)	46375
#4	#2 and #3	1045
#5	#4 and #1 Publication Year from 2010	4

Anzahl der Treffer nach Titel- und Abstractsichtung: 0

Search	Query	Items found
#1	indicator or indicators or measure or measures:ti (Word variations have been searched)	7919
#2	quality or performance or health:ti (Word variations have been searched)	46375
#3	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	10182
#4	#1 and #2	1045
#5	#3 and #4 Publication Year from 2010	3

Anzahl der Treffer nach Titel- und Abstractsichtung:0

6.5. Nationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme

Institution	Quelle	Treffer
AQUA-Institut	Internetseite zur Sektorenübergreifenden Qualitätssicherung über http://www.sgg.de/ergebnisse/leistungsbereiche/index.html	10
	QISA – Qualitätsindikatorensystem für die ambulante http://www.aok-gesundheitspartner.de/bund/qisa/themen/index.html	0
GKV-Spitzenverband	Qualitätsindikatoren-Thesaurus über http://quinth.gkv-spitzenverband.de/content/suche.php ; in Entwicklung oder Entwicklung abgeschlossen	0
GKV-Spitzenverband	Qualitätssicherung Medizinische Rehabilitation über http://www.qs-reha.de/indikationen/indikationen.jsp	0
IQTiG	Suchfunktion auf https://iqtig.org	10
KBV	AQUIK Ambulante Qualitätsindikatoren und Kennzahlen über http://www.kbv.de/23546.html	0

6.6. Internationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme

Institution	Quelle	Treffer
AHRQ (Agency for Health Research and Quality) Quality Indicators	über http://www.qualityindicators.ahrq.gov/	0
AHRQ (Agency for Health Research and Quality) National Quality Measures Clearinghouse	http://www.qualitymeasures.ahrq.gov/	23
AMA (American Medical Association)	Über https://www.thepcpi.org/	1
ASCO (American Society of Clinical Oncology) Quality Oncology Practice Initiative	http://qopi.asco.org/index.html QOPI® Measures & Reporting Pathways - Spring 2017	30
CIHI (Canadian Institute for Health Information) Health Indicators	http://www.cihiconferences.ca/indicators/2012/definitions12_e.html	1
CQCO (Cancer Quality Council of Ontario) Cancer System Quality Index – set of indicators	http://www.csqi.on.ca/all_indicators/#.Ulj9iW25OH4	4

Institution	Quelle	Treffer
ISD Scotland Health Indicators	http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer/	12
JCAHO (Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations)	http://www.jointcommission.org/accountability_measures.aspx	0
NHS (National Health Services) Indicators for Quality Improvement	http://content.digital.nhs.uk/home https://indicators.hscic.gov.uk/webview/ Compendium of population health indicators	28
NQF (National Quality Forum) Performance Measures	http://www.qualityforum.org/QPS/	14
OECD Health Care Quality Indicators	http://www.oecd.org/health/healthpoliciesanddata/healthcarequalityindicators.htm	0
RAND Corporation Quality of Care Assessment Tools (QA Tools)	http://www.rand.org/health/surveys_tools/qatools.html	0
Oncoline (Niederlande)	http://oncoline.nl/index.php	0
KCE (Belgien)	https://kce.fgov.be/	0

6.7. Rechercheergebnisse

6.8. Nationale Qualitätsindikatoren

6.8.1. AQUA-Institut

Siehe Kapitel 0

6.8.2. IQTIG

Mammachirurgie Indikatoren 2016

<https://iqtig.org/ergebnisse/qs-verfahren/18n1/>

Indikator	Starke Empfehlung im update der S3-LL
<p>51846: Prätherapeutische histologische Diagnosesicherung</p> <p>Möglichst viele Patientinnen mit prätherapeutischer histologischer Sicherung durch Stanz- oder Vakuumbiopsie bei Primärerkrankung invasives Mammakarzinom oder DCIS und Ersteingriff</p> <p>Zähler</p> <p>Patientinnen mit prätherapeutischer histologischer Diagnosesicherung durch Stanz- oder Vakuumbiopsie</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patientinnen mit Ersteingriff bei Primärerkrankung und Histologie „invasives Mammakarzinom (Primärtumor)“ oder „DCIS“</p>	Bestehender QI
<p>HER2-Positivitätsrate</p> <p>Angemessene Rate an HER2 positiven Befunden bei invasivem Mammakarzinom</p> <p>52268: HER2-Positivitätsrate</p> <p>Zähler</p> <p>Patientinnen mit positivem HER2-Status</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patientinnen mit Primärerkrankung und Histologie „Invasives Mammakarzinom (Primärtumor)“ und abgeschlossener operativer Therapie und bekannten HER2-Status</p> <p>52273: Verhältnis der beobachteten zur erwarteten Rate (O / E) an HER2-positiven Befunden</p> <p>Zähler</p> <p>Patientinnen mit positivem HER2-Status</p> <p>Nenner</p>	(Ja)

Indikator	Starke Empfehlung im update der S3-LL
<p>Alle Patientinnen mit Primärerkrankung und Histologie „invasives Mammakarzinom (Primärtumor)“ und abgeschlossener operativer Therapie und bekanntem HER2-Status</p>	
<p>Intraoperative Präparatradiografie oder intraoperative Präparatsonografie bei Drahtmarkierung</p> <p>Möglichst viele Eingriffe mit intraoperativer Präparatradiografie oder intraoperativer Präparatsonografie nach präoperativer Drahtmarkierung durch Mammografie oder nach präoperativer Drahtmarkierung durch Sonografie</p> <p>52330: Intraoperative Präparatradiografie oder intraoperative Präparatsonografie bei mammografischer Drahtmarkierung</p> <p>Zähler</p> <p>Operationen mit intraoperativer Präparatradiografie oder intraoperativer Präparatsonografie</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Operationen mit präoperativer Drahtmarkierung gesteuert durch Mammografie</p> <p>52279: Intraoperative Präparatradiografie oder intraoperative Präparatsonografie bei sonografischer Drahtmarkierung</p> <p>Zähler</p> <p>Operationen mit intraoperativer Präparatradiografie oder intraoperativer Präparatsonografie</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Operationen mit präoperativer Drahtmarkierung gesteuert durch Sonografie</p>	Bestehender QI
<p>2163: Primäre Axilladisektion bei DCIS</p> <p>Möglichst wenige Patientinnen mit primärer Axilladisektion bei DCIS</p> <p>Zähler</p> <p>Patientinnen mit primärer Axilladisektion</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patientinnen mit Histologie „DCIS“ und abgeschlossener operativer Therapie bei Primärerkrankung und ohne präoperative tumorspezifische Therapie unter Ausschluss von Patientinnen mit präoperativer Histologie „invasives Mammakarzinom“</p>	Ja. Siehe Liste bestehende QI´s

Indikator	Starke Empfehlung im update der S3-LL
<p>50719: Lymphknotenentnahme bei DCIS und brusterhaltender Therapie</p> <p>Möglichst wenige Patientinnen mit axillärer Lymphknotenentnahme bei DCIS und brusterhaltender Therapie</p> <p>Zähler</p> <p>Patientinnen mit axillärer Lymphknotenentnahme</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patientinnen mit Histologie „DCIS“ und abgeschlossener operativer Therapie bei Primärerkrankung, brusterhaltender Therapie und ohne präoperative tumorspezifische Therapie unter Ausschluss von Patientinnen mit präoperativer Histologie „invasives Mammakarzinom“</p>	Bestehender QI (siehe Liste)
<p>51847: Indikation zur Sentinel-Lymphknoten-Biopsie</p> <p>Möglichst viele Patientinnen mit Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) und ohne Axilladissektion bei lymphknotennegativem (pN0) invasivem Mammakarzinom</p> <p>Zähler</p> <p>Patientinnen mit Sentinel-Lymphknoten-Biopsie und ohne Axilladissektion</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patientinnen mit Primärerkrankung invasives Mammakarzinom, negativem pN-Staging, abgeschlossener operativer Therapie und ohne präoperative tumorspezifische Therapie</p>	Bestehender QI (siehe Liste)
<p>51370: Zeitlicher Abstand von unter 7 Tagen zwischen Diagnose und Operation</p> <p>Möglichst viele Patientinnen mit angemessenem zeitlichen Abstand zwischen prätherapeutischer histologischer Diagnose und Operationsdatum bei Ersteingriff</p> <p>Zähler</p> <p>Patientinnen mit einem zeitlichen Abstand von unter 7 Tagen zwischen Diagnose und Operation</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patientinnen mit Ersteingriff und maligner Neoplasie (einschließlich DCIS) als Primärerkrankung und mit prätherapeutischer histologischer Diagnosesicherung und ohne präoperative tumorspezifische Therapie</p>	Nein

Indikator	Starke Empfehlung im update der S3-LL
<p>60659: Nachresektionsrate</p> <p>Möglichst häufig Erreichen des R0-Status beim Ersteingriff</p> <p>Zähler</p> <p>Anzahl der Patientinnen mit Nachresektion pro Brust ≥ 1</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patientinnen mit Primärerkrankung mit invasivem Mammakarzinom (fn_invasivesMammaCa) oder DCIS, abgeschlossener primär-operativer Therapie und R0-Resektion</p>	Nein

6.9. Internationale Qualitätsindikatoren

6.9.1. National Quality Measures Clearinghouse

<https://www.qualitymeasures.ahrq.gov/search?q=quality+measures+breast+cancer>

Indikator	Starke Empfehlung im update der S3-LL
Breast cancer: the proportion of patients with invasive breast cancer not greater than 3 cm (total size, including DCIS component) who underwent BCT. NQMC:007409, European Society of Breast Cancer Specialists	Ja.
Breast cancer: the proportion of patients with invasive breast cancer (M0) who received post-operative radiotherapy after surgical resection of the primary tumour and appropriate axillary staging/surgery in the framework of BCT. NQMC:007408, European Society of Breast Cancer Specialists	Siehe bestehende QI
Breast cancer: the proportion of patients with invasive breast cancer with pN0 who do not undergo axillary clearance. NQMC:007410, European Society of Breast Cancer Specialists	Siehe bestehende QI
Breast cancer: the proportion of patients (invasive cancer only) who received a single (breast) operation for the primary tumour (excluding reconstruction). NQMC:007405, European Society of Breast Cancer Specialists	Nein
Breast cancer screening: percentage of women 50 to 74 years of age who had a mammogram to screen for breast cancer. NQMC:010929, National Committee for Quality Assurance	Auswertung Mx-Screening bei Koop.gemeinschaft.
Breast cancer: the proportion of non-invasive cancer cases for which the following prognostic/predictive parameters have been recorded: dominant histologic pattern; size in mm (best pathology or radiology estimate if 2 stage pathology); grading (according to EU Guidelines); and distance to nearest radial margin. NQMC:007404, European Society of Breast Cancer Specialists	Ja
Breast cancer: the proportion of invasive cancer cases with primary surgery, for which the following prognostic/predictive parameters have been recorded: histological type; grading (according to EU guidelines); ER & PgR; HER 2; pathological stage (T and N); size in mm for the invasive component; peritumoral vascular invasion; and distance to nearest radial margin.	Ja

Indikator	Starke Empfehlung im update der S3-LL
NQMC:007403, European Society of Breast Cancer Specialists	
Breast cancer: the proportion of patients with invasive cancer and axillary clearance performed who had at least 10 lymph nodes examined. NQMC:007407, European Society of Breast Cancer Specialists	Nein
Breast cancer: the proportion of patients with endocrine sensitive invasive carcinoma who received hormonotherapy. NQMC:007413, European Society of Breast Cancer Specialists	Ja. Siehe bestehende QI
Breast cancer: proportion of patients with malignant diagnoses in the definitive pathology report. NQMC:007401, European Society of Breast Cancer Specialists	Nien
Breast cancer: the proportion of patients with ER- (T > 1 cm or Node+) invasive carcinoma who received adjuvant chemotherapy. NQMC:007414, European Society of Breast Cancer Specialists	Ja. Siehe bestehende QI
Breast cancer: the proportion of patients with N+ or N- T > 1 cm HER2+ (IHC 3+ or FISH+) invasive carcinoma treated with chemotherapy and who had adjuvant trastuzumab. NQMC:007415, European Society of Breast Cancer Specialists	Ja. Siehe bestehende QI
Breast cancer: the proportion of patients with DCIS who do not undergo axillary clearance. NQMC:007411, European Society of Breast Cancer Specialists	Ja. Siehe bestehende QI
Breast cancer: the proportion of patients (DCIS only) who received just one operation (excluding reconstruction). NQMC:007406, European Society of Breast Cancer Specialists	Nein
Oncology: percentage of female patients aged 18 years and older with Stage IC through IIIC, estrogen receptor (ER) or progesterone receptor (PR) positive breast cancer who were prescribed tamoxifen or aromatase inhibitor (AI) during the 12 month reporting period. NQMC:010472, American Society for Radiation Oncology; American Society of Clinical Oncology; Physician Consortium for Performance Improvement®	Ja. Siehe bestehende QI
Preventive services for adults: percentage of female patients ages 50 to 74 years who have screening for breast cancer every two years. NQMC:009973, Institute for Clinical Systems Improvement	Auswertung Mx-Screening bei Koop.gemeinschaft.

Indikator	Starke Empfehlung im update der S3-LL
<p>Oncology: percentage of patients, regardless of age, with a diagnosis of breast, rectal, pancreatic or lung cancer receiving 3D conformal radiation therapy who had documentation in medical record that radiation dose limits to normal tissues were established prior to the initiation of a course of 3D conformal radiation for a minimum of two tissues.</p> <p>NQMC:010736, American Society for Radiation Oncology</p>	Nein
<p>Imaging efficiency: percentage of patients with mammography screening studies that are followed by a diagnostic mammography, ultrasound or MRI of the breast in an outpatient or office setting within 45 days.</p> <p>NQMC:011009, Centers for Medicare & Medicaid Services</p>	Auswertung Mx-Screening bei Koop.gemeinschaft.
<p>Cancer screening: percentage of women aged 51 to 74 years who have had at least one mammogram performed during the measurement year or the year prior to the measurement year.</p> <p>NQMC:010671, The Israel National Program for Quality Indicators in Community Healthcare</p>	Auswertung Mx-Screening bei Koop.gemeinschaft.
<p>Diagnostic imaging: fraction of all screening mammograms that are interpreted as positive (abnormal) and have a tissue diagnosis of cancer within 12 months.</p> <p>NQMC:010224, American College of Radiology</p>	Auswertung Mx-Screening bei Koop.gemeinschaft.
<p>Diagnostic imaging: fraction of all screening mammograms that are interpreted as positive (abnormal) and have a tissue diagnosis of invasive cancer within 12 months.</p> <p>NQMC:010225, American College of Radiology</p>	Auswertung Mx-Screening bei Koop.gemeinschaft.
<p>Diagnostic imaging: percentage of patients undergoing a screening mammogram whose information is entered into a reminder system with a target due date for the next mammogram.</p> <p>NQMC:010203, American College of Radiology; National Committee for Quality Assurance; Physician Consortium for Performance Improvement®</p>	Auswertung Mx-Screening bei Koop.gemeinschaft.
<p>Diagnostic imaging: percentage of screening mammograms interpreted as positive (abnormal).</p> <p>NQMC:010226, American College of Radiology</p>	Auswertung Mx-Screening bei Koop.gemeinschaft.

6.9.2. AMA (American Medical Association)

Indikator	Starke Empfehlung im update der S3-LL
Measure #2: Hormonal Therapy for Stage IC-IIIC Estrogen Receptor/Progesterone Receptor (ER/PR) Positive Breast Cancer https://www.thepcpi.org/pcpi/media/PCPI-Maintained-Measures/Oncology-Measurement-Set-2015.pdf	Ja. Siehe bestehende QI

6.9.3. ASCO (American Society of Clinical Oncology)

<http://www.institutequality.org/sites/institutequality.org/files/QOPI%20Spring%202017%20Measures%20and%20Reporting%20Pathways%20-%20Public%20Website.pdf>

Indikator	Starke Empfehlung im update der S3-LL
BR49: Complete family history documented for patients with invasive breast cancer (defect-free measure, EOL49a - EOL49c)	Nein. "Sollte"-Empfehlung
BR49a: Presence or absence of cancer in first-degree blood relatives documented	
BR49b: Presence or absence of cancer in second-degree blood relatives documented	
BR49c: Age at diagnosis documented for each blood relative noted with cancer	
BR50: Percentage of patients with invasive breast cancer with positive family history of breast cancer (Test Measure)	
BR50a: Percentage of patients with invasive breast cancer tested or referred for genetic testing (Test Measure)	
BR51: Genetic testing addressed appropriately for patients with invasive breast cancer (defect-free measure, CORE51a-CORE51c (Test Measure)	
BR51a: Genetic counseling, referral for counseling, or genetic testing for patients with invasive breast cancer with increased hereditary risk of breast cancer (Test Measure)	

Indikator	Starke Empfehlung im update der S3-LL
BR51b: Patient consent for genetic testing ordered by the practice for patients with invasive breast cancer (Test Measure)	
BR51c: Patient with invasive breast cancer counseled, or referred for counseling, to discuss results following genetic testing (Test Measure)	
BR52: Combination chemotherapy recommended within 4 months of diagnosis for women unter 70 with AJCC stage IA (T1c) and IB-III ER/PR negative breast cancer*	(Ja) siehe bestehende QI
BR52a: Complete staging for women with invasive breast cancer (Cancer stage, HER2, and ER/PR status)	
BR53: Combination chemotherapy received within 4 months of diagnosis by women unter 70 with AJCC stage IA (T1c) and IB-III ER/PR negative breast cancer*	(Ja) siehe bestehende QI
BR54: Test for Her-2/neu overexpression or gene amplification*	Ja
BR55: Trastuzumab recommended for patients with AJCC stage I (T1c) to III Her-2/neu positive breast cancer	Ja siehe bestehende QI
BR56: Trastuzumab received when Her-2/neu is negative or undocumented (lower Score - Better)	Nein
BR56a: Trastuzumab not received when Her-2/neu is negative or undocumented (inverse of 56)*	Nein
BR57: Trastuzumab received by patients with AJCC IA (T1c) and IB-III Her-2/neu positive breast cancer *	Ja siehe bestehende QI
BR58: Tamoxifen or AI recommended within AJCC stage IA (T1c) and IB-III ER or PR positive breast cancer	Ja siehe bestehende QI
BR59: Tamoxifen or AI received within 1 year of diagnosis by patients with AJCC stage IA (T1c) and IB-III ER or PR positive breast cancer*	Ja siehe bestehende QI
BR60: Tamoxifen or AI received when ER/PR status is negative or undocumented (Lower Score - Better)	Nein

Indikator	Starke Empfehlung im update der S3-LL
BR61: IV bisphosphonates or denosumab administered for breast cancer bone metastases	Sollte-Empfehlung
BR62: Renal function assessed prior to the first administration of IV bisphosphonates or denosumab	Nein
BR62a1: PET, CT, or radionuclide bone scan ordered by practice within 60 days after diagnosis to stage I, IIA, or IIB breast cancer (Lower Score – Better) (Top 5 Measure)	(Nein) 6.40. Eine intensivierete apparative und labortechnische Diagnostik mit Röntgen-Thorax, Knochenszintigrafie, CT, PET oder MRT sowie Blutbildbestimmung, Serum-Biochemie oder Tumormarkerbestimmung gehören zur Metastasendiagnostik, nicht zur Standard-Langzeitbetreuung und sind nur bei klinischen Auffälligkeiten indiziert.
BR62a2: PET, CT, or radionuclide bone scan ordered outside of practice within 60 days after diagnosis to stage I, IIA or IIB breast cancer (Lower Score – Better) (Top 5 Measure)	
BR62b1: PET, CT, or radionuclide bone scan ordered by practice between day 61 and day 365 after diagnosis of breast cancer in patients who received treatment with curative intent (Lower Score – Better) (Top5)	
BR62b2: PET, CT, or radionucleotide bone scan ordered outside of practice between day 61 and day 365 after diagnosis of breast cancer in patients who received treatment with curative intent (Lower Score – Better) (Top 5 Measure)	
BR62c1: Serum tumor marker surveillance ordered by practice between 30 days and 365 days after diagnosis of breast cancer in patients who received treatment with curative intent for breast cancer (Lower Score – Better) (Top5 Measure)	(Nein) 6.40. Eine intensivierete apparative und labortechnische Diagnostik mit Röntgen-Thorax, Knochenszintigrafie, CT, PET oder MRT sowie Blutbildbestimmung, Serum-Biochemie oder Tumormarkerbestimmung gehören zur Metastasendiagnostik, nicht zur Standard-Langzeitbetreuung und sind nur bei klinischen Auffälligkeiten indiziert.
BR62c2: Serum tumor marker surveillance ordered outside of practice between 30 days and 365 days after diagnosis of breast cancer in patients who received treatment with curative intent for breast cancer (Lower Score – Better) (Top 5 Test Measure)	
BR62d: GCSF administered to patients who received chemotherapy for metastatic breast cancer (Lower Score – Better) (Top 5 Test Measure)	Viele (in der LL Supportiv Therapie)

6.9.4. CIHI (Canadian Institute for Health Information)

<http://www.statcan.gc.ca/pub/82-221-x/2012002/def/def3-eng.htm#aces3sm>

Indikator	Starke Empfehlung im update der S3-LL
<p>1. Mammography</p> <p>2. Note: this indicator was changed in June 2009 to include all reasons for mammography because the questionnaire does not allow a specific reason to be associated with the most recent mammogram. Most reasons provided in the response categories however are associated with screening</p> <p>3. Definition: Women aged 50 to 69 who reported when they had their last mammogram within the last 2 years for routine screening or other reasons.</p> <p>4. Screening mammography is an important strategy for early detection of breast cancer.</p>	

6.9.5. CQCO (Cancer Quality Council of Ontario) Cancer System Quality Index

Indikator	Starke Empfehlung im update der S3-LL
<p>Breast Cancer Screening Quality and Efficiency</p> <p>Percentage of women with an abnormal OBSP screening mammogram result, 50-74 years old, who were diagnosed with breast cancer (DCIS or invasive)</p> <p><u>Calculations for the indicator</u></p> <p>(Total number of screen-eligible women, 50-74 years old, who had an abnormal OBSP screening mammogram result, who were diagnosed with a screen-detected breast cancer (DCIS or invasive/ Total number of screen-eligible women, 50-74 years old, who had an abnormal OBSP screening mammogram) x 100= Abnormal follow-up</p> <p>http://www.csqi.on.ca/by_patient_journey/screening/breast_screening_quality_and_efficiency/technical_info/</p>	<p>Auswertung Mx-Screening bei Koop.gemeinschaft.</p>
<p>Breast Cancer Screening Participation</p> <p>Age-adjusted percentage of Ontario screen-eligible women, 50-74 years old, who completed at least one mammogram within a 30-month period</p>	<p>Auswertung Mx-Screening bei Koop.gemeinschaft.</p>

Indikator	Starke Empfehlung im update der S3-LL
<p><u>Calculations for the indicator</u></p> <p>(Total number of Ontario screen-eligible women, 50-74 years old, who have completed at least one mammogram in a given 30-month period/ Total number of Ontario screen-eligible women, 50-74 years old in the reporting period) x 100 = Mammogram participation</p> <p>http://www.csqi.on.ca/by_patient_journey/screening/breast_screening_participation/technical_info/</p>	
<p>Breast Cancer Screening Follow-Up</p> <p>Percentage of Ontario screen-eligible women with an abnormal OBSP screening mammogram result, 50-74 years old, who were diagnosed (benign or cancer) within the recommended time interval:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤5 weeks without tissue biopsy, OR • ≤7 weeks with tissue biopsy <p><u>Calculations for the Indicator</u></p> <p>(Total number of screen-eligible women with an abnormal OBSP screening mammogram result, 50-74 years old, who were diagnosed within the recommended time interval/ Total number of screen-eligible women, 50-74 years old, with an abnormal OBSP screening mammogram result) x 100 = Abnormal follow-up</p> <p>http://www.csqi.on.ca/by_patient_journey/screening/breast_screening_follow_up/technical_info/</p>	<p>Auswertung Mx-Screening bei Koop.gemeinschaft.</p>
<p>Survivorship Care</p> <p>Percentage of patients with mammogram tests in the first (13–24 months from diagnosis), second (25–36 months from diagnosis) and third (37–48 months from diagnosis) follow-up years, for breast cancer patients diagnosed in 2011, by regional cancer centre of referral or consult.</p> <p><u>Calculations for the Indicator</u></p> <p>[(# of breast cancer patients referred or treated at an RCC that have mammogram tests 13 to 24 months from diagnosis)/(# of breast cancer patients diagnosed in 2011 that were referred or treated at an RCC)]x100 = mammogramutilization in 1st follow up year (%)</p> <p>[(# of breast cancer patients referred or treated at an RCC that have mammogram tests 25 to 36 months</p>	<p>6.37. a.) Die bildgebende Diagnostik zur Detektion von lokal- und lokoregionären Rezidiven und kontralateralen Karzinomen sollte die jährliche Mammographie und qualitätsgesicherte Sonographie umfassen.</p>

Indikator	Starke Empfehlung im update der S3-LL
<p>from diagnosis)/(# of breast cancer patients diagnosed in 2011 that were referred or treated at an RCC)]x100 = mammogramutilization in 2nd follow up year (%)</p> <p>[(# of breast cancer patients referred or treated at an RCC that have mammogram tests 37 to 48 months from diagnos)/(# of breast cancer patients diagnosed in 2011 that were referred or treated at an RCC)]x100 = mammogramutilization in 3rd follow up year (%)</p> <p>http://www.csqi.on.ca/by_patient_journey/recovery/survivorship_care/technical_info/</p>	

6.9.6. ISD Scotland Health Indicators

<https://www.isdscotland.org/Health-Topics/Quality-Indicators/Publications/2014-04-29/2014-04-29-BreastQPI-Report.pdf>

Indikator	Starke Empfehlung im update der S3-LL
<p>QPI1: Non Operative Diagnosis: Patients with breast cancer should have a non-operative histological diagnosis.</p> <p>Diagnosis of patients non operatively allows them, where possible, to have only one definitive procedure. However, it may not always be technically possible to undertake a biopsy and patient choice may also be a factor.</p> <p>Numerator: Number of patients with a non-operative diagnosis of breast cancer (core biopsy / large volume biopsy).</p> <p>Denominator: All patients with invasive or in-situ breast cancer.</p>	Bestehender QI
<p>QPI2: Pre-Operative Assessment of Axilla(i): patients with breast cancer should have pre-operative ultrasound assessment of the axilla.</p> <p>A pre-operative diagnosis of nodal disease enables definitive treatment of axilla at the time of initial breast surgery. However, some patients may refuse investigation and/or treatment.</p> <p>Numerator: Number of patients with invasive breast cancer who undergo assessment of the axilla by ultrasound before surgery.</p> <p>Denominator: All patients with invasive breast cancer undergoing surgery.</p>	4.3 b.) Das Ziel einer standardisiert durchgeführten Mammasonographie ist die systematische und reproduzierbare Durchuntersuchung der Brustdrüse und der Axilla. Die Befunde sollen reproduzierbar dokumentiert werden.

Indikator	Starke Empfehlung im update der S3-LL
<p>QPI2: Pre-Operative Assessment of Axilla(ii): patients with breast cancer whose pre-operative ultrasound assessment of the axilla found suspicious morphology should undergo FNA/core biopsy.</p> <p>Patients with invasive breast cancer should undergo pre-treatment ultrasound assessment of the axilla and if morphologically suspicious nodes are identified these should be sampled using FNA or core biopsy. However, FNA/core biopsy of the axilla is not always technically possible.</p> <p>Numerator: Number of patients with invasive breast cancer with suspicious morphology on ultrasound who undergo an FNA/core biopsy.</p> <p>Denominator: All patients with invasive breast cancer undergoing surgery with suspicious morphology reported on ultrasound.</p>	
<p>QPI3: Conservation rate: patients with small breast cancers should undergo breast conservation whenever appropriate.</p> <p>Breast conservation is appropriate for small breast cancers; randomised trials have shown no difference in survival for tumours treated by conservation surgery followed by radiotherapy to mastectomy.</p> <p>Breast conservation may not be appropriate for all patients for a variety of reasons including patient choice and genetic risk.</p> <p>Numerator: Number of surgically treated patients with breast cancer less than 20mm whole tumour size on histology (invasive plus in situ disease) treated by breast conservation surgery.</p> <p>Denominator: All surgically treated patients with breast cancer less than 20mm whole tumour size on histology (invasive plus in situ disease).</p>	<p>4.20 b.) Es sollen alle entsprechende 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.</p>
<p>QPI4: Surgical margins: Breast cancers which are surgically treated should be adequately excised.</p> <p>There is an increased risk of local recurrence if radial surgical excision margins are less than 1mm after breast cancer surgery.</p> <p>Numerator: Number of patients with breast cancer (invasive or ductal carcinoma in situ) having breast conservation surgery with final radial (i.e. superior, inferior, medial or</p>	<p>4.20 a.) 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.</p>

Indikator	Starke Empfehlung im update der S3-LL
<p>lateral) excision margins less than 1mm (on pathology report).</p> <p>Denominator: All patients with breast (invasive or ductal carcinoma in situ) cancer having breast conservation surgery.</p>	
<p>QPI5: Immediate Reconstruction Rate: Patients undergoing mastectomy for breast cancer should have access to immediate breast reconstruction.</p> <p>Evidence suggests that breast reconstruction is not associated with an increase in the rate of local recurrence, nor does it affect the ability to detect recurrence and it can yield psychological benefit. Access to immediate breast reconstruction is difficult to measure so uptake is used as a proxy. Patient choice is a key factor in the number who undergo immediate breast reconstruction. Age and co-morbidity factors (associated with deprivation category) should be taken into account when reviewing data for this QPI.</p> <p>Numerator: Number of patients with breast cancer undergoing immediate breast reconstruction at the time of mastectomy.</p> <p>Denominator: All patients with breast cancer undergoing mastectomy.</p>	<p>4.20 b.) Es sollen alle entsprechende 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.</p>
<p>QPI6: Negative Axillary Clearance Rate: Over treatment of the axilla should be minimised.</p> <p>Surgical axillary clearance is associated with increased arm morbidity compared with other surgical staging procedures and should therefore not be utilised unless there is evidence of nodal metastatic disease.</p> <p>Numerator: Number of patients with breast cancer undergoing surgical axillary clearance found to have no nodal metastasis (including nodes taken at any previous sampling procedure).</p> <p>Denominator: All patients with breast cancer undergoing surgical axillary clearance.</p>	<p>Siehe bestehende QI</p>
<p>QPI7: Minimising Hospital Stay – “23 Hour” Surgery: Patients should have the opportunity for a maximum of 1 overnight stay following surgery wherever appropriate.</p> <p>It is safe to perform wide excision and axillary staging as a short stay procedure in the majority of patients & clinical quality has been shown to be improved utilising this model, resulting in better patient outcomes. Benefits of short stay</p>	<p>Nein</p>

Indikator	Starke Empfehlung im update der S3-LL
<p>include reduction in readmissions, reduction in complications, improved patient mobility and enhanced recovery.</p> <p>However, it is not always appropriate for all patients due to social circumstances, co-morbidities and/or geographical residence.</p> <p>Numerator: Number of patients with breast cancer undergoing wide excision and/or axillary sampling procedure (sentinel node biopsy or node sample (≥ 4 nodes) with a maximum hospital stay of 1 night following their procedure.</p> <p>Denominator: All patients with breast cancer undergoing wide excision and/or axillary sampling procedure (sentinel node biopsy or node sample (≥ 4 nodes)).</p>	
<p>QPI8: HER2 Status for Decision Making: HER2 status should be available to inform treatment decision making.</p> <p>HER2 status has a significant impact on survival and so has a significant influence on decisions on neoadjuvant and adjuvant treatment. However, it is not always possible to undertake IHC on a core biopsy e.g. due to tumour size.</p> <p>Numerator: Number of patients with invasive breast cancer for whom the HER2 status (as defined by IHC) is known at initial MDT meeting to decide first treatment.</p> <p>Denominator: All patients with invasive breast cancer.</p>	
<p>QPI9: Radiotherapy for Breast Conservation: After wide local excision patients with breast cancer should receive radiotherapy</p> <p>Trials have demonstrated a significant reduction in local recurrence with the use of radiotherapy after breast conservation. Patient choice and fitness for treatment will have an effect on uptake.</p> <p>Numerator: Number of patients with invasive breast cancer having conservation surgery receiving radiotherapy to the breast.</p> <p>Denominator: All patients with invasive breast cancer having conservation surgery.</p>	Siehe bestehende QI
<p>QPI10: Adjuvant chemotherapy: patients with higher risk breast cancer should receive chemotherapy post operatively.</p> <p>Clinical trials have demonstrated that adjuvant drug treatments substantially reduce 5-year recurrence rates and</p>	Nein

Indikator	Starke Empfehlung im update der S3-LL
<p>15-year mortality rates. However, it may not always be undertaken due to factors such as patient choice, co-morbidities and fitness for treatment.</p> <p>Numerator: Number of patients between 50 and 70 years of age at diagnosis with surgically proven node positive or at least G3 >20mm breast cancer who receive adjuvant chemotherapy.</p> <p>Denominator: All patients between 50 and 70 years of age at diagnosis with surgically proven node positive or at least G3 >20mm breast cancer.</p>	
<p>QPI11:Anti-HER2 Positive Therapy: Patients with HER2 positive intermediate or high risk breast cancer should receive anti-HER2 positive therapy.</p> <p>Women with intermediate or high risk-disease who are HER2 positive show benefit when they receive trastuzumab in addition to chemotherapy. However, uptake will be influenced by factors such as patient choice, co-morbidities and fitness for treatment.</p> <p>Numerator: Number of patients with breast cancer who are between 50 and 70 years of age at diagnosis with HER2 positive (by 3+ on IHC &/or FISH +ve) tumours >10mm (or ≤10mm and node positive) who receive adjuvant anti-HER2 positive therapy.</p> <p>Denominator: All patients with breast cancer who are between 50 and 70 years of age at diagnosis with HER2 positive (by 3+ on IHC &/or FISH +ve) tumours >10mm (or ≤10mm and node positive).</p>	Siehe bestehende QI

6.9.7. NHS (National Health Services) Indicators for Quality Improvement

<https://indicators.hscic.gov.uk/webview/>

Indikator	Starke Empfehlung im update der S3-LL
Breast screening programme coverage: percent, 53-64 years, annual, F	Siehe Auswertung Mx-Sreening Programm
Survival following diagnosis of breast cancer: one year age-standardized net survival rate (%), 15-99 years, 3-year average, F	

Indikator	Starke Empfehlung im update der S3-LL
Survival following diagnosis of breast cancer: five year age-standardized net survival rate (%), 15-99 years, 3-year average, F	
Incidence of breast cancer: directly standardized rate, all ages, 3-year average, F	
Incidence of breast cancer: directly standardized rate, <75 years, 3-year average, F	
Incidence of breast cancer: directly standardized rate, all ages, annual trend, F	
Incidence of breast cancer: indirectly standardized ratio, all ages, 3-year average, F	
Incidence of breast cancer: indirectly standardised ratio, <75 years, 3-year average, F	
Incidence of breast cancer: indirectly standardised ratio, all ages, annual trend, F	
Mortality from breast cancer: crude death rate, by age group, 3-year average, F	
Mortality from breast cancer: directly standardised rate, all ages, 3-year average, F	
Mortality from breast cancer: directly standardised rate, <75 years, 3-year average, F	
Mortality from breast cancer: directly standardised rate, 50-64 years, 3-year average, F	
Mortality from breast cancer: directly standardised rate, 50-69 years, 3-year average, F	
Mortality from breast cancer: directly standardised rate, all ages, annual trend, F	
Mortality from breast cancer: directly standardised rate, 50-69 years, annual trend, F	
Mortality from breast cancer: number, by age group, annual, F	

Indikator	Starke Empfehlung im update der S3-LL
Mortality from breast cancer: indirectly standardised ratio (SMR), all ages, 3-year average, F	
Mortality from breast cancer: indirectly standardised ratio (SMR), <75 years, 3-year average, F	
Mortality from breast cancer: indirectly standardised ratio (SMR), 50-64 years, 3-year average, F	
Mortality from breast cancer: indirectly standardised ratio (SMR), 50-69 years, 3-year average, F	
Mortality from breast cancer: indirectly standardised ratio (SMR), all ages, annual trend, F	
Mortality from breast cancer: indirectly standardised ratio (SMR), 50-69 years, annual trend, F	
Years of life lost due to mortality from breast cancer: crude rate, 1-74 years, 3-year average, F	
Years of life lost due to mortality from breast cancer: directly standardised rate, 1-74 years, 3-year average, F	
Deaths at home from breast cancer: indirectly standardised rate, all ages, 3-year average, F	
Deaths at home from breast cancer: percent, all ages, 3-year average, F	
Breast screening programme coverage: percent, 53-70 years, annual, F	

6.9.8. NQF (National Quality Forum) Performance Measures

<http://www.qualityforum.org>

Indikator	Starke Empfehlung im update der S3-LL
0220: Adjuvant hormonal therapy Percentage of female patients, age >18 at diagnosis, who have their first diagnosis of breast cancer (epithelial malignancy), at AJCC stage T1cN0M0,IB to III, who´s primary tumor is progesterone or estrogen receptor positive	Siehe vorhergehende QI

Indikator	Starke Empfehlung im update der S3-LL
with tamoxifen or third generation aromatase inhibitor (recommended or administered) within 1 year (365 days) of diagnosis.	
<p>0623: History of Breast Cancer – Cancer Surveillance</p> <p>The percentage of women with a history of breast cancer treated with curative intent who had breast cancer surveillance for local regional recurrence (LRR) annually.</p>	
<p>0031: Breast Cancer Screening</p> <p>Percentage of women 40-69 years of age who had a mammogram to screen for breast cancer</p>	
<p>2372: Breast Cancer Screening</p> <p>The percentage of women 50-74 years of age who had a mammogram to screen for breast cancer.</p>	
<p>0319: Breast Cancer Resection Pathology Reporting- pT category (primary tumor) and pN category (regional lymph nodes) with histologic grade</p> <p>Percentage of breast cancer resection pathology reports that include the pT category (primary tumor), the pN category (regional lymph nodes) and the histologic grade.</p>	
<p>0387: Breast Cancer: Hormonal Therapy for Stage I (T1 b)- IIIc Estrogen Receptor/Progesterone Receptor (ER/PR) Positive Breast Cancer</p> <p>Percentage of female patients aged 18 years and older with Stage I (T1 b) through IIIc, ER or PR positive breast cancer who were prescribed tamoxifen or aromatase inhibitor (AI) during the 12-month reporting period</p>	
<p>0559: Combination chemotherapy is recommended or administered within 4 months (120 days) of diagnosis for women under 70 with AJCC T1cN0M0, or Stage IB - III hormone receptor negative breast cancer.</p> <p>Percentage of female patients, age >18 at diagnosis, who have their first diagnosis of breast cancer (epithelial malignancy), at AJCC stage T1cN0M0 (tumor greater than 1 cm), or Stage IB -III, whose primary tumor is progesterone and estrogen receptor negative recommended for multiagent chemotherapy (recommended or administered) within 4 months (120 days) of diagnosis.</p>	

Indikator	Starke Empfehlung im update der S3-LL
<p>0508: Diagnostic Imaging: Inappropriate Use of “Probably Benign” Assessment Category in Screening Mammograms</p> <p>Percentage of final reports for screening mammograms that are classified as “probably benign”</p>	
<p>0509: Diagnostic Imaging: Reminder System for Screening Mammograms</p> <p>Percentage of patients undergoing a screening mammogram whose information is entered into a reminder system with a target due date for the next mammogram</p>	
<p>1857: HER2 negative or undocumented breast cancer patients spared treatment with HER2-targeted therapies</p> <p>Proportion of female patients (aged 18 years and older) with breast cancer who are human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)/neu negative who are not administered HER2-targeted therapies</p>	
<p>1878: HER2 testing for overexpression or gene amplification in patients with breast cancer</p> <p>Proportion of female patients (aged 18 years and older) with breast cancer who receive human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) testing for overexpression or gene amplification</p>	
<p>0221: Needle biopsy to establish diagnosis of cancer precedes surgical excision/resection</p> <p>Percentage of patients presenting with AJCC Stage Group 0, I, II, or III disease, who undergo a needle biopsy to establish diagnosis of breast cancer.</p>	
<p>0222: Patients with early stage breast cancer who have evaluation of the axilla</p> <p>Percentage of women with Stage I-IIb breast cancer that received either axillary node dissection or Sentinel Lymph Node Biopsy (SLNB) at the time of surgery (lumpectomy or mastectomy)</p>	
<p>1857: Percentage of women with Stage I-IIb breast cancer that received either axillary node dissection or Sentinel Lymph Node Biopsy (SLNB) at the time of surgery (lumpectomy or mastectomy)</p>	

Indikator	Starke Empfehlung im update der S3-LL
Percentage of adult patients (aged 18 or over) with invasive breast cancer that is HER2/neu positive who are administered trastuzumab	

6.10. Identifizierte Publikationen zu Qualitätsindikatoren

[31-132]

7. Pilotprojekt: Ableitung von „Gemeinsam Klug Entscheiden“ Empfehlungen

Aus den Empfehlungen für Patientinnen mit primärem Mammakarzinom wurden im Rahmen der Ableitung von Qualitätsindikatoren erstmals auch „Gemeinsam Klug Entscheiden“ Empfehlungen priorisiert mit dem Ziel, laienverständliche Informationen zu relevanten Themen zu erstellen.

Entsprechend dem Manual „Entwicklung von Empfehlungen im Rahmen der Initiative Gemeinsam Klug Entscheiden“ wurden an alle starken Empfehlungen, die nicht als Qualitätsindikatoren ausgewählt worden waren, folgende Kriterien schriftlich anhand einer Vierer-Skala (Ja, Eher Ja, Eher Nein, Nein) bewertet:

Bewertungskriterien	Ja	Eher Ja	Eher Nein	Nein
1. Die Empfehlungsinhalte sind eindeutig definiert?				
2. Es liegen Versorgungsdaten oder ein begründeter Expertenkonsens für das Vorliegen eines relevanten Versorgungsproblems in Hinblick auf Über- oder Unterversorgung vor?				
3. Die Empfehlung bezieht sich auf einen Versorgungsaspekt, der beeinflusst werden kann?				
4. Bei der Umsetzung sind keine Risiken zur Fehlsteuerung bekannt, die nicht korrigierbar sind?				

Aus 12 Empfehlungen wurde durch die LeitlinienautorInnen in der QI Gruppe drei ausgewählt aufgrund der Bewertung jedes Kriteriums mit ja/eher ja >75%)

Kapitel 4.2.3. Diagnostische Sicherung

Bei neu diagnostiziertem Mammakarzinom und dem klinischen Verdacht auf Metastasen **soll** ein bildgebendes Staging erfolgen.

Konsens EG A/B, LoE 2a

In Ergänzung zu sehen: Das Ganzkörperstaging **sollte nur** durchgeführt werden bei Frauen mit höherem Metastasierungsrisiko (N+, > T2) und/oder aggressiver Tumorbiologie (z.B.: Her2+, triple-negativ), klinischen Zeichen, Symptomen und bei geplanter Entscheidung zur systemischen Chemo-/Antikörpertherapie. Das Ganzkörperstaging sollte mittels CT-Thorax/Abdomen und Skelettszintigraphie erfolgen.

Konsens

Die Gruppe hat hier eine vermutlich vorliegende Überversorgung diskutiert.

Kapitel 4.7.7 Beeinflussbare Lebensstilfaktoren:

Empfehlungen zu Bewegungstherapie und körperliche Aktivität, Körpergewicht und Ernährung und Vermeidbare Noxen (Rauchen).

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 zurück zu kehren (LoE 2a)
- b) das Ziel 150 min moderater oder 75 min anstrengender körperlicher Aktivität pro Woche zu erreichen (LoE 1a)
Starker Konsens, EG A, LoE 2a/1a

Empfehlung zu Körpergewicht

Patientinnen sollen beraten werden, (a) ein gesundes Körpergewicht zu erreichen und zu halten und (b) im Falle von Übergewicht oder Adipositas die Zufuhr von hochkalorischen Lebensmitteln und Getränken zu limitieren und körperliche Aktivität zu steigern, um einen moderaten Gewichtsverlust zu fördern und diesen langfristig zu halten. Starker Konsens, EG A, LoE LL-Adap.

Empfehlung zur Ernährung

Patientinnen sollen beraten werden, ein Ernährungsmuster zu erreichen und einzuhalten, welches reich an Gemüse, Obst, Vollkorngetreide und Hülsenfrüchten ist, sowie wenig gesättigte Fette enthält und in der Alkoholzufuhr limitiert ist. Starker Konsens, EG A, LoE LL-Adapt.

Empfehlung zu vermeidbaren Noxen:

Patientinnen sollen dahingehend beraten werden, nicht zu rauchen, ggfs. sollen Raucherinnen Entwöhnungsprogramme empfohlen werden. Starker Konsens, EG A, LoE 2a

In Abstimmung mit der QI Gruppe wurden mit Unterstützung durch das ÄZQ zwei laienverständliche Versionen erstellt, die auf der AWMF-Seite der Leitlinie heruntergeladen werden können ([Link](#)).

8. Reviewverfahren und Verabschiedung

Den beiden Konsensuskonferenzen folgten mehrere Reviewverfahren, in denen Langfassung, Leitlinienreport und Evidenztabelle überprüft wurden. Die Empfehlungen und Statements, die in den Konferenzen diskutiert und abgestimmt wurden sowie die Hintergrundtexte wurden zunächst durch das Leitliniensekretariat in den Gesamttext eingearbeitet und den AGs zur Kontrolle vorgestellt.

Danach erfolgte ein Review durch das OL-Office und das AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement in dem Langfassung, Leitlinienreport und Evidenztabelle kritisch durchgesehen wurden. Die Kommentare und Ergänzungen wurden durch Leitlinienkoordination und Leitliniensekretariat, wenn erforderlich nach Rücksprache mit den AG-Leitungen, umgesetzt. Die involvierten Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und Organisationen wurden am 18.08.2017 angeschrieben und

um Überprüfung und Zustimmung gebeten. (Reviewverfahren durch die Fachgesellschaften).

Gleichzeitig fand über 4 Wochen (vom 18.8. bis 15.09.2017) eine öffentliche Konsultationsphase statt. Die vorläufige Langfassung (Konsultationsfassung) der Leitlinie, Leitlinienreport mit den Evidenztabelle wurden dazu auf die Webseite des OL-Programmes gestellt und die Fachöffentlichkeit informiert. Dazu erfolgte der Aufruf zur Kommentierung in einem auf der OL-Homepage zur Verfügung gestellten Kommentierungsbogen auf den Homepages der federführenden Fachgesellschaften/ Arbeitsgemeinschaften.

Parallel zur öffentlichen Konsultationsphase erfolgte eine rein redaktionelle und sprachliche Überarbeitung durch das Leitlinienbüro und einzelne Mitarbeiter der Leitliniengruppe.

Die im Rahmen der Konsultationsphase eingegangenen Kommentare wurden in einem ersten Schritt kategorisiert in Rechtschreibfehler, redaktionelle Fehler, inhaltliche Anmerkungen und Kommentare zum Hintergrundtext und inhaltliche Anmerkungen und Kommentare zu Empfehlungen. Das Leitliniensekretariat und das Koordinationsteam entwickelte, in Absprache mit den entsprechenden AG-Gruppen, Vorschläge zum Umgang mit den entsprechenden Kommentaren und für ggf. notwendige redaktionelle oder inhaltliche Änderungen. Eine Übersicht der eingegangenen Kommentare und die entsprechenden Änderungsvorschläge, sowie eine Fassung des Leitlinientextes mit den markierten Änderungen und Korrekturen wurde per E-Mail der gesamten Leitliniengruppe zugänglich gemacht und eine Frist für eine erneute, endgültige Zustimmung bzw. Stellungnahme gesetzt. Es gab keine Einwände zum Umgang mit den Kommentaren. Änderungen im Zuge des öffentlichen Konsultationsverfahrens

Nachfolgend sind Anmerkungen zu Hintergrund- bzw. Empfehlungstexten aufgeführt, sowie die Entscheidung zur Anpassung der Leitlinie dargestellt. Die Original-Kommentierungsbögen sind im LL- Büro einzusehen.

Tabelle 11: Übersicht über Kommentare und resultierende Anpassungen aus der Konsultationsphase der S3-LL Mammakarzinom. Aufgeführt werden an dieser Stelle ausschließlich inhaltliche Anmerkungen zu Empfehlungen bzw. Statements.

Nr	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsenterte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
1	3	Kap. 4.4.5. Empf. 4.23.h) S. 94	h.) Bei Patientinnen, die eine primär systemische Therapie (PST) erhalten und prätherapeutisch einen stanziptisch positiven (pN1) und nach der PST einen klinisch negativen Nodalstatus aufweisen (ycN0), sollte eine Axilladissektion erfolgen.	Bei Pat. mit prätherapeutisch stanziptisch positivem Nodalstatus (pN1) kann eine SLN Biopsie unter Mitentfernung des stanziptisch auffälligen Lymphknoten erfolgen.	In der ACOSOG Z0011-Studie wurde belegt, dass bei klinisch (nicht sonogr.) unauffälliger Axilla diese Methode funktioniert. Wenn man nun sonogr. auff. LK als cN+ klassifiziert und stanzt und bei pN+ dann keinen SLN anbietet, sondern eine konventionelle Axilla operiert, ist das eine Übertherapie. Wo ist belegt, dass die SLN Biopsie bei sonogr. Auffälligen aber klinisch unauffälligen LK nicht ausreichend sicher ist?	Rückkoppelung an AG	Konsens AG: Überarbeitung der Empfehlung: Eine stanziptische Abklärung suspekter Lymphknoten als Basis für die Indikationsstellung zur späteren Axilladissektion wird dringend empfohlen. Die Einstufung als "c"N1 erfolgt auf Grund der aktuellen Version der TNM Klassifikation, in der ein pN Stadium nur nach der kompletten Entfernung eines Lymphknotens vergeben werden kann.	
2	6	Kap. 4.6 Empf. 4.40. S. 144	Die postoperative Radiotherapie der Brustwand nach Mastektomie senkt das Risiko eines lokoregionären Rezidivs und verbessert das Gesamtüberleben bei	Die Radiotherapie der Brustwand sollte in konventioneller Fraktionierung (Gesamtdosis ca. 50Gy in ca. 25-28 Fraktionen in ca. 5-6 Wochen) mit oder ohne Boost erfolgen.	Da in den START A und B Trial das hypofraktionierte Schema auch für Patienten nach Mastektomie angewendet wurde, sollte die Dosierung für die PMRT explizit erwähnt werden. Bei 14% (START A) und 8% (START B) der Patientinnen, die eine hypofraktionierte Bestrahlung der	Rückkoppelung an AG	Konsens AG: Keine Änderung!	Es gibt keinen vernünftigen Grund anzunehmen, dass die Hypofraktionierung im Bereich der Brustwand

Nr	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsenterte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
			lokal fortgeschrittenen und nodal positiven Mammakarzinomen.		Thoraxwand erhalten, ist ähnlich zu der Bestrahlung des Lymphabfluss die Nachbeobachtungszeit zu kurz um allfällige Nebenwirkungen vollumfänglich beurteilen zu können.			nach Mastektomie toxischer sein könnte als noch brusterhaltenden OP.
3	8	Kap. 3.2.3.2. Empf. 3.13. c) S. 50	c.) Die Tomosynthese kann die Sensitivität erhöhen. Ihre Erprobung in einem qualitätsgesicherten Programm sollte erwogen werden.	Die Tomosynthese kann die Sensitivität erhöhen und sollte in der Abklärung erfolgen und im Screening sowie Früherkennung etabliert werden. Studien aus ausländischen Screening-Programm liegen bereits vor (Skaane), deutsche Studien begonnen (Prof.Heindel, Referenzzentrum Screening Münster). In der Abklärungsdiagnostik bereits etabliert Konsensustreffen Mammadiagnostik Frankfurt 2017)	Radiology. 2014 Jun;271(3):655-63. doi: 10.1148/radiol.13131391. Epub 2014 Jan 24.	Rückkoppelung an AG	Konsens AG: Keine Änderung!	
4	8	Kap. 4.2.	b.) Die Durchführung einer prätherapeutischen KM-MRT bei einem	b.) Die Durchführung einer prätherapeutischen KM-MRT bei einem diagnostizierten	Der die Mammografie, Ultraschall und Stanzbiopsie durchführende Radiologe	Rückkoppelung an AG	Konsens AG: Keine Änderung!	Bei der Eingabe zu den prätherapeutisc

Nr	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierter Entscheidung	Begründung der Entscheidung
		Empf. 4.4. b) S. 69	diagnostizierten Mammakarzinom ist nur in begründeten Fällen sinnvoll. Die Indikation hierzu sollte in einer multidisziplinären Konferenz gestellt werden.	Mammakarzinom ist in begründeten Fällen sinnvoll. Die Indikation hierzu stellt der Radiologe in Zusammenschau aller bereits vorliegenden Befunde, alternativ sollte in einer multidisziplinären Konferenz entschieden werden.	kann entscheiden, ob ein MRT sinnvoll ist.			hen Mamma-MRT wurde keinerlei Evidenz geliefert. Der auf EK-Niveau empfohlene Weg über die multidisziplinäre Konferenz analog zum qualitätsgesicherten Vorgehen im Screening wurde ohne stichhaltige Argumente verlassen.
5	8	Kap. 6.4.2. Empf. 6.37. a) S.280	a.) Die bildgebende Diagnostik zur Detektion von lokal- und lokoregionären Rezidiven und kontralateralen Karzinomen sollte die jährliche Mammographie und qualitätsgesicherte Sonographie umfassen.	a.) Die bildgebende Diagnostik zur Detektion von lokal- und lokoregionären Rezidiven und kontralateralen Karzinomen sollte die jährliche, ggf. halbjährliche Mammographie und qualitätsgesicherte Sonographie, ggf. auch MRT (Hochrisiko Pt.) umfassen, abhängig vom Carcinomtyp,	Ribelles et al. BCR 2013, vgl. AGO	Rückkoppelung an AG	Konsens AG: Keine Änderung!	Die Literatur rechtfertigt keine Änderung.

Nr	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsenterte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
				Nodalstatus und Therapieverlauf.				
6	9	Kap. 5.4.3.4. Empf. 5.32. S. 231	Bei Vorliegen von Lebermetastasen kann in Einzelfällen eine Resektion oder eventuell auch eine andere lokale Therapie (RFA, TACE, SBRT) indiziert sein, Voraussetzungen dafür sind:	Bei Vorliegen von Lebermetastasen kann in Einzelfällen eine Resektion oder eventuell auch eine andere lokale oder lokoregionäre Therapie (RFA, SBRT, SIRT) indiziert sein, Voraussetzungen dafür sind:	Für den Werkzeugkasten Lebermetastasierung müsste die Yttrium-90-Radioembolisation (SIRT) ergänzt werden, die Datenlage bezieht sich hier primär auf die chemorefraktäre Situation (PMID: 27461588, PMID: 26742710, PMID: 26169362 und PMID: 22836160); hervorzuheben sind hier die hohen Ansprechraten, demonstriert zum Beispiel durch Saxena und auch Gordon et al. 2014 (PMID: 24337647 und auch PMID: 25156827). Die Chemoembolisation spielt demgegenüber bei Mammakarzinom keine Rolle, uns ist nicht bekannt, dass es hierzu eine Datenlage gibt.	Rückkoppelung an AG	Konsens AG: Änderung annehmen, aber TACE beibehalten: Bei Vorliegen von Lebermetastasen kann in Einzelfällen eine Resektion oder eventuell auch eine andere lokale oder lokoregionäre Therapie (RFA, TACE, SBRT, SIRT) indiziert sein, Voraussetzungen dafür sind:	
7	11	Vgl. 6.4.3/9.9 Kap. 6.4.3. Empf. 6.39.	6.4.3: „Männer mit Brustkrebs sollten wie Frauen eine jährliche bildgebende Diagnostik erhalten, insbesondere da ein höheres Risiko für ein kontralaterales Karzinom besteht.“	6.4.3: Hier wird durch das Verb „ sollte “ eine einfache Empfehlung ausgedrückt.	Sicher ist nicht beabsichtigt, dass es in der Leitlinie zu zwei unterschiedlichen Aussagen über die Stärke der Empfehlung der bildgebenden Diagnostik in der Nachsorge bei Männern kommt.	Rückkoppelung an AG	Empfehlungsgrad bei 6.4.3. mit „soll“ anpassen, um Diskrepanzen zu vermeiden.	

Nr	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierter Entscheidung	Begründung der Entscheidung
		S. 282 Kap.9 Empf. 9.9. S. 333	9.9: „Die Ausgestaltung der Nachsorge einschließlich der bildgebenden Diagnostik soll den Regeln der Frauen folgen.“	9.9: Hier drückt das Verb „soll“ eine starke Empfehlung aus.			Konsens AG: Empfehlung 9.9 bleibt mit der soll-Empfehlung so bestehen.	
8	11	Kap. 9 Empf. 9.1. S. 331	„Eine frühzeitige ärztliche Konsultation kann durch Information von Männern mit Risikofaktoren über die Erkrankung, insbesondere über Symptome und Veränderungen der Brust, die Selbstbeobachtung gefördert werden.“	Eine frühzeitige ärztliche Konsultation soll durch Information von Männern über die Erkrankung, insbesondere über Symptome und Veränderungen der Brust und durch die Aufforderung zur Selbstbeobachtung gefördert werden.	Dieser Satz hatte keinen logischen Aufbau. Für uns stellt sich aber auch die Frage, warum nur Männer mit Risikofaktoren aufgeklärt werden sollen. Wir müssen immer wieder feststellen, dass sich Männer zu spät in ärztliche Behandlung begeben, weil sie sich überhaupt nicht bewusst waren, dass es bei Männern Brustkrebs geben kann. Daher schlagen wir eine allgemeinere Formulierung vor.	Rückkoppelung an AG	Konsens AG: Änderungen annehmen: Eine frühzeitige ärztliche Konsultation soll durch Information von Männern über die Erkrankung, insbesondere über Symptome und Veränderungen der Brust und durch die Aufforderung zur Selbstbeobachtung gefördert werden.	

Nr	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierter Entscheidung	Begründung der Entscheidung
9	12	Kap. 4.4.5. Empf. 4.23. h) S. 94	h.) Bei Patientinnen, die eine primär systemische Therapie (PST) erhalten und prätherapeutisch einen stanzbiologisch positiven (pN1) und nach der PST einen klinisch negativen Nodalstatus aufweisen (ycN0), sollte eine Axilladisektion erfolgen.	...stanzbiologisch positiven (cN1)...	Die Bedingungen für eine pN-Klassifikation sind nicht gegeben.	Rückkoppelung an AG	Konsens AG: Änderung annehmen: h.) Bei Patientinnen, die eine primär systemische Therapie (PST) erhalten und prätherapeutisch einen stanzbiologisch positiven (cN1) und nach der PST einen klinisch negativen Nodalstatus aufweisen (ycN0), sollte eine Axilladisektion erfolgen.	
10	12	Kap. 4.5.4. Empf. 4.29. b) S. 112	b.) Resektionsrandstatus (R-Klassifikation gemäß aktueller TNM-Klassifikation, derzeit 8. Auflage [422]) und Sicherheitsabstände)	/	Es sei betont, dass die R-Klassifikation nicht nur den Status des Resektionsrandes beschreibt, sondern die Tumorsituation nach Behandlung. Bei Fernmetastasen kann ein Mammakarzinom lokal im gesunden entfernt worden sein, der Status ist trotzdem als R2 zu klassifizieren.	Rückkoppelung an AG Das gilt grundsätzlich für die R-Klassifikation, nicht nur beim Mammakarzinom und wird in der aktuellen TNM-Klassifikation	Konsens AG: Keine Änderung!	Gilt gemäß TNM-Klassifikation (8. Auflage) nicht nur für das Mammakarzinom; keine gesonderte Darstellung in der S3-Leitlinie Mammakarzinom erforderlich.

Nr	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierter Entscheidung	Begründung der Entscheidung
						(8. Auflage) erläutert. Muss aus meiner Sicht an dieser Stelle in der LL nicht nochmals extra kommentiert werden.		
11	12	Kap. 4.6. Empf. 4.41. S. 144	Bei folgenden Situationen soll die Strahlentherapie der Brustwand nach Mastektomie indiziert werden: • T4 ...	cT4 oder pT4 angeben	Das sollte klargestellt werden, ob es sich nur um cT4 handelt oder auch um pT4 (am besten mit Angabe von pT4a, pT4b, pT4c, pT4d)	Rückkoppelung an AG	Konsens AG: Ändern T4 in pT4	
12	12	Kap. 4.6. Empf. 4.42. S. 146	Nach primärer (neoadjuvanter) systemischer Therapie soll sich die Indikation zur Postmastektomie-Radiotherapie am prätherapeutischen klinischen Stadium	...pCR (ypT0pN0)...	Vor das pN0 wird nicht nochmal extra ein "y" gesetzt. Siehe auch Seite 149 oben	Rückkoppelung an AG	Konsens AG: Änderung annehmen: Nach primärer (neoadjuvanter) systemischer Therapie soll sich die Indikation zur Postmastektomie-	

Nr	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsenterte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
			orientieren; bei pCR (ypT0 ypN0) soll die Indikation im interdisziplinären Tumorboard abhängig vom Risikoprofil festgelegt werden.				Radiotherapie am prätherapeutischen klinischen Stadium orientieren; bei pCR (ypT0 und ypN0) soll die Indikation im interdisziplinären Tumorboard abhängig vom Risikoprofil festgelegt werden.	
13	12	Kap. 4.6. Empf. 4.44. a) S. 148	a.) Die Bestrahlung der supra-/infraklavikulären Lymphknoten kann bei Patientinnen mit pN0 oder pNmic in folgender Situation erfolgen, sofern die folgenden Bedingungen alle erfüllt sind: Prämenopausal und zentraler oder medialer Sitz und G2-3 und ER/PgR-negativ.	... Patientinnen mit pN0 oder pN1 mi...	Gängige Nomenklatur der UICC TNM	Rückkoppelung an AG	Konsens AG: Änderung annehmen: a.) Die Bestrahlung der supra-/infraklavikulären Lymphknoten kann bei Patientinnen mit pN0 oder pN1 mi in folgender Situation erfolgen, sofern die folgenden Bedingungen alle erfüllt sind: Prämenopausal und zentraler oder medialer Sitz und G2-3 und ER/PgR-negativ.	
14	12	Kap. 4.6.	a.) Die Bestrahlung der A. mammaria interna	... mit axillärer pN0 oder pN1 mi-Patientinnen ...	Gängige Nomenklatur	Rückkoppelung an AG	Konsens AG:	

Nr	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsenterte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
		Empf. 4.45. a) S. 149	Lymphknoten kann bei axillär pN0- oder axillär pN1mic-Patientinnen in folgender Situation erfolgen:				Änderung annehmen: a.) Die Bestrahlung der A. mammaria interna Lymphknoten kann bei axillär pN0- oder axillär pN1mi-Patientinnen in folgender Situation erfolgen:	
15	15	Kap. 5.4.2. Empf. 5.24. a) S. 210	a.) Bei Indikation zu einer Chemotherapie sollten Patientinnen ohne hohen Remissionsdruck eine sequentielle Chemotherapie erhalten.	Chemotherapie durch „Mono-Chemotherapie“ ersetzen		Rückkoppelung an AG	Konsens AG: Keine Änderung!	
16	18	Kap. 3.3.1. Empf. 3.18.a) S. 57	· Die Mastektomie hat keinen Vorteil im Vergleich zur brusterhaltenden Operation.	Besser: Die Mastektomie hat keinen Überlebensvorteil im Vergleich zur BET.		Rückkoppelung an AG	Konsens AG: Änderung annehmen: Die Mastektomie hat keinen Überlebensvorteil im Vergleich zur brusterhaltenden Therapie.	

Nr	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
17	18	Kap. 3.3.1. Empf. 3.21. S. 60	· Bei Patientinnen mit einer pathogenen BRCA1- oder BRCA2-Genmutation führt die prophylaktische Adnexektomie zu einer Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität und des Gesamtüberlebens.	Besser: zu einer Erhöhung des Gesamtüberlebens.		Rückkoppelung an AG	Konsens AG: Änderung annehmen: Bei Patientinnen mit einer pathogenen BRCA1- oder BRCA2-Genmutation führt die prophylaktische Adnexektomie zu einer Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität und zu einer Erhöhung des Gesamtüberlebens.	
18	24	Kap. 4.6 Empf. 4.47. S. 154	Die Radiotherapie des Lymphabflusses soll 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 kann in Hypofraktionierung (Gesamtdosis ca. 40 Gy in ca. 15-16 Fraktionen in ca. 3 bis 5 Wochen) erfolgen.	Das abgestimmte Statement mit „soll“ in konventioneller Fraktionierung erfolgen schließt ein „kann“ für die Hypofraktionierung eigentlich aus. Aus einer Sicht muss es wie bei den anderen Statements zur Fraktionierung „sollte“ und „kann“ heißen	Rückkoppelung an AG	Konsens AG: Änderung annehmen: 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.	

Nr	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierter Entscheidung	Begründung der Entscheidung
19	26	Kap. 4.6 Empf. 4.44	<p>b.) Die Bestrahlung der supra/infraklavikulären Lymphknoten sollte bei Patientinnen mit 1-3 befallenen Lymphknoten in folgenden Situationen erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zentraler oder medialer Sitz und (G2-3 oder ER/PgR-negativ) - prämenopausal, lateraler Sitz und (G2-3 oder ER/PgR-negativ) 	<p>b.) Die Bestrahlung der supra/infraklavikulären Lymphknoten sollte bei Patientinnen mit 1-3 befallenen Lymphknoten in folgenden Situationen erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> -G2-3 oder ER/PgR-negativ - prämenopausal, lateraler Sitz und (G2-3 oder ER/PgR-negativ) 	<p>Wird im Freitext selbst gegeben mit Quellenangabe.</p> <p>S. 152</p> <p>„Bei Patientinnen mit 1-3 befallenen axillären Lymphknoten bei denen zusätzliche Risikofaktoren aufweisen liegt die supraclaviculäre Rückfallrate ohne Strahlentherapie mit 9,6 % (G2 mit 2 positiven Lymphknoten oder G3 mit 1 positiven Lymphknoten) bzw. 21 % (G3 mit 2-3 positiven Lymphknoten oder G2 mit 3 positiven Lymphknoten) ebenfalls so hoch, dass auch eine alleinige Bestrahlung der supra- und infraklavikulären Lymphknoten sinnvoll ist [683]“</p>	Rückkoppelung an AG	<p>Konsens AG:</p> <p>Keine Änderung!</p>	Die retrospektiven Daten von Yates sind nicht dazu geeignet das Statement zu ändern.

Tabelle 12: Übersicht über Kommentare und resultierende Anpassungen aus der Konsultationsphase der S3-LL Mammakarzinom. Aufgeführt werden an dieser Stelle ausschließlich inhaltliche Anmerkungen zum Hintergrundtext.

Nr	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierter Entscheidung	Begründung der Entscheidung
1	1	Kap. 4.5.7.1. S. 133	Gewebeentnahmen dienen Aussagen zu: <ul style="list-style-type: none"> · Mamille/submamillärem Gewebe (2 Blöcke) · Tumor (Zahl der Paraffin-Blöcke je nach Größe) · Vorbiopsie-/Exzisionshöhlenrand (insgesamt 3–4 Gewebeproben) · Resektionsrändern · zusätzlichem Brustdrüsengewebe aus den 4 Quadranten (mind. je 1 Block) · weiteren Veränderungen 	Gewebeentnahmen dienen Aussagen zu: <ul style="list-style-type: none"> · Mamille/submamillärem Gewebe · Tumor (Zahl der Paraffin-Blöcke je nach Größe) · Vorbiopsie-/Exzisionshöhlenrand (insgesamt 3–4 Gewebeproben) · Resektionsrändern · zusätzlichem Brustdrüsengewebe aus den 4 Quadranten · weiteren Veränderungen 	Anmerkung: Die Zahl der Gewebelöcke 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).“ Eine genaue Angabe von Blockzahlen ist bei Mamille/submamillärem und den Quadrantenbiopsien überflüssig. Eine Zuordnung der Entnahmelokalisation ist auch über Tuschemarkierungen möglich (oben außen blau, unten außen grün etc.). Wenn man in allen vier Quadranten makroskopisch unauffälliges lipomatöses Mammaparenchym hat, sind vier Blöcke unnötig. Es reichen z.B. zwei mit Farbmarkierung der Gewebe. Mamille und retromamilläres Gewebe passt ohnehin meist in einen	Rückkopplung an AG	Konsens AG: Gewebeentnahmen dienen Aussagen zu: <ul style="list-style-type: none"> · Mamille/submamillärem Gewebe · Tumor (Zahl der Paraffin-Blöcke je nach Größe) · Vorbiopsie-/Exzisionshöhlenrand (insgesamt 3–4 Gewebeproben) · Resektionsrändern · weiteren Veränderungen · zusätzlichem Brustdrüsengewebe aus 	Die Anzahl der Blöcke für Mamille/submamillär hängt letztlich von der Größe der Mamille ab. In den UK Guidelines (2016) wird die Einbettung sehr ausführlich beschrieben und empfohlen, einen koronaren Querschnitt an der Basis der Mamille einzubetten und die Mamille sagittal halbiert einzubetten. Kann in eine Kasette passen. Anzahl der Blöcke kann man weglassen. Bei den zusätzlichen Entnahmen wäre es sinnvoll die

			<ul style="list-style-type: none"> · speziellen Fragestellungen/Zusatzuntersuchungen 	<ul style="list-style-type: none"> · speziellen Fragestellungen/Zusatzuntersuchungen 	<p>Block. Bei Auffälligkeiten wird jeder Pathologe von sich aus Extrablöcke aus den jeweiligen Arealen entnehmen. Die Begründung für dieses Vorgehen liefert die Leitlinie selbst (s.o.). Außerdem verursachen unnötige Blöcke unnötige Kosten.</p>		<p>den 4 Quadranten (mind. Je 1 Block)</p> <ul style="list-style-type: none"> · speziellen Fragestellungen/Zusatzuntersuchungen 	<p>Reihenfolge zu verändern:</p> <ul style="list-style-type: none"> - weiteren Veränderungen - zusätzlichem Brustdrüsengewebe aus den 4 Quadranten (mind. Je 1 Block) <p>Die Mindestangabe von einem Block pro Quadrant kann man, wenn man den UK guidelines folgen will, fallen lassen, denn dort gibt es für die zusätzlichen Entnahmen aus den Quadranten immer den Zusatz („wenn es die Ressourcen erlauben“). Dann müsste man ergänzen, dass diese Entnahmen nur optional sind. Andererseits werden durch die zusätzlichen Entnahmen in einer mastopathischen Brust gelegentlich okkulte DCIS-Ausläufer oder</p>
--	--	--	---	---	---	--	--	---

									Tumorfoci entdeckt, die dann auch die Entscheidung zur Mastektomie unterstützen. Ich denke, dass daher die 4 Kapseln, die hier bisher gefordert wurden, zu vertreten sind.
2	2	Kap. 4.5.2.1. S.99	Die Gewebefixation erfolgt in 10 %igem neutral gepuffertem Formalin. Empfohlen wird eine Fixationsdauer zwischen 6 h und 72 h.	Die Gewebefixation erfolgt in 5%igem neutral gepuffertem Formalin.	Wir kennen kein pathologisches Institut, das 10%iges Formalin verwendet. Möglicherweise Verwechslung mit dem Begriff Formaldehyd.	Rückkopplung an AG	Konsens AG: Keine Änderung!		
3	4	Kap. 4.5.2.1. S.99	Die Gewebefixation erfolgt in 10 %igem neutral gepuffertem Formalin. Empfohlen wird eine Fixationsdauer zwischen 6 h und 72 h.	Änderung auf mindestens 4%... in ausreichender Menge	Änderung der Gefahrstoffbewertung von Formalin zum 01.01.2016 Verordnung zum Schutz vor Gefahrstoffen Gefahrstoffverordnung - GefStoffV) § 10 Besondere Schutzmaßnahmen bei Tätigkeiten mit krebserzeugenden, Keimzellmutagenen und reproduktionstoxischen Gefahrstoffen der Kategorie 1A und 1B Nicht die Konzentration alleine ist ein Faktor für eine genügende Fixierung, sondern v.a. auch die Menge der zugegebenen Formaldehydlösung. Es	Rückkopplung an AG	Konsens AG: Die Gewebefixation erfolgt in 10 %igem neutral gepuffertem Formalin in ausreichender Menge . Empfohlen wird eine Fixationsdauer zwischen 6 h und 72 h [419].		

					sollte eine Minimierung des Risikos angestrebt werden.			
4	5	Kap. 5.4.1. S. 208	Ergänzungsvorschlag - Informationen zu dem neuen Medikament Abemaciclib als ein weiterer CDK4/CDK6-Inhibitor	<p>In Anlehnung an den Text zu Ribociclib Seite 208 „Für Ribociclib als weitere Substanz aus der Gruppe der CDK 4/6-Inhibitoren liegt eine positive Phase-3-Studie für Ribociclib in Kombination mit Letrozol als Erstlinientherapie vor“.:</p> <p>Für Abemaciclib als weiterer CDK4/6 Inhibitor liegen Ergebnisse zu einer positiven Phase III-Studie in der Erstlinientherapie (Monarch3-Kombination mit Anastrozol oder Letrozol) vor sowie eine weitere Phase III- Studie zur Zweitlinientherapie (Monarch2- Kombination mit Fulvestrant) beim Mammakarzinom vor.</p>	<p>Mit 2 positiven Phase-III- Studien strebt die Firma Lilly weltweit die Zulassung dieses neuen Medikaments für HR+ und HER2- Patientinnen mit lokal vorgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs an.</p> <p>Monarch 2: Sledge et al. J Clin Oncol. 2017 Jun 3;JCO2017737585. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585. [Epub ahead of print</p> <p>Monarch 3: Präsentation auf dem ESMO 2017 gefolgt von der Publikation</p> <p>Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, Park IH, Trédan O, Chen SC, Manso L, Freedman OC, Garnica Jaliffe G, Forrester T, Frenzel M, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Di Leo A.</p> <p>J Clin Oncol. 2017 Oct 2;JCO2017756155. doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155. [Epub ahead of print]</p> <p>PMID:28968163</p>	Rückkopplung an AG	<p>Konsens AG:</p> <p>Änderung mit Ergänzungssatz annehmen:</p> <p><i>In Anlehnung an den Text zu Ribociclib Seite 208</i> „Für Ribociclib als weitere Substanz aus der Gruppe der CDK 4/6-Inhibitoren liegt eine positive Phase-3-Studie für Ribociclib in Kombination mit Letrozol als Erstlinientherapie vor. Eine Zulassung für Europa wurde im September 2017 erteilt.“.:</p> <p>Zukünftig werden weitere Substanzen die Zulassung anstreben. Für Abemaciclib als weiterer CDK4/6 Inhibitor liegen Ergebnisse zu einer positiven Phase III-Studie in der Erstlinientherapie (Monarch3- Kombination mit Anastrozol oder Letrozol) sowie eine weitere Phase III- Studie zur Zweitlinientherapie (Monarch2- Kombination</p>	

							mit Fulvestrant) beim Mammakarzinom vor.	
5	6	Kap. 4.3.2.3. S. 79	Damit hat sich das Rezidivrisiko gegenüber älteren Angaben deutlich [284].	Damit hat sich das Rezidivrisiko gegenüber älteren Angaben deutlich verringert [284].	Der Satz ist nicht vollständig und somit nicht klar wie die Aussage lautet. In der S3-Leitlinie 2012 werden höhere Rezidivraten angegeben als in der aktuellen Version, somit sollte der Satz mit „verringert“ ergänzt werden.	Rückkopplung an AG	Konsens AG: Änderung annehmen: Damit hat sich das Rezidivrisiko gegenüber älteren Angaben deutlich verringert [284].	
6	7		In der gesamten Leitlinie werden die Begriffe „Radiotherapie“ und „Strahlentherapie“ synonym verwendet.	Verwendung nur eines Begriffes für die (perkutane) Strahlentherapie, bevorzugt in „Strahlentherapie“, der deutschen Übersetzung von „radiotherapy“.		Rückkopplung an AG	Konsens AG: Änderung nicht erforderlich.	
7	9	Kap. 5.4.3.4. S. 231	Wenn eine begrenzte Zahl, insbesondere isolierte Lebermetastasen in der Leber auftreten, kann eine Metastasenresektion erfolgen. Alternativ kann auch eine Radiofrequenzablation, eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder eine stereotaktische Bestrahlung (SBRT) erwogen werden, auch	Wenn eine begrenzte Zahl, insbesondere isolierte Lebermetastasen in der Leber auftreten, kann eine Metastasenresektion erfolgen. (Hier sollte evtl. noch eine Definition ergänzt werden, was man unter begrenzter Zahl versteht, soweit möglich) Alternativ können auch lokalablativ Therapien wie eine thermische Ablation (z.B. Radiofrequenzablation) oder hoch konformale, Hochdosisraten-Strahlentherapie (wie z.B. SBRT oder HDR-Brachytherapie) angewendet werden , auch wenn hierzu noch wenige Daten vorliegen.	Einzigster Modifikationsaspekt aus unserer Sicht besteht in der Wahl der Werkzeuge bzw. des Werkzeugkastens. Die ESMO-Leitlinie für Oligometastasierung bei kolorektalem Karzinom (Van Cutsem et al. Annals Oncol 2016, PMID: 27380959) hat in Anbetracht der Umstände, dass die unterschiedlichen ablativen (auch operativen) Verfahren gegeneinander keine randomisierte Evidenz aufweisen, einen Werkzeugkasten ablativer Verfahren entwickelt. Das bedeutet, dass solche Verfahren eingesetzt werden sollten, die in einer bestimmten Institution mit	Rückkopplung an AG	Konsens AG: Wenn eine begrenzte Zahl, insbesondere isolierte Lebermetastasen in der Leber auftreten, kann eine Metastasenresektion erfolgen. Alternativ können auch eine Radiofrequenzablation, eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder hoch konformale, Hochdosisraten-	- ‚Begrenzt‘ mit konkreten Fallzahlen zu hinterlegen überfordert die Datenlage. Hier ist ein Konsens im Tumorboard die beste rationale Basis für die jeweilige Institution. - Die TACE sollte erwähnt bleiben: PMID:28915408 oder PMID:28927032

		<p>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.</p> <p>Im Einzelfall kann im Rahmen des onkologischen Gesamtkonzepts auch bei mehreren oder bilateralen Lebermetastasen oder auch bei limitiertem, jedoch stabilem extrahepatischem</p>	<p>Generell sollten die Verfahren eingesetzt werden, die in der behandelnden Institution mit dem größten Erfahrungswert hinterlegt sind, und eben nicht Verfahren, für die Vor-Ort ggf. keine besonderen Erfahrungen vorhanden sind.</p> <p>Lokoregionäre Therapieverfahren (hier primär die Yttrium-90-Radioembolisation (SIRT)) können bei einer hepatischen Metastasierung erwogen werden, die die Möglichkeiten der lokalen Verfahren in Bezug auf Anzahl und Größe übersteigen. Zu einer transarterielle Chemoembolisation (TACE) liegen beim Mammakarzinom keine Daten vor.</p> <p>Insgesamt ist zu beachten, dass mit den üblichen Staginguntersuchungen mittels Abdomen-CT oder Sonographie die Ausdehnung der Lebermetastasierung deutlich unterschätzt werden kann und ggf. eine zusätzliche Bildgebung im MRT mit Leberspezifischen Kontrastmitteln vor Therapie durchgeführt werden sollte, um unerwünschte Komplikationen zu vermeiden.</p> <p>Faktoren, die die Entscheidung zur Resektion/Ablation positiv beeinflussen sind:</p>	<p>dem größten Erfahrungswert hinterlegt sind, und eben nicht Verfahren, für die Vor-Ort ggf. keine besonderen Erfahrungen vorliegt. Im Einzelfall bedeutet dies Abschnitt 5.4.3.4. für die Behandlung von Lebermetastasen beispielsweise, dass als lokale Therapie eine thermische Ablation oder hoch konformale, Hochdosisraten-Strahlentherapie vorgehalten werden sollte (wie z.B. SBRT oder HDR-Brachytherapie). Eben diese Formulierung findet sich in der ESMO Leitlinie CRC (s.o., van Cutsem, PMID: 27380959) oder im neuen S3 Entwurf CRC. Für solche hoch konformalen Verfahren liegen gute Daten für die lokale Kontrolle des Mamma-Karzinoms vor (PMID: 21497930, PMID: 22525020 und PMID: 26169362), wie auch für die RFA (PMID: 18575933, PMID: 28645556). In gleicher Weise beziehen sich diese Daten auch auf Lungenmetastasen (Abschnitt 5.4.3.5.).</p> <p>Für den Werkzeugkasten Lebermetastasierung müsste die Yttrium-90-Radioembolisation (SIRT) ergänzt werden, die Datenlage bezieht sich hier primär auf die chemorefraktäre Situation (PMID: 27461588, PMID: 26742710, PMID: 26169362 und PMID: 22836160); hervorzuheben sind hier die hohen Ansprechraten, demonstriert zum Beispiel durch Saxena und auch</p>		<p>Strahlentherapie (wie z.B. SBRT oder HDR-Brachytherapie) angewendet werden, auch wenn hierzu noch wenige Daten vorliegen.</p> <p>Als lokoregionäres Therapieverfahren kann die Yttrium-90-Radioembolisation (SIRT) bei einer hepatischen Metastasierung erwogen werden, die die Möglichkeiten der lokalen Verfahren in Bezug auf Anzahl und Größe übersteigen.</p> <p>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</p>	<p>-,oder hoch konformale, Hochdosisraten-Strahlentherapie (wie z.B. SBRT oder HDR-Brachytherapie)' ist eine sinnvolle Ergänzung.</p> <p>- Die Erwähnung der Erfahrung in der lokalen Institution würde ich ablehnen, da erstens die Daten zur Resektion noch die umfangreichsten sind und daher die chirurgische Resektion nicht ganz zufällig an erster Stelle genannt ist. Zweitens erübrigt sich der Hinweis, dass ein Verfahren an einer Institution angewandt wird, an der keine adäquaten Erfahrungen bestehen, und drittens sollte die Patientin eben an eine Institution geschickt werden wo für das geplante Verfahren eine</p>
--	--	---	---	---	--	--	---

			<p>Tumor eine Leberresektion indiziert sein [1133-1136].</p>	<p>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.</p> <p>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 [1133-1136].</p> <p>Auch wenn mit den erwähnten Verfahren nicht immer ein curativer Ansatz verfolgt werden kann, kann doch u.U. eine progressionsfreie Zeit erreicht werden.</p>	<p>Gordon et al. 2014 (PMID: 24337647 und auch PMID: 25156827). Die Chemoembolisation spielt demgegenüber bei Mammakarzinom keine Rolle, mir ist nicht bekannt, dass es hier zu eine Datenlage gibt. Daten zum sequentiellen Einsatz von lokal-ablativen Methoden bei lebermetastasiertem Mamma-Karzinom mit kontrollierter extrahepatischer Erkrankung, wie sie auch in S3-Leitlinie beschrieben werden, liefert die Publikation von Seidenticker M. et al, BMC Cancer 2015 (PMID: 26169362).</p>		<p>Ausschluss extrahepatischer Metastasen sowie eines lokal-/lokoregionalen Rezidivs und von Zweitkarzinomen.</p> <p>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 [1133-1136].</p> <p>Auch wenn mit den erwähnten Verfahren nicht immer ein kurativer Ansatz verfolgt werden kann, kann doch u.U. eine progressionsfreie Zeit erreicht werden.</p>	<p>adäquate Expertise existiert.</p> <p>- Die Daten zu SIRT sind extrem spärlich. Dennoch könnte die Formulierung: ‚Als lokoregionäres Therapieverfahren kann die Yttrium-90-Radioembolisation (SIRT) bei einer hepatischen Metastasierung erwogen werden, die die Möglichkeiten der lokalen Verfahren in Bezug auf Anzahl und Größe übersteigen.‘ eingefügt werden. Für andere lokoregionäre Verfahren, die kommerziell gerne angeboten werden, sollte es mangels Daten dagegen keinen Platz in der Leitlinie geben.</p> <p>- Gute Ergänzung:‘ Im Einzelfall kann im Rahmen des onkologischen Gesamtkonzepts auch bei mehreren</p>
--	--	--	--	---	--	--	---	---

								<p>oder bilateralen Lebermetastasen oder auch bei limitiertem, jedoch stabilem extrahepatischem Tumor eine Leberresektion oder interventionelle Lebertherapie indiziert sein [1133-1136].</p> <p>- Auch wenn mit den erwähnten Verfahren nicht immer ein curativer Ansatz verfolgt werden kann, kann doch u.U. eine progressionsfreie Zeit erreicht werden.'</p>
8	10	<p>Kap. 4.5.4.3. S. 116</p>	<p>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</p>	<p>Weil die hierfür erforderlichen Array-Analysen in der täglichen Diagnostik nicht realisierbar sind, wurden kommerziell verfügbare Genexpressionstests entwickelt, mittels derer die intrinsischen Subtypen in der klinischen Diagnostik zuverlässig nachgewiesen werden können und die eine prognostische Signifikanz besitzen: Der PAM50-</p>	<p>Neben dem PAM50-Genexpressionstest steht seit dem Jahr 2011 der Blueprint-Test für die Bestimmung der intrinsischen Subtypen zur Verfügung.</p> <p>Der zuverlässige Nachweis der Subtypen und der prognostischen Signifikanz wurde in den folgenden Studien gezeigt.</p> <p>Whitworth P., et al., Chemosensitivity Predicted by Blueprint 80-Gene Functional Subtype and MammaPrint in the Prospective Neoadjuvant Breast</p>	<p>Rückkoppelung an AG</p>	<p>Konsens AG: Keine Änderung!</p>	

			eine prognostische Signifikanz besitzt.	Genexpressionstest [515] und der BluePrint-Test [6 Referenzen].	<p>Registry Symphony Trial (NBRST). Ann Surg Oncol 2014, DOI 10.1245/s10434-014-3908-y</p> <p>Glück S., et al., Molecular subtyping of early-stage breast cancer identifies a group of patients who do not benefit from neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat 2013, 139:759-767</p> <p>Nguyen B., et al., Comparison of molecular subtyping with BluePrint, MammaPrint, and TargetPrint to local clinical subtyping in breast cancer patients. Ann Surg Oncol 2012, 19:3257-3263.</p> <p>Krijgsman O., et al., A diagnostic gene profile for molecular subtyping of breast cancer associated with treatment response. Breast Cancer Res Treat 2012, 133:37-47</p> <p>De Snoo F., et al., Combined Use of MammaPrint and Molecular Subtyping Profile (BluePrint) to Identify Subgroups with Marked Differences in Response to Neoadjuvant Treatment. J Clin Oncol 2011, 29:10613</p> <p>Goldhirsch A., et al., Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast</p>			
--	--	--	---	---	--	--	--	--

					Cancer 2011. In Ann Oncol. Volume 22; 2011:1736-1747			
9	10	Kap. 4.5.4.3. S. 117	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 [521].	<p>[521]. Nach dieser Stelle einfügen:</p> <p>Die prospektive neoadjuvante Studie mit Blueprint konnten zeigen, dass insgesamt 22% der mit IHC/FISH bestimmten Subtypen durch molekulare Subtypisierung mit Blueprint in eine entweder Chemosensitive (luminal) oder chemosensitivere (Her 2 oder basale) Gruppe klassifiziert werden konnten. [Literaturstelle].</p> <p>Die pCR Ergebnisse (pathological clinical response) untermauern diese Reklassifizierung: 43% der IHC/FISH Her2+ Patientinnen wurden sowohl in Luminal A reklassifiziert, mit einer pCR von 3%, als auch zu basal (pCR 35%). Die pCR der molekular bestimmten Her2+ Patientinnen zeigte mit 53% vs 37% pCR der IHC/FISH klassifizierten Her2+ Patientinnen eine wesentlich höhere Ansprechrate auf die Chemotherapie.</p>	<p>Auch die diskordanten Ergebnisse von Blueprint vs. molekulare Subtypisierung sollte angegeben werden, diese zeigen in dieselbe Richtung wie beim Pam 50</p> <p>Referenz:</p> <p>Whitworth P., et al., Chemosensitivity Predicted by Blueprint 80-Gene Functional Subtype and MammaPrint in the Prospective Neoadjuvant Breast Registry Symphony Trial (NBRST). Ann Surg Oncol 2014, DOI 10.1245/s10434-014-3908-y</p> <p>Die pCR Ergebnisse (pathological clinical response) untermauern diese Reklassifizierung.</p> <p>Eine pCR von 3% bei Luminal bedeutet, das eine Chemotherapie hier nicht wirkt, während die Wirksamkeit der Therapie mit pCR von 53% wesentlich besser ist als die von 37%. Dies spricht in diesem Fall für die korrektere Einteilung in die entsprechenden Subtypen.</p> <p>Die Decision Impact Studie PRIME wurde an 430 deutschsprachigen Patientinnen durchgeführt und die Ergebnisse von MammaPrint und Blueprint haben die klinische</p>	Rückkopplung an AG	Konsens AG: Keine Änderung!	

				<p>Auch in der WSG PRIME Studie [Literaturstelle] unterschieden sich die klinischen (IHC) und molekularen luminalen Subtypen deutlich in 34% aller Fälle und führten zu einer Änderung der Chemotherapie-Behandlungsentscheidung vor und nach MammaPrint/BluePrint Testung in 29.1% aller Fälle. Diese Änderungen waren sehr stark vom Ergebnis des molekulareren Subtyps beeinflusst: Von den 429 Luminal-A/-B-like Tumoren nach IHC waren nur 283 (65.9%) übereinstimmend mit BluePrint:</p> <p>46% (80/173) der Luminal-B-like Tumoren wurden als Luminal A reklassifiziert. 24% (62/256) der Luminal-A-like Tumoren wurden als Luminal B reklassifiziert.</p> <p>Die Adhärenz der Kliniker und Patientinnen zur Befolgung der Multigentest-Risikoeinschätzung für die Erstellung des Behandlungsplans war mit über 92% in beide Richtungen</p>	<p>Behandlungsentscheidung bei Frauen mit frühem Brustkrebs und bis zu 3 befallenen Lymphknoten stark beeinflusst:</p> <p>Eine Änderung der Behandlungsentscheidung erfolgte in 29.% aller Fälle</p> <p>In 60 Pat. (14.%), änderte sich die Behandlungsentscheidung von CT zu keine CT</p> <p>In 65 Pat. (15.1%) von keine CT zu CT</p> <p>In 104 (24.2%) Pat. wurde an der CT Entscheidung festgehalten und in 201 (46.7%) Pat. blieb man bei der Entscheidung, keine Chemotherapie zu geben</p> <p>Diese Änderung der Behandlungsentscheidung war entscheidend beeinflusst vom Ergebnis des BluePrint Tests.</p> <p>Die klinischen (IHC) und molekularen luminalen Subtypen unterschieden sich deutlich: Änderung in 34% aller Fälle</p> <p>Bei MammaPrint/BluePrint - Patientinnen mit niedrigem Risiko entschieden sich die Ärzte in 92% aller Fälle gegen den Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie. Bei MammaPrint/BluePrint Patientinnen mit hohem Risiko entschieden sich die</p>			
--	--	--	--	--	--	--	--	--

				(CT > keine CT, keine CT > CT) sehr hoch.	Ärzte in 94.3% aller Fälle für eine adjuvante Chemotherapie			
					Referenz: Würstlein, R., et. al., Impact of MammaPrint and Blueprint on early breast cancer treatment decisions: WSG PRIME study results The Breast 2017, 32, S1, p107 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0960-9776(17)30341-7			
10	10	Kap. 4.5.4.4. S. 118	Drei dieser Multigentests wurden ausgedehnt prospektiv-retrospektiv beim frühenhormonrezeptorpositiven Mammakarzinom untersucht. Sowohl EndoPredict® (EP) [529-532] als auch Oncotype DX® [533-537] und Prosigna® (PAM50) [538-541] konnten in diesen Untersuchungen durchgehend zeigen, dass sie Patientinnen in einer Niedrigrisikogruppe mit einem 10-Jahres Fernmetastasenrisiko unter 10% bei rein endokriner Therapie und Verzicht auf adjuvante Chemotherapie	Alle vier Multigentests wurden ausgedehnt prospektiv-retrospektiv beim frühen hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom untersucht. Sowohl EndoPredict® (EP) [529-532] als auch Oncotype DX® [533-537], Prosigna® (PAM50) [538-541] und MammaPrint [1 (s. Literaturangaben rechts)] konnten in diesen Untersuchungen zeigen, dass sie Patientinnen in einer Niedrigrisikogruppe mit einem 10-Jahres Fernmetastasenrisiko unter 10% bei rein endokriner Therapie und Verzicht auf adjuvante Chemotherapie identifizieren konnten. Für den MammaPrint Test	Neben den drei genannten Tests wurde auch der MammaPrint Test umfassend prospektiv-retrospektiv beim frühen hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom untersucht und validiert. Siehe beigefügte Publikationsliste unten: Literaturstelle 103 belegt dies auch für MammaPrint : Zitat: 'Commercially available gene expression signatures like Prosigna, MammaPrint, Oncotype DX, and EndoPredict are recommended by the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) for use in selected patients.' Literaturliste zu MammaPrint: 1) Buyse M., et al., TRANSBIG Consortium: Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-	Rückkopplung an AG	Konsens AG: Keine Änderung!	

		<p>identifizieren konnten. In der multivariaten Analyse zeigte sich die prognostische Bedeutung unabhängig von klassischen klinisch-pathologischen Faktoren wie Alter, Tumorgröße, Nodalstatus. [103].</p>	<p>konnten klinisch vergleichbare Ergebnisse mit 99% zwischen Frischgewebe und FFPE Gewebe gezeigt werden [6,7].</p> <p>In der multivariaten Analyse zeigte sich die prognostische Bedeutung unabhängig von klassischen klinisch-pathologischen Faktoren wie Alter, Tumorgröße, Nodalstatus [103].</p>	<p>negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 2006, 98:1183-1192</p> <p>2) Bueno-de-Mesquita JM., et al., Validation of 70-gene prognosis signature in node-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2009, 117:483-495</p> <p>3) Mook S., et al., TRANSBIG Consortium: The 70-gene prognosis signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. Breast Cancer Res Treat 2009, 116:295-302</p> <p>4) Drukker CA., et al., Long-term impact of the 70-gene signature on breast cancer outcome. Breast Cancer Res Treat 2014, 143:587-592.</p> <p>5) Drukker CA., et al., A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. Int J Cancer 2013, 133:929-936</p> <p>6) Sapino A., et al., MammaPrint Molecular Diagnostics on Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Tissue. The Journal of Molecular Diagnostics 2014, 16:190-197</p> <p>7) Mittempergher L., et al., Gene expression profiles from formalin fixed paraffin embedded breast cancer tissue are largely comparable to fresh</p>			
--	--	--	--	--	--	--	--

					<p>frozen matched tissue. PLoS ONE 2011, 6:e17163.</p> <p>8) Kunz G., Use of a genomic test (MammaPrint™) in daily clinical practice to assist in risk stratification of young breast cancer patients. Arch Gynecol Obstet 2011, 283:597-602</p> <p>9) Knauer M., et al., Identification of a low-risk subgroup of HER-2-positive breast cancer by the 70-gene prognosis signature. Br J Cancer 2010, 103:1788-1793</p> <p>10) Mook S., et al., Metastatic potential of T1 breast cancer can be predicted by the 70-gene MammaPrint signature. Ann Surg Oncol 2010, 17:1406-1413.</p> <p>11) Knauer M., et al., The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2010, 120:655-661</p> <p>12) Mook S., et al., The 70-gene prognosis signature predicts early metastasis in breast cancer patients between 55 and 70 years of age. Ann Oncol 2010, 21:717-722</p> <p>13) Bueno-de-Mesquita JM., et al., Use of 70-gene signature to predict prognosis of patients with node-negative breast cancer: a prospective</p>			
--	--	--	--	--	--	--	--	--

					<p>community-based feasibility study. Lancet Oncol 2007, 8:1079-1087</p> <p>14) van de Vijver MJ., et al., A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. N Engl J Med 2002, 347:1999-2009</p> <p>15) van 't Veer LJ., et al., Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature 2002, 415:530-536</p>		
11	10	<p>Kap. 4.5.4.4. S. 118</p>	<p>In der prospektiven MINDACT Studie wurde MammaPrint® mit klinisch-pathologischen Kriterien (AdjuvantOnline®) verglichen [506].</p> <p>32% hatten diskordante Ergebnisse zwischen genomischer (G) und klinisch-pathologischer (C) Risikoeinteilung. C high-risk / G low-risk Patientinnen hatten ein metastasenfreies Überleben von 94,8%, wenn sie zur genomischen Risikoeinteilung randomisiert wurden und dementsprechend keine Chemotherapie</p>	<p>In der prospektiven von der EORTC durchgeführten MINDACT Studie wurde MammaPrint® mit klinisch-pathologischen Kriterien (AdjuvantOnline®) verglichen [506]. In diese Studie wurden 6.693 Patientinnen eingeschlossen. Dabei konnte gezeigt werden, dass die konkordante Niedrigrisiko-Gruppe (C low / G low) ein hervorragendes metastasenfreies Überleben nach 5 Jahren von 97,6% bei alleiniger endokriner Therapie hatte. Dies betraf 41 % der gesamten Studienpopulation. Die Patientinnen mit diskordantem Ergebnis (klinisches Hochrisiko, genomisch niedriges Risiko; 23% der Studienpopulation), die ausschließlich eine</p>	<p>Wenn die Ergebnisse der Niedrigrisiko-Gruppe für die anderen Studien (TaylorX , Plan B..) aufgezeigt werden, sollte das auch für die MINDACT Studie erfolgen. Die konkordante Risikogruppe in der MINDACT-Population mit niedrigem Risiko zeigte nach einem Follow-up von 5 Jahren ein hervorragendes Ergebnis von 97,6 % fernmetastasenfreies Überleben bei alleiniger endokriner Therapie. Diese Gruppe umfasste immerhin 41 % des gesamten Studienkollektivs in MINDACT und war somit deutlich größer als in Plan B und TaylorX</p> <p>Neben der Risikovergleiche der konkordanten und diskordanten Patientinnengruppen war das Primärziel der MINDACT Studie, dass in der diskordante Gruppe (C high /G low) mit alleiniger endokriner Therapie die untere Grenze des 95% - Konfidenzintervalls für die Rate des 5-</p>	<p>Rückkoppelung an AG</p>	<p>Konsens der AG:</p> <p>In der prospektiven MINDACT Studie wurde MammaPrint® mit klinisch-pathologischen Kriterien (AdjuvantOnline®) verglichen [506]. 32% hatten diskordante Ergebnisse zwischen genomischer (G) und klinisch-pathologischer (C) Risikoeinteilung. C high-risk / G low-risk Patientinnen hatten ein erkrankungsfreies Überleben von 90,3%, wenn sie zur genomischen Risikoeinteilung randomisiert wurden und dementsprechend keine Chemotherapie erhielten.</p>

		<p>erhielten und umgekehrt hatten C low-risk / G high-risk Patientinnen ein metastasenfreies Überleben von 93,9%, wenn sie zur klinischen Risikoeinteilung randomisiert wurden und ebenfalls keine Chemotherapie erhielten. Daraus ergibt sich, dass bei Diskrepanz zwischen genomischer und klinischer Einschätzung in beiden Fällen (C high-risk / G low-risk und C low-risk / G high-risk) von einer low-risk Situation ausgegangen werden kann und keine Chemotherapie nötig ist.</p>	<p>endokrine Therapie erhielten, hatten nach 5 Jahren ein sehr gutes fernmetastasenfreies Überleben von 94,7 %. Daraus ergibt sich dass für diese Patientinnen von einer low risk Situation ausgegangen werden kann und keine Chemotherapie nötig ist.</p> <p>Dabei hatten 48% dieser Patientinnengruppe 1-3 befallene Lymphknoten, 58% einen Tumor > 2 cm und zu 93% einem Tumor mit Grad 2 oder 3, was dafür spricht dass der MammaPrint Test ein von klinischen Faktoren unabhängiges Ergebnis liefert. Insgesamt konnte bei 46% der Patientinnen mit klinisch hohem Risiko auf eine Chemotherapie verzichtet werden.</p>	<p>Jahres-Überlebens ohne Fernmetastase (d.h. die Nichtinferioritätsgrenze) von 92% nicht unterschreiten darf. Dieses Primärziel wurde vollumfänglich erreicht.</p> <p>Die primäre Analysegruppe der MINDACT Studie hatte ein fernmetastasenfreies Überleben nach 5 Jahren von 94.8 % ohne Chemotherapie, obwohl 48% der primären Analysegruppe 1- 3 positive Lymphknoten, 58% einen Tumor größer als 2 cm und 93% einen Grad 2 oder 3 Tumor hatten. Insgesamt konnte 46% der Patientinnen mit klinisch hohem Risiko eine Chemotherapie erspart werden.</p> <p>Referenz 506 der Konsultationsfassung (EORTC MINDACT Studie)</p> <p><u>Weitere Referenzen:</u></p> <p>Grischke, E-M., et al., Wer profitiert eigentlich von einer Maximaltherapie beim Mammakarzinom Gynäkologische Praxis 42, 8-17 (2017)</p> <p>Harbeck, N. Über Multigensignaturen muss man als Kliniker Bescheid wissen. TZM-News: 42,1/ 2017</p>	<p>In der Chemotherapiegruppe wurde für die Patientinnen eine Risikominderung von absolut etwa 3 Prozentpunkten beobachtet, die in der Per-Protokoll-Auswertung statistisch signifikant war (p=0,03; Hazard Ratio 0,64). Daraus ergibt sich, dass ein relevanter Effekt der Chemotherapie nicht ausgeschlossen werden kann.</p>	
--	--	---	---	--	---	--

12	10	Kap. 4.5.4.4. S. 119	<p>Ein Vergleich der prognostischen Aussagekraft zwischen den beiden Genexpressions-Assays Oncotype DX® und PAM50 in der TransATAC Studie zeigte, dass der mittels PAM50 bestimmte Risikoscore ROR (risk of recurrence) mehr prognostische Informationen bei ER-positiven, endokrin behandelten Patientinnen lieferte als der durch Oncotype DX® berechnete Recurrence Score (RS) [544]. [...]</p> <p>Der Vergleich des RS mit dem EPclin-Score in dieser Studie ist jedoch klinisch nicht ohne weiteres interpretierbar, da die etablierten Grenzwerte des RS nicht berücksichtigt wurden.</p>	<p>Nach „Grenzwerte des RS nicht berücksichtigt wurden“ einfügen:</p> <p>Ein Vergleich der Genexpressionstests MammaPrint mit Oncotype DX erfolgte in der prospektiven Beobachtungsstudie PROMIS (Referenz siehe Spalte rechts) 58 Institutionen in USA beteiligten sich an der Untersuchung von 840 Patientinnenproben (LN+/LN-), die ein intermediäres RS-Ergebnis (18 – 30) im 21-Gentest hatten.</p> <p>Insgesamt reklassifizierten die binären MammaPrint - Ergebnisse 374 (45%) der Patientinnen als Niedriges Risiko und 466 (55%) der Patientinnen als Hohes Risiko. Bei 171 von 226 Patientinnen mit Hochrisiko-Einordnung nach 70-GS wurde eine Chemotherapie im Behandlungsplan hinzugefügt. Bei 108 von 142 Patientinnen mit Niedrigrisiko-Klassifizierung nach 70-GS wurde die Chemotherapie aus dem Behandlungsplan entfernt. Dies stellt in beiden Fällen eine Änderung in der</p>	<p>Es gibt auch vergleichende Studiendaten zu MammaPrint vs Oncotype DX (ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01617954)</p> <p>Die Daten wurden 2016 auf dem ASCO Kongress veröffentlicht und zeigen, dass die mit Oncotype als intermediär klassifizierten Patientinnen mit MammaPrint in eindeutige Niedrigrisiko - und Hochrisikopatientinnen eingeordnet werden können - unabhängig vom Wert des ROR score. Die Adhärenz der in der Studie beteiligten Kliniker zu den Ergebnissen des MammaPrint resultierte in einer sehr hohen Rate an Behandlungsänderungen: Bei 171 von 226 Patientinnen mit Hochrisiko-Einordnung nach MammaPrint wurde eine Chemotherapie im Behandlungsplan hinzugefügt. Bei 108 von 142 Patientinnen mit Niedrigrisiko-Klassifizierung nach 70-GS wurde die Chemotherapie aus dem Behandlungsplan entfernt. Dies stellt in beiden Fällen eine Änderung in der Behandlungsentscheidung von 76 % dar. Mit MammaPrint wurden insgesamt 45% der mit Oncotype intermediären Patientinnen als Low Risk und 55% als High Risk reklassifiziert.</p> <p><u>Referenz</u></p>	Rückkoppelung an AG	Konsens AG: Keine Änderung!	
----	----	--------------------------------	---	---	---	---------------------	--	--

				Behandlungsentscheidung von 76 % dar.	Tsai, M. et al., 70 gene signature provides risk stratification and treatment guidance for patients classified as intermediate by the 21-gene assay (PROMIS). ASCOpubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.571			
13	10	Kap. 4.5.4.4. S. 119	Von der American Society of Clinical Oncology Clinical (ASCO) wurde aktuell eine Leitlinie für den Einsatz von Biomarkern ...	Dieser Abschnitt sollte im Hinblick auf ein Focus-Update der ASCO Leitlinien vom 17.7.2017 gestrichen werden und durch eine überarbeitete Fassung ersetzt werden. Wenn dies nicht möglich ist sollten die Update ASCO Leitlinien von 2017 zumindest zusätzlich eingefügt werden. Vorschlag Text: Zusätzlich zu ER, PgR und HER2 wurde eine ausreichende Evidenz für einen klinischen Nutzen der oben erwähnten Multigentests MammaPrint®, Oncotype DX®, EndoPredict® und Prosigna® bei nodal-negativen Patientinnen bestätigt, dabei wurde die Evidenz für MammaPrint®, Oncotype DX® und für Prosigna mit „hoch“ und für EndoPredict® mit	Die aktuellste Publikation der ASCO ist diese: Krop, I. et al., Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol. 2017 July 10 DOI: 10.1200/JCO.2017.74.0472 Diese sollte bei der Erstellung dieser aktualisierten S3 Leitlinie unbedingt berücksichtigt werden. Das Kapitel 4.5.4.4. hat aufgrund des laufenden Verfahrens beim gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) nach §§ 135 und 137h SGB V betreffend spezieller Biomarker-Tests bei Brustkrebs besondere Relevanz. Obendrein unterliegt dieser Themenbereich aufgrund aktueller Publikationen und auf Basis dieser Publikationen zeitnah aktualisierter Leitlinien einem rapiden Wandel. Sowohl die Leitlinien der ASCO als auch die der St. Gallen Konsensusgruppe haben die Empfehlungen für den MammaPrint-	Rückkoppelung an AG	Konsens AG: Von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wurde 2016 eine Leitlinie für den Einsatz von Biomarkern für die adjuvante systemische Therapieentscheidung bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom und bekannten ER-/PgR- und HER2-Status publiziert [478]. Bei der Literatursuche wurden systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und randomisierte Studien herangezogen. Zur Erstellung dieser Leitlinie wurden 50 Studien aus den Jahren 2006-2014 verwendet. Eine randomisiert prospektive und 18 prospektiv-retrospektive Studien	

			<p>„mittelgradig“ bewertet. Bei Patientinnen mit Lymphknoten-positivem Brustkrebs wird der MammaPrint-Test mit mittelgradiger Evidenz empfohlen, um Entscheidungen über die Zurückhaltung einer adjuvanten systemischen Chemotherapie zu treffen. Dies betrifft insbesondere die Patientinnenpopulation mit hohem klinischer Risikoeinschätzung (nach MINDACT Kategorisierung).</p>	<p>Test aufgrund der MINDACT Studie aktualisiert. Daher sehen wir unter anderem den dringenden Bedarf den Abschnitt, der die ASCO-Leitlinien direkt referenziert, im Hinblick auf das publizierte Focus-Update vom 17.7.2017 zu MammaPrint zu aktualisieren</p> <p>In den aktualisierten ASCO-Leitlinien vom 10. Juli 2017 werden von allen untersuchten Biomarkern zur Entscheidungshilfe für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie bei ER / PgR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs alle vier Genexpressionstests (Oncotype DX, MammaPrint, Endopredict und Pam50 für den Einsatz bei Lymphknoten-negativem Brustkrebs empfohlen.</p> <p>Bei Patientinnen mit Lymphknoten-positivem Brustkrebs wird aufgrund der aktuellsten Studienlage einzig der MammaPrint-Test empfohlen, um Entscheidungen über die Zurückhaltung einer adjuvanten systemischen Chemotherapie zu treffen. Dies betrifft insbesondere die Patientinnenpopulation mit hohem klinischer Risikoeinschätzung (nach MINDACT Kategorisierung)</p> <p>ASCO Leitlinienempfehlung zu MammaPrint im Detail (Übers.)</p>		<p>hatten den klinischen Nutzen zusätzlicher Biomarker für die Entscheidung zu einer adjuvanten systemischen Therapie evaluiert. Nach der Publikation der MINDACT Studie wurde außerdem im Juli 2017 ein fokussiertes Update der ASCO Biomarker Leitlinie zum Einsatz des MammaPrint® veröffentlicht (Kropf I et al. J Clin Oncol 35: 2838-2847). Zusammengefasst konnte für die Wahl einer speziellen Therapie keine Studie identifiziert werden. Zusätzlich zu ER, PgR und HER2 wurde eine ausreichende Evidenz für einen klinischen Nutzen der oben erwähnten Multigentests Oncotype DX®, EndoPredict®, und Prosigna® und MammaPrint® bei nodal-negativen Patientinnen mit ER/PR-positiven, HER2-negativen Karzinomen bestätigt, dabei wurde die Evidenzqualität für Oncotype DX®, und für Prosigna® und</p>	
--	--	--	---	---	--	---	--

				<p>Bei ER / PgR-positivem, HER2-negativem, Lymphknoten-negativem Brustkrebs kann der MammaPrint-Assay (MammaPrint; Agendia, Irvine, CA) bei Patientinnen mit hohem klinischen Risiko nach MINDACT Kategorisierung eingesetzt werden, um Entscheidungen über die Zurückhaltung einer adjuvanten systemischen Chemotherapie zu treffen, da der Test die Fähigkeit besitzt, eine Patientinnenpopulation mit guter Prognose und potenziell begrenzten Chemotherapienutzen zu identifizieren. (Starke Empfehlung, EB)</p> <p>Bei ER / PgR-positivem, HER2-negativem, Lymphknoten-negativem Brustkrebs sollte der MammaPrint-Assay nicht bei Patientinnen mit niedrigem klinischen Risiko nach MINDACT-Kategorisierung eingesetzt werden, um Entscheidungen über die Einbehaltung einer adjuvanten systemischen Chemotherapie zu treffen. Frauen in der niedrigen klinischen Risikokategorie hatten ausgezeichnete Ergebnisse und schien nicht von einer Chemotherapie zu profitieren, auch wenn sie ein hohes genomisches Risiko aufwiesen. (Starke Empfehlung, EB-H)</p> <p>Bei ER / PgR-positivem, HER2-negativem, Lymphknoten-positivem Brustkrebs kann der MammaPrint-Assay bei Patientinnen mit 1-3 positiven Lymphknoten und hohem</p>	<p>MammaPrint® mit „hoch“ und für EndoPredict® mit „mittelgradig“ bewertet. Im fokussierten Update wurde außerdem ein möglicher Nutzen des MammaPrint® bei nodal-positiven Patientinnen mit ER/PR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinomen und 1 bis 3 befallenen Lymphknoten sowie hohem klinischen Risiko (nach MINDACT-Kategorisierung) festgestellt (Evidenzqualität: hoch).</p>	
--	--	--	--	---	---	--

					<p>werden, um Entscheidungen über die Zurückhaltung einer adjuvanten systemischen Chemotherapie zu treffen, da der Test die Fähigkeit besitzt, eine Patientinnenpopulation mit guter Prognose und potenziell begrenzten Chemotherapienutzen zu identifizieren. (Moderate Empfehlung; EB-H)</p> <ul style="list-style-type: none"> · Allerdings sollten solche Patientinnen darüber informiert werden, dass ein Nutzen der Chemotherapie nicht ausgeschlossen werden kann, insbesondere bei Patientinnen mit mehr als einem beteiligten Lymphknoten <p>Bei ER / PgR-positivem, HER2-negativem, Lymphknoten-positivem Brustkrebs sollte der MammaPrint-Assay nicht bei Patientinnen mit 1-3 positiven Knoten und niedrigem klinischen Risiko nach MINDACT-Kategorisierung verwendet werden, um Entscheidungen über die Zurückhaltung einer adjuvanten systemischen Chemotherapie zu treffen. Es gibt nicht genügend Daten über den klinischen Nutzen von MammaPrint in dieser spezifischen Patientinnenpopulation. (Moderate Empfehlung; IC-L)</p>			
--	--	--	--	--	---	--	--	--

14	10	Kap. 4.5.4.4. S. 120	Das Statement in der hier vorliegenden Leitlinie orientiert sich an der aktuellen ASCO Biomarker Guideline	<p>Dies ist so nicht mehr korrekt und sollte aktualisiert werden:</p> <p>Textvorschlag</p> <p>Das Statement in der hier vorliegenden Leitlinie orientiert sich an der ASCO Biomarker guideline vor der Aktualisierung am 10. Juli 2017</p>	Die aktuelle ASCO Biomarker guideline: Krop, I. et al., Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol. 2017 July 10 DOI: 10.1200/JCO.2017.74.0472	Rückkopplung an AG	Konsens AG: Keine Änderung!	
15	10	Kap. 4.5.4.4. S. 121	...Multigentest bei der Entscheidung gegen eine (neo-)adjuvante Chemotherapie herangezogen werden, wenn dieser ein niedriges Rückfallrisiko vorhersagt.	<p>Ab Zeile 37 hier einfügen:</p> <p>Die aktuellen Leitlinien der St. Gallen Konsensuskonferenz empfehlen hier den Einsatz der Multigentests MammaPrint und Oncotype DX für Patientinnen mit 1-3 befallenen Lymphknoten, während die ASCO Biomarker guideline in dieser Situation nur einen Test (MammaPrint) empfiehlt.</p>	<p>Damit ist die S3-Leitlinienkommission nicht in Übereinstimmung mit den aktuellen Leitlinien der St. Gallen Konsensuskonferenz 2017 und den aktuellen ASCO Biomarker Leitlinien.</p> <p>St. Gallen Konsensuskonferenz Empfehlung 2017:</p> <p>In der neuen St. Gallen Leitlinie 2017 wurde die Empfehlung von MammaPrint gegenüber der Vorversion erweitert und als Entscheidungsgrundlage auch für Patientinnen mit Lymphknoten-positivem Brustkrebs empfohlen. Die Daten der MINDACT- Studie konnten zeigen, dass Patientinnen mit „MammaPrint „low risk“-Ergebnis und einem geringen Grad an Lymphknotenbefall eine gute Prognose mit oder ohne Chemotherapie zu haben scheinen.“ Es wurde lediglich</p>	Rückkopplung an AG	Konsens AG: Keine Änderung!	

				<p>ein weiterer Genexpressionstest als Entscheidungsgrundlage für lymphknoten-positive Patientinnen empfohlen (Oncotype DX)</p> <p>Mit den aktualisierten „St. Gallen“-Richtlinien wird MammaPrint auch weiterhin bei der Entscheidungsfindung über eine adjuvante Chemotherapie bei Tumoren empfohlen, bei denen keine Lymphknoten befallen sind (Lymphknoten-negative Patientinnen), sowie als prognostischer Marker, um als Entscheidungsgrundlage bei der adjuvanten endokrinen (Hormon-)Therapie bei Lymphknoten- negativen Patientinnen zu helfen.</p> <p>Curigliano G., et al., De-escalating and Escalating Treatments for Early Stage Breast Cancer: The St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. Ann Oncol 2017 mdx308.</p> <p>ASCO Biomarker Leitlinien 2017</p> <p>Siehe Begründung von 4.5.4.4. S. 120:</p> <p>Bei ER / PgR-positivem, HER2-negativem, Lymphknoten-positivem Brustkrebs kann der MammaPrint-Assay bei Patientinnen mit 1-3 positiven Lymphknoten und hohem klinischen Risiko nach MINDACT-</p>			
--	--	--	--	---	--	--	--

					<p>Kategorisierung verwendet werden, um Entscheidungen über die Zurückhaltung einer adjuvanten systemischen Chemotherapie zu treffen, da der Test die Fähigkeit besitzt, eine Patientinnenpopulation mit guter Prognose und potenziell begrenzten Chemotherapienutzen zu identifizieren. (Moderate Empfehlung; EB-H)</p> <p>· Allerdings sollten solche Patientinnen darüber informiert werden, dass ein Nutzen der Chemotherapie nicht ausgeschlossen werden kann, insbesondere bei Patientinnen mit mehr als einem beteiligten Lymphknoten.</p> <p>Krop, I. et al., Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused</p> <p>Update. J Clin Oncol. 2017 July 10 DOI: 10.1200/JCO.2017.74.0472</p>			
16	11	Kap. 9 1. Satz S. 331	Die Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms des Mannes sollte interdisziplinär erfolgen und erfordert aufgrund der tumorbiologischen Eigenschaften und	Urologen/Andrologen miteinbeziehen!	Es fehlt der Hinweis auf die notwendige Einbindung des Urologen/Andrologen in der Behandlung des Mannes. Ein ganz wesentlicher Ansatzpunkt in der Therapie des Mammakarzinoms ist gerade beim Mann die Antihormonbehandlung. Diese steht	Rückkopplung AG	<p>Konsens AG:</p> <p>Erweiterung des HGTs um:</p> <p>Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Brustzentren,</p>	

		Ähnlichkeit zu dem Mammakarzinom der Frau gynäo-onkologische Fachexpertise.		aber in einer ganz wesentlichen Wechselwirkung zu den allgemeinen geschlechtsbezogenen Gesundheitsproblemen des Mannes. Bsp: - Behandlung der sexuellen Störung durch die Tamoxifentherapie – Problematik des höheren Risikos und der Aggressivität des Prostatakrebses bei Männern mit BRCA-Mutationen,...		niedergelassenen Gynäkologen, Urologen und Andrologen wird insbesondere angeraten bei der Behandlung der sexuellen Störungen durch die Tamoxifentherapie, bei Männern mit BRCA Mutationen [1] mit einem damit einhergehenden erhöhten Risiko für Prostatakrebs und bei Männern mit Brustkrebs bei denen eine Behandlung des benignen Prostatasyndroms erfolgen soll [2]. [1] Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. Castro et al. J Clin Oncol. 2013 May 10“ [2] Bulletin zur Arzneimittelsicherheit des BfArM, Ausgabe 3 vom September 2010	
--	--	--	--	--	--	--	--

17	11	Kap. 3.1. S. 34	„Die individuelle somatische, psychische und soziale Situation, das Alter und die Komorbiditäten der Patientin sind im Rahmen der Gesprächsführung zu berücksichtigen.“	Es ist unverzichtbar hier auch einzuschließen, dass im Rahmen der Gesprächsführung auch das Geschlecht zu berücksichtigen ist!	Bezug auf „Leitlinie Gesundheitsinformation“: Es ist ethisch geboten, respektvoll und sensibel auf die Wertvorstellungen und Sorgen der Nutzerinnen und Nutzer von Gesundheitsinformationen einzugehen, ihre Autonomie, kulturellen Unterschiede, subjektive Gesundheitsvorstellungen und Theorien, geschlechts- und altersspezifischen Belange sowie die Belange von Menschen mit Behinderungen zu achten.	Rückkopplung an AG	Konsens AG: Änderung annehmen: „Die individuelle somatische, psychische und soziale Situation, das Geschlecht, das Alter und die Komorbiditäten sind im Rahmen der Gesprächsführung zu berücksichtigen.“
18	12	Kap. 4.6. S. 155	Haut- oder Brustwandinfiltration (T4)	Haut- oder Brustwandinfiltration (T4a, T4b)	Korrespondierende Kategorien zu den beschriebenen Infiltrationen	Rückkopplung an AG	Konsens AG: Änderung annehmen: Haut- oder Brustwandinfiltration (T4a, T4b)
19	13	Kap. 4.5.4.4. S.118	„C high-risk / G low-risk Patientinnen hatten ein metastasenfreies Überleben von 94,8%, wenn sie zur genomischen Risikoeinteilung randomisiert wurden und dementsprechend keine Chemotherapie erhielten und umgekehrt hatten C low-risk / G high-risk	C high-risk / G low-risk Patientinnen hatten ein erkrankungsfreies 5-Jahres Überleben von 90,3%, wenn sie zur genomischen Risikoeinteilung randomisiert wurden und dementsprechend keine Chemotherapie erhielten. In der Chemotherapiegruppe wurde für diese Patientinnen eine Risikominderung von absolut etwa 3	Auch vorher wird in diesem Absatz auf das erkrankungsfreie Überleben – z. B. bei TAILORx – rekurriert. Das ist unseres Erachtens auch sachgerechter, weil selbstverständlich auch Lokalrezidive und Zweitkarzinome eine große Bedeutung für die Betroffenen haben. Darüber hinaus ist es aus unserer Sicht notwendig, darzustellen, was durch den Verzicht auf eine Chemotherapie aufgegeben wird. Leider kann das	Rückkopplung an AG	Konsens AG: Änderung annehmen: C high-risk / G low-risk Patientinnen hatten ein erkrankungsfreies Überleben von 90,3%, wenn sie zur genomischen Risikoeinteilung randomisiert wurden und dementsprechend keine

			<p>Patientinnen ein metastasenfreies Überleben von 93,9%, wenn sie zur klinischen Risikoeinteilung randomisiert wurden und ebenfalls keine Chemotherapie erhielten. Daraus ergibt sich, dass bei Diskrepanz zwischen genomischer und klinischer Einschätzung in beiden Fällen (C high-risk / G low-risk und C low-risk / G high-risk) von einer low-risk Situation ausgegangen werden kann und keine Chemotherapie nötig ist.“</p>	<p>Prozentpunkten beobachtet, die in der Per-Protokoll-Auswertung statistisch signifikant war (p = 0,03; Hazard Ratio ≈ 0,64). Daraus ergibt sich, dass ein relevanter Effekt der Chemotherapie nicht ausgeschlossen werden kann.</p>	<p>bislang in direkter Weise nur die Studie MINDACT beantworten. Es ist in diesem Zusammenhang unverständlich, warum von den Autoren und auch in dem vorliegenden Entwurf diese Frage offenbar nur als sekundär bzw. noch nicht einmal berichtsrelevant eingeschätzt wird.</p> <p>Im Protokoll der MINDACT-Studie wurde eine Risikoreduktion in der Größenordnung von 3 Prozentpunkten (Hazard Ratio ≈ 0,75) für die Powerüberlegungen bei zwei Unterfragestellungen (Chemotherapievarianten, Sequenz der endokrinen Therapie) als relevanter Unterschied definiert [Protokoll der MINDACT-Studie, Abschnitt 10.1.1; verfügbar unter: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1602253/suppl_file/nejmoa1602253_protocol.pdf]. Eine Risikominderung durch die Chemotherapie in genau dieser Größenordnung wurde nun bei den diskordanten Gruppen beobachtet. Das sollte auch so beschrieben und benannt werden.</p>		<p>Chemotherapie erhielten. In der Chemotherapiegruppe wurde für die Patientinnen eine Risikominderung von absolut etwa 3 Prozentpunkten beobachtet, die in der Per-Protokoll-Auswertung statistisch signifikant war (p=0,03; Hazard Ratio≈0,64). Daraus ergibt sich, dass ein relevanter Effekt der Chemotherapie nicht ausgeschlossen werden kann.</p>	
20	13	<p>Kap. 4.5.4.4. S.118</p>	<p>„Diese Ergebnisse zeigen, dass für die individuelle Patientin unterschiedliche Tests unterschiedliche Risikoeinteilungen und</p>	<p>Diese Ergebnisse zeigen, dass für die individuelle Patientin unterschiedliche Tests unterschiedliche Risikoeinteilungen und damit divergente Empfehlungen für</p>	<p>Das – im wahrsten Sinne des Wortes – Entscheidende ist doch, dass lt. Test X ggfs. eine Empfehlung für eine Chemotherapie, lt. Test Y eine Empfehlung gegen eine Chemotherapie ausgesprochen wird.</p>	<p>Rückkoppelung an AG</p>	<p>Konsens AG: Änderung annehmen:</p> <p>Diese Ergebnisse zeigen, dass für die individuelle Patientin unterschiedliche</p>	

			differente Subtypbestimmung ergeben können. Die Autoren schlussfolgerten, dass es verschiedene Wege gibt, das nach Lokaltherapie und endokriner Therapie verbleibende Risiko der Patientin einzuschätzen.“	oder gegen eine Chemotherapie ergeben können.	Das bedeutet in letzter Konsequenz, dass die Empfehlung bei einem relevanten Anteil Betroffener davon abhängt, für welchen Test sich die behandelnden Ärztinnen und Ärzte irgendwann einmal entschieden haben. Mit Evidenzbasierung hat das dann nicht mehr viel zu tun. Schlussfolgerungen von Autoren von Originalarbeiten helfen bei diesem Dilemma nicht, zumal die zitierten „verschiedenen Wege“ eben offenbar an verschiedene Ziele führen.		Tests unterschiedliche Risikoeinteilungen und damit divergente Empfehlungen für oder gegen eine Chemotherapie ergeben können.	
21	13	Kap. 4.5.4.4. S.120	„Im Abschlussbericht des IQWiG war ein wesentliches Gegenargument gegen die oben referierten und größtenteils im aktuellen systematischen Review für Biomarker der ASCO verwendeten Prognosestudien, dass weniger als 70% der in den Studien rekrutierten Tumorproben mit den genannten Multigentests untersucht werden konnten.“	Im Abschlussbericht des IQWiG war ein wesentliches Gegenargument gegen die oben referierten und größtenteils im aktuellen systematischen Review für Biomarker der ASCO verwendeten Prognosestudien, dass weniger als zufallsbereinigt 70% der in den Studien rekrutierten Tumorproben mit den genannten Multigentests untersucht werden konnten.	Auch wenn im Methodenteil des IQWiG-Abschlussberichts nicht explizit beschrieben, so wurde doch bei jeder Studie geprüft, ob das Fehlen von Daten auf einem mutmaßlichen Zufallsmechanismus beruhen konnte oder nicht. Dies ist dem Abschnitt A3.2.2.1 des IQWiG-Abschlussberichts eindeutig zu entnehmen. So wurde die Studie Martin 2014 in den Bericht eingeschlossen, obschon die Ergebnisse auf nur 45 % der ursprünglich eingeschlossenen Patientinnen beruhten. Allerdings wurde für einen relevanten Anteil ein zufallsbedingter Ausfall angenommen, sodass zufallsbereinigt von 77 % berücksichtigten Proben ausgegangen wurde. Ob damit weiterhin der Ansatz des IQWiG, Studien auszuschließen, wenn	Rückkoppelung an AG	Konsens AG: Änderung annehmen: Im Abschlussbericht des IQWiG war ein wesentliches Gegenargument gegen die oben referierten und größtenteils im aktuellen systematischen Review für Biomarker der ASCO verwendeten Prognosestudien, dass weniger als zufallsbereinigt 70% der in den Studien rekrutierten Tumorproben mit den genannten Multigentests untersucht werden konnten.	

					mehr als 30 % der Proben aus nicht zufälligen Gründen unberücksichtigt blieben, zu kritisieren ist, überlassen wir selbstverständlich der Leitliniengruppe.			
22	13	Kap. 4.5.4.4. S.121	„Randomisierte Therapiestudien, bei denen der Genexpressionstest dazu führt, dass die Chemotherapie gegeben oder weggelassen wird, erscheinen dabei aus ethischer Sicht problematisch. Denn in dieser Situation müssten Patientinnen mit einem niedrigen molekularen Risiko teilweise in den Chemotherapie-Arm randomisiert werden und bei einem Teil der Patientinnen mit einem hohen molekularen Risiko müsste im Rahmen der Randomisierung die Chemotherapie weggelassen werden. In Kenntnis der aktuellen ASCO Biomarker Guideline, der hier vorliegenden S3 Leitlinie und der zugrundeliegenden	Randomisierte Therapiestudien, bei denen der Genexpressionstest dazu führt, dass die Chemotherapie gegeben oder weggelassen wird, erscheinen dabei aus ethischer Sicht vertretbar, wo weiterhin Unsicherheit über das beste Vorgehen besteht. Anderenfalls müsste die Rekrutierung von laufenden randomisierten Studien (z. B. RxPONDER) sofort beendet werden. Leider liegen gegenwärtig noch nicht die Ergebnisse aus dem randomisierten Teil der TAILORx-Studie vor, obwohl diese schon länger angekündigt sind. Die jetzigen Ergebnisse der MINDACT-Studie lassen jedenfalls nicht erkennen, dass der Verzicht auf eine Chemotherapie bei Patientinnen mit einem niedrigen Risiko des	Die Existenz von zahlreichen RCT (TAILORx, MINDACT, RxPONDER) und insbesondere die gegenwärtig vorliegenden Ergebnisse der MINDACT-Studie zeigen, dass eine Randomisierung nicht nur ethisch vertretbar, sondern auch notwendig ist. Registerstudien werden aufgrund der darin inhärenten Verzerrungsmechanismen gerade für den Ausschluss von kleinen bis moderaten Unterschieden zwischen den Ergebnissen verschiedener Strategien nicht helfen. Die Empfehlung für oder wider eine Chemotherapie beruht in der klinischen Praxis gerade nicht auf einem Zufallsprozess, sondern zumeist auch auf prognostisch bedeutsamen Merkmalen, die zudem nicht immer erhoben werden oder gar bekannt sind. Dann können aber die daraus resultierenden Beobachtungen für einen Strategievergleich nicht mehr sinnvoll interpretiert werden.	Rückkoppelung an AG	Konsens AG: Änderung annehmen plus eine Ergänzung: Randomisierte Therapiestudien, bei denen der Genexpressionstest dazu führt, dass die Chemotherapie gegeben oder weggelassen wird, erscheinen dabei aus ethischer Sicht dort vertretbar, wo weiterhin Unsicherheit über das beste Vorgehen besteht. Anderenfalls müsste die Rekrutierung von laufenden randomisierten Studien (z. B. RxPONDER) sofort beendet werden. Leider liegen gegenwärtig noch nicht die Ergebnisse aus dem randomisierten Teil der TAILORx-Studie vor, obwohl diese schon länger angekündigt sind. Die jetzigen Ergebnisse der MINDACT-Studie lassen jedenfalls nicht	

			wissenschaftlichen Publikationen ist daher eine randomisierte Studie ethisch nur schwer zu rechtfertigen. Eine sinnvolle und praktikable Möglichkeit, die Genexpressionstest in der klinischen Praxis weiter zu evaluieren, besteht in der Durchführung von Registerstudien mit langfristiger Nachbeobachtung im Rahmen von Versorgungsforschungsprojekten.“	Multigentests die eindeutig beste Empfehlung ist. Eine sinnvolle und praktikable Möglichkeit, die Genexpressionstest in der klinischen Praxis weiter zu evaluieren, besteht in der Durchführung von Registerstudien mit langfristiger Nachbeobachtung im Rahmen von Versorgungsforschungsprojekten.			erkennen, dass der Verzicht auf eine Chemotherapie bei Patientinnen mit einem niedrigen Risiko des Multigentests die eindeutig beste Empfehlung ist. <i>Registerstudien liegen für den Oncotype DX® bereits vor und belegen die prognostische Bedeutung des Multigentests, auch im Kontext der adjuvanten Chemotherapie, in der nodal-negativen und in der nodal-positiven Situation [549-551].</i>	
23	15	Kap. 5.4.2.2. S. 217	Capecitabine 2000 + Paclitaxel 175	Hier ist die korrekte Zykluslänge 21 Tage! Referenz 1043	/	Rückkopplung an AG	Konsens AG: Keine Änderung!	Ist bereits im Text richtig mit der Zykluslänge von 21 Tagen ausgewiesen.
24	15	Kap. 5.4.2.2. S. 217	Fulvestrant 500/ Palbociclib 125	Korrekt bei FULVESTRANT / PALBOCICLIB: Fulvestrant Tage 1,15,29 (nur im 1. Zyklus, ab Z2 alle 4 Wochen) + Palbociclib (1-21, alle 4 Wochen)	/	Rückkopplung an AG	Konsens AG: Änderung annehmen: 1-21 Palbociclib 1,15,29 (nur im 1. Zyklus, ab 2. Zyklus alle 4 Wochen) Fulvestrant	

25	15	Kap. 5.4.3.6. S.233	Bei wenig ausgebreiteten Befunden können topische Verfahren d.h. ein topisch wirksames Zytostatikum, z. B. Miltefosin, appliziert werden.	Miltefosin gibt es in Deutschland nicht mehr!	/	Rückkopplung an AG	Konsens AG: Miltefosin streichen! Bei wenig ausgebreiteten Befunden können topische Verfahren d.h. ein topisch wirksames Zytostatikum appliziert werden.	
26	15	Kap. 6.3.8. S. 272	/	Hier steht unbedingt korrekturbedürftiger Unsinn	Korrekt ist: Die Neurotoxizität ist meist irreversibel, die Pat. sind daher v.a. in der adjuvanten Situation unter Taxeatherapie in kurzfristigen Abständen ärztlich zu kontrollieren. Nur ein rechtzeitiges Ab-/Umsetzen vermeidet schwere neurologische Schäden. Dies liegt in der Verantwortung des onkologisch verantwortlichen Arztes.	Rückkopplung an AG	Konsens AG: Keine Änderung!	Keine Änderung notwendig; die Neurotoxizität unter Taxanen und Platin ist grundsätzlich reversibel; für eine grundsätzliche Irreversibilität besteht weder die Datenlage noch Anhalt; die Kontrollen und der Umgang ist unter 6.3.8.2. bereits ausführlich beschrieben.
27	15	Kap. 6.3.8. S. 272	/	Am Ende des Absatzes steht: Somit ist die supportive Therapie der Neurotoxizität.... Auch das ist nicht korrekt: Es gibt keinerlei medikamentöse Therapie, nur Bewegungstherapien! Das	Korrekt ist: Eine supportive kausale Therapie der Neuropathie ist nicht bekannt. Eine Grad 2 PNP ist eine schwere, chronische Beeinträchtigung der Lebensqualität! Dem steht ein sehr überschaubarer Vorteil der taxanhaltigen Therapie im Outcome gegenüber. Die Taxan Aufklärung der	Rückkopplung an AG	Konsens AG: keine Änderung!	Keine Änderung notwendig; die Bewegungstherapie gehört zu den supportiven Therapien; dieses ist im weiteren ja genannt; der

				wird in der Folge auch sehr gut herausgearbeitet.	Patientinnen sollte die Balance: Chance / Risiko der Taxantherapie besonders ansprechen! - Dies liegt wie die Früherkennung der PNP in der Verantwortung des Arztes.			„überschauliche“ Vorteil der Taxane ist hier sehr subjektiv; die Aufklärung über Vor- und Nachteile gehört zu jeder Therapie und muss hier nicht im Detail nochmals genannt werden.
28	15	Kap. 6.3.8.1 S. 272	/	Die Arbeit von Grandishar, die die Reduktion der Neuropathie zeigt, ist nicht zitierfähig. Sie hat keinerlei wissenschaftliche Basis! Sie sollte bitte von den Autoren auf Belastbarkeit der Aussage gelesen und geprüft werden. Quelle 1316. Die Verharmlosung der Grad 2 Neuropathie birgt das Risiko der schweren, lebenslangen Schädigung von Tausenden Frauen in adjuvanter Indikation.	/	Rückkopplung an AG	Konsens AG: Keine Änderung!	Keine Änderung notwendig; die Arbeit von Gradishar wurde im JCO veröffentlicht!!! Das ist höchster wissenschaftlicher Standard; der Kommentar 31 hat keinerlei wissenschaftliche Basis und klingt sehr nach einem Bauchgefühl des Lesers.
29	16	Kap. 3.2.2 1. Satz (nach Empf.) S. 46	In Deutschland ist das Mammographie-Screening für Frauen ab dem Alter von 50 Jahren bis zum Ende des 69. Lebensjahres Bestandteil der Richtlinie über die Früherkennung von Krebserkrankungen	Bitte Gültigkeit des Satzes überprüfen! Ebenfalls steht dies in der obigen Empfehlung 3.11. b (S. 45), dies bitte auch bzgl. der Übereinstimmung mit der Richtlinie prüfen!	1. Es gibt eine aktuellere Fassung Richtlinie des G-BA (Quelle veraltet): https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/17/ 2. Die Richtlinie definiert die Population so: „ab dem Alter von 50 Jahren bis zum Ende des 70. Lebensjahres.“	Rückkopplung an AG	Konsens AG: S. 45: Konsensustext bleibt, da er sich auf die Studienlage und Auswertung bezieht. S. 46: Hintergrundtext redaktionelle	

			(Beschluss des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, am 15. Dezember 2003, Bundesanzeiger Nr. 1 (S. 2) vom 3. Januar 2004)				<p>Aktualisierung (KFE-RL Fassung am 1.1.2017 in Kraft getreten):</p> <p>In Deutschland ist das Mammographie-Screening für Frauen ab dem Alter von 50 Jahren bis zum Ende des 70. Lebensjahres Bestandteil der Richtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Quelle: Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie / KFE-RL) in der Fassung vom 18. Juni 2009 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2009, Nr. 148a in Kraft getreten am 3. Oktober 2009 zuletzt geändert am 21. April 2016, veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 08.07.2016 B2, in Kraft getreten am 1. Januar 2017 https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/17/ (Zugriff: am 26.09.2017)).</p>
--	--	--	---	--	--	--	---

30	17	Kap. 4.6. S. 137	Ich schlage hier folgende Ergänzung vor:	<p>Die Anwendung der Hypofraktionierung bedeutet eine Verkürzung der Behandlungszeit von 28 auf 15 Fraktionen. Wenn auch ein Boost angewandt werden soll, ist die Verkürzung der Behandlungszeit zu relativieren mit 15+8 gegenüber 28 Fraktionen, somit werden gegenüber der konv. Fraktionierung mit simultan integriertem Boost nur 5 Tage eingespart.</p> <p>Das jedoch bei einer Verschlechterung der Dosisverteilung, da die Hypofraktionierung einen sequentiellen Boost erfordert. Wie wichtig der Einfluss von Bestrahlungstechniken ist, zeigte die Arbeit von Sardar et al. mit einem deutlich erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Risiken bei Patientinnen nach Bestrahlung der linken Brust, im Vergleich zu Patientinnen mit Bestrahlung der rechten Brust, nach 15 Jahren. Dies mag in der langen Zeit bis zum Eintritt der KHK begründet sein, mindestens so wichtig könnte hier aber auch der Einfluss moderner</p>	<p>Literaturnachweis</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sardar, P., et al., Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Clin Cardiol, 2017. 40(2): p. 73-81. 2. Alford, S.L., et al., Adjuvant breast radiotherapy using a simultaneous integrated boost: clinical and dosimetric perspectives. J Med Imaging Radiat Oncol, 2013. 57(2): p. 222-9. 3. Hamilton, D.G., 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. 	Rückkopplung an AG	<p>Konsens AG: Keine Änderung!</p>	Der integrierte Boost ist ausreichend im Text gewürdigt. Die vorgeschlagene Änderung enthält zum Teil Spekulationen.
----	----	----------------------------	--	--	---	--------------------	---	--

				<p>Technik auf diese Spättoxizität sein. [1]</p> <p>Bei Patientinnen mit Indikation zum Boost ist der simultan integrierte Boost ohne Hypofraktionierung Standard, aufgrund einer deutlich besseren Dosisverteilung [2] und Schonung von gesunden Gewebe [3]. Bei Anwendung von Hypofraktionierung ist ein integrierter Boost, außerhalb von Studien, zurzeit nicht möglich. Daher muss dann ein sequentieller Boost mit den entsprechenden Nachteilen angewandt werden. Aufgrund der guten Prognose der meisten Brustkrebspatientinnen hat die Spättoxizität ein besonderes Gewicht.</p> <p>Daher ist bei Patientinnen mit Indikation zur Bestrahlung mit Boost der Einsparung von 5 Fraktionen eine schlechtere Dosisverteilung gegenüberzustellen.</p>				
31	19	Kap. 4.4.5.	Operative Therapie	<p>Eine Textänderung ist nicht erforderlich. Es wird vorgeschlagen, die procedure guideline der Deutschen</p>	<p>Vogt H, Schmidt M, Bares R, Brenner W, Grünwald F, Kopp J, Reiners C, Schober O, Schümichen C, Schicha H, Sciuk J, Sudbrock F, Wengenmair H. [Procedure</p>	<p>Rückkoppelung an AG</p>	<p>Konsens AG:</p>	<p>Diese Referenz haben in der Tat noch gefehlt.</p>

		S. 93		Gesellschaft für Nuklearmedizin für die Wächterlymphknoten-Diagnostik in die Liste der Referenzen aufzunehmen.	guideline for sentinel lymph node diagnosis]. Nuklearmedizin. 2010;49(4):167-72;		Annahme der Referenzen: Vogt H, Schmidt M, Bares R, Brenner W, Grünwald F, Kopp J, Reiners C, Schober O, Schümichen C, Schicha H, Sciuk J, Sudbrock F, Wengenmair H. [Procedure guideline for sentinel lymph node diagnosis]. Nuklearmedizin. 2010;49(4):167-72;	
32	20	Kap. 4.2.3 S. 74	Eine generelle Empfehlung für PET oder PET-CT wird orientierend an den NCCN 2014, ESMO und NCGBCI Irland 2015 Leitlinie 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 [225, 227].	Der Einsatz der PET/CT für die Primärdiagnostik des Hochrisiko Mammakarzinom ist noch nicht durch randomisierte Studien gesichert. Gleichzeitig gewinnt das prätherapeutische Staging immer mehr an Relevanz, insbesondere ist jedoch noch offen, welche Methode hier Goldstandard sein sollte, wie es die "Cancer and Leukemia Group B" in der Veröffentlichung von 2017 es auf den Punkt gebracht hat. [1] Die PET bietet hier zwar keine optimale Spezifität, aber die Sensitivität ist hinreichend hoch, oder zumindest höher als bei jeder anderen bildgebenden Methode. Riedl et al. zeigen für 21% der	Literaturnachweis 1. Ollila, D.W., et al., Axillary Management of Stage II/III Breast Cancer in Patients Treated with Neoadjuvant Systemic Therapy: Results of CALGB 40601 (HER2-Positive) and CALGB 40603 (Triple-Negative). J Am Coll Surg, 2017. 224(4): p. 688-694. 2. Riedl, C.C., et al., Retrospective analysis of 18F-FDG PET/CT for staging asymptomatic breast cancer patients younger than 40 years. J Nucl Med, 2014. 55(10): p. 1578-83. 3. Ng, S.P., et al., Impact of Pretreatment Combined (18)F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Staging on Radiation Therapy Treatment Decisions in Locally Advanced Breast Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015. 93(1): p. 111-7.	Rückkopplung an AG	Konsens AG: Keine Änderung!	Bei der Eingabe zu den Hintergrundexten bzgl. PET/CT liefert der Vorschlagstext keine klareren Formulierungen noch wesentliche evidenzbasierte Änderungen gegenüber dem initialen Text.

				<p>untersuchten Frauen ein relevantes Upstaging bezogen auf den N- und M-Status durch die PET/CT, und schließt konsequenter Weise mit dem Hinweis, dass die Patientinnen nach NCCN-Empfehlungen kein PET hätten erhalten sollen [2]! Ähnliche Ergebnisse finden sich in der Arbeit von Sweet Ping Ng et al. [3].</p>				
33	21	Kap. 6.3.5 S. 256	/	<p>Hier sollte das Kapitel der S3 LL Supportive Therapie dazu zitiert werden und entsprechend die Ausführungen erfolgen.</p> <p>Die Literatur der internationalen LL sollte zudem aktualisiert werden (sind bei die alten Quellen von 2010).</p>	/	Rückkoppelung an AG	Konsens AG: Keine Änderung!	Ist bereits am Anfang auf Seite 244 oben als auch mehrfach im Text klar vermerkt; somit keine Änderung notwendig
34	21	Kap. 6.3.6. S. 257	/	<p>Bei den einleitenden Sätzen bitte auch erwähnen, dass das komplette Kapitel fast ausschließlich der S3 LL Supportive Therapie entspricht.</p>	/	Rückkoppelung an AG	Konsens AG: Keine Änderung!	Ist bereits am Anfang auf Seite 244 oben als auch mehrfach im Text klar vermerkt; somit keine Änderung notwendig

35	21	Kap. 6.3.7. S. 263	/	Bei den einleitenden Sätzen bitte auch erwähnen, dass das komplette Kapitel fast ausschließlich der S3 LL Supportive Therapie entspricht.	/	Rückkopplung an AG	Konsens AG: Keine Änderung!	Ist bereits am Anfang auf Seite 244 oben als auch mehrfach im Text klar vermerkt; somit keine Änderung notwendig
36	23	Kap. 5.4.3.4.1. S. 232	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 Tumorthherapie ablehnt, wird auf die S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung (AWMF-Registernummer 128/001OL) verwiesen.	Zur symptomatischen Therapie von Dyspnoe, Schmerzen und anderen Beschwerden der Patientin bis zum Einsetzen der erwarteten Wirkung einer metastasenspezifischen Therapie, bei Ausbleiben dieser Wirkung oder wenn die Patientin eine Tumorthherapie ablehnt, wird auf die S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung (AWMF-Registernummer 128/001OL) verwiesen.	/	Rückkopplung an AG	Konsens AG: Änderung annehmen: Zur symptomatischen Therapie von Dyspnoe, Schmerzen und anderen Beschwerden der Patientin bis zum Einsetzen der erwarteten Wirkung einer metastasenspezifischen Therapie, bei Ausbleiben dieser Wirkung oder wenn die Patientin eine Tumorthherapie ablehnt, wird auf die S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung (AWMF-Registernummer 128/001OL) verwiesen.	
37	24	Kap. 4.6 S. 154	Wenn keine axilläre Dissektion erfolgt [696], kann in diesen Fällen eine erweiterte axilläre	Wenn keine axilläre Dissektion erfolgt [696], kann in diesen Fällen eine erweiterte axilläre Strahlentherapie erwogen	War in der 2012 Leitlinie als Statement vorhanden und sollte aus meiner Sicht daher wenigstens im Hintergrundtext erwähnt werden. Alternativ als zusätzliches Statement:	Rückkopplung an AG	Konsens AG: Änderung annehmen:	

			Strahlentherapie erwogen werden.	werden. Bei nachgewiesenen Resttumor in der Axilla ist eine Strahlentherapie als sinnvoll anzusehen.	Bei nachgewiesenen Resttumor in der Axilla sollte eine erweiterte axilläre Strahlentherapie erfolgen.		Wenn keine axilläre Dissektion erfolgt [696], kann in diesen Fällen eine erweiterte axilläre Strahlentherapie erwogen werden. Bei nachgewiesenen Resttumor in der Axilla ist eine Strahlentherapie als sinnvoll anzusehen.
38	Kap. 3.3.1. S. 53	Bei unselektierten Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) konnte eine Mutationsprävalenz von BRCA1 Mutationen in 8,5% bzw. von BRCA2-Mutationen in 2,7% im Vergleich zu anderen histologischen Subtypen nachgewiesen werden [102].	Bei unselektierten Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) konnte eine Mutationsprävalenz von BRCA1 Mutationen in 8,5% bzw. von BRCA2-Mutationen in 2,7% im Vergleich zu anderen histologischen Subtypen nachgewiesen werden [102].	Die Arbeit hat nur TNBC und keine vergleichenden anderen Subtypen.	Rückkopplung an AG	Konsens AG: Änderung annehmen: Bei unselektierten Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) konnte eine Mutationsprävalenz von BRCA1 Mutationen in 8,5% bzw. von BRCA2-Mutationen in 2,7% nachgewiesen werden [102].	

9. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Aktualisierung der S3-LL wurde durch die Deutsche Krebshilfe e.V. im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert. Die Erstellung, bzw. Aktualisierung der LL erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation.

Die Gefahr durch Beeinflussung anhand von Col wurde dadurch verringert, indem die systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur durch Personen ohne bedeutende Beziehungen zu Industrie oder Interessensgruppen erfolgte. Die Interdisziplinarität und Multiprofessionalität der S3-LL Mammakarzinom, die strukturierte Konsensusfindung, sowie die öffentliche Begutachtung stellen weitere Elemente zur Reduktion des Verzerrungsrisikos durch Col einzelner Personen dar.

9.1. Einholung von Interessenkonflikterklärungen

Einholung von Interessenkonflikterklärungen ab 3/2016 mit dem aktualisierten Formblatt der AWMF (Entwurfsversion entsprechend weitgehend der Betaversion) mit stufenweiser Angabe der Höhe der Bezüge sowie expliziter Nachfrage nach intellektuellen (akademischen) Interessenkonflikten (Schulen, Publikationstätigkeit etc.). Unvollständige Erklärungen wurden 1x angemahnt. Die Vollständigkeit der Erklärungen wurde im Oktober 2016 erreicht. Die LL Gruppe umfasst inklusive Methodiker und inklusive Einzelexperten und Stellvertretern von Mandatsträgern der Fachgesellschaften ca. 90 Personen.

9.2. Bewertung von Interessenkonflikten

In dem aktualisierten Formblatt wurden die Auszufüllenden gebeten, anzugeben ob ein thematischer Bezug zu dem vorliegenden Leitlinienthema besteht. Eine abschließende Selbsteinschätzung fand dagegen nicht mehr statt. Die Interessenkonflikterklärungen wurden von einem COI-Bewertungsteam aus der Steuergruppe der Mammakarzinomleitlinie bewertet, namentlich: Prof. R. Kreienberg (Seniorkoordinator, Gynäkologe, ehemals Direktor der Universitätsfrauenklinik Ulm, DGGG), Prof. U.S. Albert (Chefärztin, Frauenklinik in Frankfurt, Senologin, DGS), Prof. W. Budach (Direktor der Klinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik in Düsseldorf, DEGRO), Dr. M. Nothacker, MPH (Methodikerin, AMWF).

9.2.1. Bewertungskriterien

Die erste Bewertung der Interessenkonflikterklärungen erfolgte pro Bewerter völlig unabhängig nach der Einteilung: 0 = kein, 1 = gering, 2 = moderat, 3 = gravierend in Bezug auf die eingeschätzte Ausprägung von Interessenkonflikten. Dazu eingetragene Begründungen wurden erfasst. Die Bewertungen wurden zusammengeführt und der Range der Bewertungen festgestellt. In einer gemeinsamen Telefonkonferenz wurden die Bewertungen diskutiert, die mindestens eine 2 (moderater Interessenkonflikt n=31x) und/oder eine 3 aufwiesen (gravierender Interessenkonflikt, n=15x).

Nach Diskussion erfolgte die abschließende Festlegung der Bewertung. Folgende Kriterien wurden dabei geprüft im Hinblick auf vorliegenden thematischen Bezug und absolute Höhe der Bezüge sowie Enge der Beziehung.

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

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

44 mal = Bewertung 2: davon 14 Mandatsträger und 30 Experten betroffen

0 mal = Bewertung 3

9.2.2. Umgang mit Interessenkonflikten

Folgender Umgang wird umgesetzt:

- 0-1 (kein oder geringer Interessenkonflikt): keine besonderen Maßnahmen.
- 2 (moderater Interessenkonflikt): keine Abstimmung zu betroffenen Themen.
- 3 (gravierender Interessenkonflikt): keine Abstimmung zu betroffenen Themen, Review des Kapitels durch Dritte obligat, wahlweise Ausschluss aus der Diskussion (Review möglichst Methodiker oder nicht inhaltlich befangene Mitglieder der LL Gruppe) Die betroffenen Themen wurden anhand der angegebenen Substanzen orientierend ermittelt.

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

Untenstehende Tabelle zeigt die Statments bei denen es zu einer Doppelabstimmung aufgrund von Col einzelner Personen kam, sowie die Anzahl der Enthaltungen.

Die LL-Koordination setzte sich neben dem Haupt-Koordinator (Prof. Wöckel) zusätzlich aus den Ko-Koordinatoren (Prof. Kreienberg, Landshut und Prof. Janni, Ulm) zusammen. Bei Prof. Kreienberg lagen keine Interessenskonflikte vor, dies wurde als relevant erachtet, damit im Team der Koordinatoren ein Interessenausgleich sichergestellt ist.

Tabelle 13: Empfehlungen und Statements mit Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten

#	Empfehlungen, bei denen es zu Enthaltungen kam:	Anzahl der Enthaltungen aufgrund von Col
Kapitel 3.2 Früherkennung, Mammographiescreening		
1	3.13. b)	1
Kapitel 3.3 Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs		
2	3.14.	2
3	3.15.	2
4	3.16. a)	2
5	3.16. b)	2
6	3.17.	2
Kapitel 4.5 Pathomorphologische Untersuchung		
7	4.30. a.)	1
8	4.30. b.)	1
9	4.30. c.)	1
10	4.31. a.)	1
11	4.31. b.)	4
Kapitel 4.7.3 Adjuvante Chemotherapie		
12	4.56.	1
Kapitel 4.7.4 Neoadjuvante Therapie		
13	4.61.	1
Kapitel 5.4 Fernmetastasen		
14	5.24. b.)	1
15	5.24. c.)	1
16	5.15.	1
Kapitel 9 Mammakarzinom des Mannes		
17	9.4.	7

Der vorgeschlagene Umgang mit Cols wurde Ende November mit einem unabhängigen Gutachter und Experten für Interessenkonflikte, Prof. Dr. Ludwig von der

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKDÄ) besprochen, der das Verfahren als angemessen bestätigte.

Nachfolgend (Tabelle 13) sind die Interessenskonflikterklärungen als tabellarische Zusammenfassung aufgeführt.

Tabelle 14: Ergebnisse der Interessenskonflikterklärungen

Name	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit ¹	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) ¹	Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit ¹	Autoren-/oder Coautoren-schaft ¹	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien ¹	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) ^{1,2}	Indirekte, nicht-finanzielle Interessen ³	Von Col betroffene Themen der Leitlinie (Einstufung bzgl. der Relevanz)
Prof. Dr. Ute-Susann Albert	+	+	+	-	+	-	+	keine Einschränkung
Prof. Dr. Hans Helge Bartsch	-	+	+	-	-	-	+	Supportivtherapie (moderat)
PD Dr. Freerk Baumann	+	+	+	+	+	-	-	Beeinflussbare Lebensstilfaktoren (moderat)
Prof. Dr. Matthias Beckmann	-	+	+	-	+	+	+	Systemtherapie (moderat)
Prof. Dr. Ulrich Bick	-	-	-	-	+	+	+	keine Einschränkung
Prof. Dr. Vesna Bjelic-Radicic	-	+	+	-	+	-	+	keine Einschränkung
Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer	-	+	+	-	+	-	+	Mammasonographie (moderat) Systemtherapie (moderat)
Prof. Dr. Sara Brucker	-	+	+	-	+	-	+	keine Einschränkung
Prof. Dr. Volker Budach	+	+	+	-	+	-	+	keine Einschränkung
Prof. Dr. Wilfried Budach	-	+	-	-	+	-	+	keine Einschränkung
Prof. Dr. Arno Bücker	+	+	+	+	+	+	+	Prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik (gering) HER2-Therapie (gering)
Prof. Dr. Friedrich Degenhardt	-	-	+	-	-	-	+	keine Einschränkung
Prof. Dr. Carsten Denkert	-	+	+	-	-	+	+	Gentests (moderat) Systemtherapie (moderat)
Prof. Dr. Michael Denking	-	-	+	+	+	-	-	Keine Einschränkung

Name	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit ¹	Mitarbeit in einem Wissenschaft-lichen Beirat (advisory board) ¹	Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit ¹	Autoren-/oder Coautoren-schaft ¹	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien ¹	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) ^{1,2}	Indirekte, nicht-finanzielle Interessen ³	Von Col betroffene Themen der Leitlinie (Einstufung bzgl. der Relevanz)
Prof. Dr. Jürgen Dunst	-	-	+	-	-	-	+	keine Einschränkung
Prof. Dr. Jutta Engel	-	-	-	-	+	-	+	keine Einschränkung
Prof. Dr. Peter Fasching	-	+	+	-	+	-	+	Gentests (moderat) Systemtherapie (moderat)
Prof. Dr. Tanja Fehm	-	+	+	+	+	-	+	Systemtherapie (moderat)
Dr. Jasmin Festl	-	-	-	-	-	-	-	keine Einschränkung
Prof. Dr. Petra Feyer	+	+	+	-	-	-	+	Supportivtherapie (moderat)
Dr. Markus Follmann MPH MSc	-	-	-	-	-	-	+	keine Einschränkung – Moderator/Methodiker
Prof. Dr. Bernd Gerber	-	+	+	+	+	-	+	Systemtherapie (gering)
Dr. Christina Gerlach	-	-	-	-	-	-	+	keine Einschränkung
Prof. Dr. Peyman Hadji	-	+	+	-	-	-	-	Osteoporose (moderat)
Prof. Dr. Markus Hahn	+	+	+	+	+	-	+	keine Einschränkung
Andrea Hahne	-	-	-	-	-	-	+	keine Einschränkung
Prof. Dr. Volker Hanf	-	+	+	-	+	-	+	Systemtherapie (moderat)
Prof. Dr. Nadia Harbeck	+	+	+	+	+	-	+	Systemtherapie (moderat)
Prof. Dr. Hans Hauner	+	+	+	-	+	-	+	Ernährung (gering)
Prof. Dr. Christoph Heitmann	-	-	-	-	-	-	-	keine Einschränkung
Ulla Henscher	-	-	+	-	-	-	+	keine Einschränkung

Name	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit ¹	Mitarbeit in einem Wissenschaft-lichen Beirat (advisory board) ¹	Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit ¹	Autoren-/oder Coautoren-schaft ¹	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien ¹	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) ^{1,2}	Indirekte, nicht-finanzielle Interessen ³	Von Col betroffene Themen der Leitlinie (Einstufung bzgl. der Relevanz)
Prof. Dr. Sylvia Heywang-Köbrunner	-	-	+	+	+	-	+	Tomosynthese (moderat)
Dr. Susanne Hirsmüller	-	-	+	+	-	-	+	keine Einschränkung
Prof. Dr. Dieter Hölzel	-	-	+	-	-	-	+	keine Einschränkung
Dr. Christoph Honegger	-	-	-	-	-	-	-	keine Einschränkung
Dr. Jutta Hübner	+	-	+	+	+	-	+	keine Einschränkung
Roswita Hung	-	-	-	-	-	-	+	keine Einschränkung
Prof. Dr. Jens Huober	-	+	+	+	+	-	+	Systemtherapie (moderat)
Prof. Dr. Christian Jackisch	-	+	+	-	-	-	+	Systemtherapie (moderat)
Prof. Dr. Wolfgang Janni	-	+	+	-	+	-	+	Systemtherapie (moderat)
Prof. Dr. Alexander Katalinic	-	+	+	-	+	-	+	Systemtherapie (moderat)
Gudrun Kemper	-	-	+	+	-	-	+	keine Einschränkung
Prof. Dr. Wolfram Trudo Knoefel	-	+	-	-	-	-	+	keine Einschränkung
Dr. Klaus König	-	-	-	-	-	-	+	keine Einschränkung
Prof. Dr. Ina B. Kopp	+	+	+	+	+	-	+	keine Einschränkung – Moderatorin/Methodikerin
Prof. Dr. Rolf Kreienberg	-	-	-	+	+	-	+	keine Einschränkung
Prof. Dr. Hans H. Kreipe	+	+	+	+	+	-	+	Gentests (moderat) HER2-Diagnostik (moderat)

Name	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit ¹	Mitarbeit in einem Wissenschaft-lichen Beirat (advisory board) ¹	Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit ¹	Autoren-/oder Coautoren-schaft ¹	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien ¹	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) ^{1,2}	Indirekte, nicht-finanzielle Interessen ³	Von Col betroffene Themen der Leitlinie (Einstufung bzgl. der Relevanz)
PD Dr. Mathias Krockenberger	+	+	+	-	-	-	-	Systemtherapie (moderat)
Prof. Dr. Christian Kubisch	-	-	-	-	+	-	+	keine Einschränkung
Prof. Dr. Thorsten Kühn	-	+	+	-	-	-	-	Systemtherapie (gering) Gentests (gering)
Thomas Langer	-	-	+	-	-	-	+	keine Einschränkung - Methodiker
Prof. Dr. Annette Lebeau	+	+	+	+	+	-	+	Gentests (moderat) HER-2 Diagnostik (moderat)
Prof. Dr. Hartmut Link	-	+	+	+	+	-	+	Systemtherapie (moderat) Eisenmangeltherapie (moderat)
Prof. Dr. Sibylle Loibl	+	+	+	+	+	-	-	Systemtherapie (moderat)
Prof. Dr. Hans-Joachim Lück	-	+	+	-	-	-	+	Systemtherapie (moderat)
Prof. Dr. Diana Lüftner	+	+	+	+	+	-	+	Systemtherapie (moderat)
Prof. Dr. Michael Patrick Lux	-	-	-	-	+	-	+	keine Einschränkung
Prof. Dr. Gunter von Minckwitz	+	-	+	-	+	+	-	Systemtherapie (moderat) Neoadjuvante Therapie (moderat)
Prof. Dr. Volker Möbus	+	+	+	+	+	-	+	Adjuvante Chemotherapie (moderat)
Prof. Dr. Volkmar Müller	+	+	+	+	+	-	+	Systemtherapie (moderat) Adjuvante Chemotherapie (moderat)

Name	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit ¹	Mitarbeit in einem Wissenschaft-lichen Beirat (advisory board) ¹	Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit ¹	Autoren-/oder Coautoren-schaft ¹	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien ¹	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) ^{1,2}	Indirekte, nicht-finanzielle Interessen ³	Von Col betroffene Themen der Leitlinie (Einstufung bzgl. der Relevanz)
Prof. Dr. Markus Müller-Schimpfle	-	+	+	-	+	+	+	Bildgebende Diagnostik (moderat)
Prof. Dr. Karsten Münstedt	+	-	+	-	-	-	+	keine Einschränkung
Prof. Dr. Ute Nöthlings	-	-	-	-	+	-	+	keine Einschränkung
Dr. Monika Nothacker MPH	+	-	+	+	+	-	+	keine Einschränkung – Moderatorin/Methodikerin
Kerstin Paradies	-	+	+	-	-	-	-	keine Einschränkung
Prof. Dr. Cordula Petersen	+	+	+	-	+	-	-	keine Einschränkung
Prof. Dr. Oliver Rick	-	-	-	+	+	-	+	keine Einschränkung
Dr. Renza Roncarati	-	-	-	-	-	-	+	keine Einschränkung
Prof. Dr. Anton Scharl	-	+	+	+	-	-	+	Systemtherapie (moderat)
Prof. Dr. Marcus Schmidt	+	+	+	+	+	+	+	Systemtherapie (moderat)
Prof. Dr. Rita Schmutzler	-	+	-	-	+	+	+	Systemtherapie (moderat)
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss	-	+	+	+	+	-	+	Systemtherapie (moderat)
Prof. Dr. Ingrid Schreer	+	-	+	+	-	-	+	keine Einschränkung
Prof. Dr. Florian Schütz	+	+	+	+	-	-	+	Systemtherapie (moderat)
Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland	-	-	-	-	-	-	+	keine Einschränkung
PD Dr. Ulf Seifart	+	-	+	+	+	-	+	keine Einschränkung
PD Dr. Friederike Siedentopf	-	+	+	-	-	-	+	keine Einschränkung

Name	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit ¹	Mitarbeit in einem Wissenschaft-lichen Beirat (advisory board) ¹	Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit ¹	Autoren-/oder Coautoren-schaft ¹	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien ¹	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) ^{1,2}	Indirekte, nicht-finanzielle Interessen ³	Von Col betroffene Themen der Leitlinie (Einstufung bzgl. der Relevanz)
Prof. Dr. Peter Sinn	+	+	+	+	+	-	+	Gentests (moderat)
Stephanie Stangl MPH	-	-	-	-	-	-	-	keine Einschränkung - Methodikerin
Prof. Dr. Anke Steckelberg	-	+	-	+	+	-	+	keine Einschränkung
Prof. Dr. Elmar Stickeler	+	+	+	-	+	-	+	Systemtherapie (moderat) Gentests (moderat)
Prof. Dr. Hans Tesch	+	+	-	+	+	-	-	Systemtherapie (moderat)
Reina Andrea Tholen	-	-	-	-	-	-	-	keine Einschränkung
Prof. Dr. Christoph Thomssen	+	+	+	+	+	-	+	Systemtherapie (moderat)
Prof. Dr. Michael Untch	+	+	+	+	+	-	+	Systemtherapie (moderat) Neoadjuvante Therapie (moderat)
Prof. Dr. Joachim Weis	+	+	+	-	+	-	+	keine Einschränkung
Dr. Anja Welt	+	+	+	+	+	-	+	Systemtherapie (moderat) Biomarker metastasiertes Mammakarzinom (moderat)
Prof. Dr. Frederik Wenz	+	+	+	-	+	+	+	Strahlentherapie (moderat) Systemtherapie (moderat)
Dr. Simone Wesselmann	-	-	+	-	-	-	+	keine Einschränkung
Prof. Dr. Achim Wöckel	-	+	+	-	+	-	-	Systemtherapie (moderat)
Dr. Matthias Zaiss	-	+	+	+	+	-	+	Systemtherapie (moderat)

Name	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit ¹	Mitarbeit in einem Wissenschaft-lichen Beirat (advisory board) ¹	Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit ¹	Autoren-/oder Coautoren-schaft ¹	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien ¹	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) ^{1,2}	Indirekte, nicht-finanzielle Interessen ³	Von Col betroffene Themen der Leitlinie (Einstufung bzgl. der Relevanz)
								Supportivtherapie (moderat)
Dr. Barbara Zimmer MPH, MA	+	+	+	+	-	-	+	keine Einschränkung

1 = Hier werden entsprechend §139b SGB V finanzielle Beziehungen zu Unternehmen, Institutionen oder Interessenverbänden im Gesundheitswesen erfasst. Folgende Frage wurde beantwortet: Haben Sie oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor Zuwendungen erhalten von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), industriellen Interessenverbänden, kommerziell orientierten Auftragsinstituten, Versicherungen/Versicherungsträgern, oder von öffentlichen Geldgebern (z.B. Ministerien), Körperschaften/Einrichtungen der Selbstverwaltung, Stiftungen, oder anderen Geldgebern?

2 = Angaben zu Mischfonds waren nicht erforderlich

3 = Hierzu wurden folgende Aspekte abgefragt: Mitgliedschaft /Funktion in Interessenverbänden; Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen; Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten; Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten; Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft; sonstige relevante Interessen

10. Verbreitung und Implementierung

Die abgestimmten Empfehlungen der aktualisierten LL wurden auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie e. V. im Juni 2017 vorgestellt.

- Erstellung einer Kurzfassung
- Aktualisierung der Patientenleitlinie
- Veröffentlichung der LL-Dokumente auf den Internetseiten der DGGG, DGS, DKG sowie weiterer beteiligter Fachgesellschaften und Organisationen

Es wird explizit angeregt, unter Bezugnahme auf diese Publikationen die LL in die Anwendung zu überführen. Hierzu zählen z. B.:

- Umsetzung in Klinik und Praxis im Rahmen des Qualitätsmanagements z. B. über klinische lokale Behandlungspfade, Schulungen
- Umsetzung der Fraueninformation z.B. durch Postkartenformate, Internetdarstellungen, Broschüren, die lokal für die betroffenen verfügbar sind.

Die Verbreitung und Implementierung der LL wird weiterhin unterstützt durch:

- Öffentlichkeitswirksame Darstellung durch das Leitlinienprogramm Onkologie
- Pressemeldung an den Informationsdienst Wissenschaft idw (idw-online.de)
- Pressekonferenzen
- Beiträge zu Fachzeitschriften, Fachbüchern, Kongressen, Seminaren
- Erstellung von Materialien für die Fort- und Weiterbildung (CME-Beiträge).

11. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht der Leitlinienrecherche und des Auswahlprozesses	27
Abbildung 2: Schema zur Darstellung der kriterien gestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades.....	37
Abbildung 3: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Recherche SF 3.3-1 (Flussdiagramm) ..	257
Abbildung 4: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Recherche SF 3.3-2 (Flussdiagramm) ..	267
Abbildung 5: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Recherche SF 4.2-1 (Flussdiagramm) ..	273
Abbildung 6: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Recherche SF 4.5-1 (Flussdiagramm) ..	279
Abbildung 7: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Recherche SF 4.5-2 (Flussdiagramm) ..	284
Abbildung 8: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Recherche SF 4.6-1,2,3 (Flussdiagramm)	290
Abbildung 9: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Recherche SF 4.7.5-1,2 (Flussdiagramm)	297
Abbildung 10: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Recherche SF 5.3-1 (Flussdiagramm)	305
Abbildung 11: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Recherche SF 5.4-1 (Flussdiagramm)	313
Abbildung 12: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Recherche SF 5.4-2 (Flussdiagramm)	325
Abbildung 13: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Recherche SF 5.4-3 (Flussdiagramm)	332
Abbildung 14: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Recherche SF 6.4-1 (Flussdiagramm)	337
Abbildung 15: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Recherche SF Schwanger 1 (Flussdiagramm)	342
Abbildung 16: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Recherche SF Schwanger 2 (Flussdiagramm)	348
Abbildung 17: Grafische Darstellung der Ergebnisse der allgemeinen Recherche Ältere Patientin (Flussdiagramm)	353

12. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mitglieder der Leitlinien-Steuergruppe in alphabetischer Reihenfolge	11
Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	13
Tabelle 3: Experten in beratender Funktion ohne Stimmberechtigung.....	15
Tabelle 4: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder.....	17
Tabelle 5: Liste der Schlüsselfragen für die De-novo Recherche	21
Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Recherche nach Leitlinien	24
Tabelle 7: Ergebnis der Bewertung der methodischen Qualität mittels AGREE II	28
Tabelle 8: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009) (http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/ [zuletzt besucht am: 9.12.16]).....	32
Tabelle 9: verwendete Empfehlungsgrade	35
Tabelle 10: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke	38
Tabelle 11: Übersicht über Kommentare und resultierende Anpassungen aus der Konsultationsphase der S3-LL Mammakarzinom. Aufgeführt werden an dieser Stelle ausschließlich inhaltliche Anmerkungen zu Empfehlungen bzw. Statements.....	71
Tabelle 12: Übersicht über Kommentare und resultierende Anpassungen aus der Konsultationsphase der S3-LL Mammakarzinom. Aufgeführt werden an dieser Stelle ausschließlich inhaltliche Anmerkungen zum Hintergrundtext.....	82
Tabelle 13: Empfehlungen und Statements mit Enthaltungen aufgrund von Interessenskonflikten	123
Tabelle 14: Ergebnisse der Interessenskonflikterklärungen	125
Tabelle 15: Fragestellung Kapitel 3.3 Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs zum Thema Genpanel - Früherkennung (Schlüsselfrage 3.3-1)	170
Tabelle 16: Fragestellung Kapitel 3.3 Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs zum Thema Genpanel - Operative Maßnahmen (Schlüsselfrage 3.3-2)	171
Tabelle 17: Fragestellung Kapitel 4.2 Prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik bei Patientinnen mit auffälligen bzw. suspekten Befunden der Mamma zum Thema Biopsienadel (Schlüsselfrage 4.2-1).....	172
Tabelle 18: Fragestellung Kapitel 4.5 Pathomorphologische Untersuchung zum Thema Multigentests (Schlüsselfrage 4.5-1).....	173
Tabelle 19: Fragestellung Kapitel 4.5 Pathomorphologische Untersuchung zum Thema Ki-67 (Schlüsselfrage 4.5-2).....	174
Tabelle 20: Fragestellung Kapitel 4.6 Adjuvante Strahlentherapie zum Thema Lymphabflussgebiete (Schlüsselfrage 4.6-1).....	175

Tabelle 21: Fragestellung Kapitel 4.6 Adjuvante Strahlentherapie zum Thema Teilbrustbestrahlung (Schlüsselfrage 4.6-2).....	176
Tabelle 22: Fragestellung Kapitel 4.6 Adjuvante Strahlentherapie zum Thema Hypofraktionierung (Schlüsselfrage 4.6-3).....	177
Tabelle 23: Fragestellung Kapitel 4.7.5 Antikörpertherapien -Neoadjuvant zum Thema Trastuzumab bei kleinen HER2-positiven Tumoren (Schlüsselfrage 4.7.5-1).....	178
Tabelle 24: Fragestellung Kapitel 4.7.5 Antikörpertherapien -Neoadjuvant zum Thema Dauer von Trastuzumab bei HER2-positiven Tumoren (Schlüsselfrage 4.7.5-2).....	179
Tabelle 25: Fragestellung Kapitel 5.3 Therapie des lokoregionalen Rezidivs zum Thema Systemtherapie (Schlüsselfrage 5.3-1).....	180
Tabelle 26: Fragestellung Kapitel 5.4 Fernmetastasen - Spezielle Metastasenlokalisierung zum Thema Hirnmetastasen (Schlüsselfrage 5.4-1).....	181
Tabelle 27: Fragestellung Kapitel 5.4 Fernmetastasen - Spezielle Metastasenlokalisierung zum Thema Lebermetastasen (Schlüsselfrage 5.4-2).....	182
Tabelle 28: Fragestellung Kapitel 5.4 Fernmetastasen - Chemo/targeted zum Thema Chemotherapieregime (Schlüsselfrage 5.4-3).....	183
Tabelle 29: Fragestellung Kapitel 6.4 Nachsorge zum Thema Ultraschall in der Nachsorge (Schlüsselfrage 6.4-1).....	184
Tabelle 30: Fragestellung Kapitel Mammakarzinom und Schwangerschaft zum Thema Brustkrebs während der Schwangerschaft (SF Schwanger 1).....	185
Tabelle 31: Fragestellung Kapitel Mammakarzinom und Schwangerschaft zum Thema Schwangerschaft nach Brustkrebs (SF Schwanger 2).....	186
Tabelle 32: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage SF 4.5-1 Multigentests.....	201
Tabelle 33: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage SF 4.5-2 Ki-67	205
Tabelle 34: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage SF 4.6-1 Lymphabflussgebiet-Bestrahlung	210
Tabelle 35: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage SF 4.6-2 Teilbrustbestrahlung.....	211
Tabelle 36: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage 4.6-3 Hypofraktionierung.....	216
Tabelle 37: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage SF 4.7.5- 1 Trastuzumab – Tumorgröße < 1cm ..221	
Tabelle 38: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage SF 4.7.5- 2 Trastuzumab - Dauer	222
Tabelle 39: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage SF 5.3-1 Lokoregionales Rezidiv	224
Tabelle 40: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage SF 5.4-2 Lebermetastasen	225
Tabelle 41: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage SF 5.4-3 Chemoregime	227
Tabelle 42: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage SF 6.4-1 zum Thema Ultraschall	231
Tabelle 43: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage Schwanger 1 zum Thema Mammakarzinom während der Schwangerschaft (SF Schwanger 1).....	233

Tabelle 44: Evidenztablette zur Schlüsselfrage Schwanger 2 zum Thema Schwangerschaft nach Mammakarzinom (SF Schwanger 2).....	237
Tabelle 45: Evidenztablette zum Thema Mammakarzinom der älteren Patientin	246
Tabelle 46: Recherchestrategie der SF 3.3-1 in MEDLINE (via Ovid) (8. Juli 2016).....	253
Tabelle 47: Ein- und Ausschlusskriterien für die Volltextdurchsicht (SF 3.3-1).....	256
Tabelle 48: Recherchestrategie SF 3.3-2 in MEDLINE (via Ovid) (17. Juli 2016).....	263
Tabelle 49: Ein- und Ausschlusskriterien für die Volltextdurchsicht (SF 3.3-2).....	266
Tabelle 50: Recherchestrategie SF 4.2-1 in MEDLINE (via Ovid) (25. August 2016)	271
Tabelle 51: Ein- und Ausschlusskriterien für die Volltextdurchsicht (SF 4.2-1).....	272
Tabelle 52: Recherchestrategie SF 4.5-1 in MEDLINE (via Ovid) (14. Juni 2016).....	276
Tabelle 53: Recherchestrategie SF 4.5-2 in MEDLINE (via Ovid) (12. -13. Mai 2016).....	282
Tabelle 54: Ein- und Ausschlusskriterien für die Volltextdurchsicht (SF 4.5-2).....	283
Tabelle 55: Recherchestrategie SF 4.6-1,2,3 in MEDLINE (via Ovid) (13. Juli 2016)	287
Tabelle 56: Ein- und Ausschlusskriterien für die Volltextdurchsicht (SF 4.6-1,2,3)	289
Tabelle 57: Recherchestrategie SF 4.7.5-1,2 in MEDLINE (via Ovid) (24. August 2016).....	295
Tabelle 58: Ein- und Ausschlusskriterien für die Volltextdurchsicht (SF 4.7.5-1,2)	296
Tabelle 59: Recherchestrategie SF 5.3-1 in MEDLINE (via Ovid) (29. Juni 2016).....	299
Tabelle 60: Recherchestrategie SF 5.3-1 in MEDLINE (via Ovid) (29. Juni 2016).....	300
Tabelle 61: Recherchestrategie SF 5.3-1 in MEDLINE (via Ovid) (08. Juli.2016).....	303
Tabelle 62: Ein- und Ausschlusskriterien für die Volltextdurchsicht (SF 5.3-1).....	304
Tabelle 63: Recherchestrategie SF 5.4-1 in MEDLINE (via Ovid) (06. April 2016)	308
Tabelle 64: Recherchestrategie SF 5.4-1 in MEDLINE (via Ovid) (21. April 2016)	310
Tabelle 65: Ein- und Ausschlusskriterien für die Volltextdurchsicht (SF 5.4-1).....	312
Tabelle 66: Recherchestrategie SF 5.4-2 in MEDLINE (via Ovid) (19. April 2016)	319
Tabelle 67: Recherchestrategie SF 5.4-2 in MEDLINE (via Ovid) (12. Mai 2016)	322
Tabelle 68: Ein- und Ausschlusskriterien für die Volltextdurchsicht (SF 5.4-2).....	324
Tabelle 69: Recherchestrategie SF 5.4-3 in MEDLINE (via Ovid) (28. Juli 2016).....	330
Tabelle 70: Ein- und Ausschlusskriterien für die Volltextdurchsicht (SF 5.4-3).....	331
Tabelle 71: Recherchestrategie SF 6.4-1 in MEDLINE (via Ovid) (10. Juni 2016).....	335
Tabelle 72: Ein- und Ausschlusskriterien für die Volltextdurchsicht (SF 6.4-1).....	336

Tabelle 73: Recherchestrategie SF Schwanger1 in MEDLINE (via Ovid) (23. August 2016)	340
Tabelle 74: Ein- und Ausschlusskriterien für die Volltextdurchsicht (SF Schwanger1).....	341
Tabelle 75: Recherchestrategie SF Schwanger 2 in MEDLINE (via Ovid) (24. August 2016)	344
Tabelle 76: Recherchestrategie SF Schwanger 2 in MEDLINE (via Ovid) (02. November 2016)...	346
Tabelle 77: Recherchestrategie Kapitel Ältere Patientin in MEDLINE (via Ovid) (23.08.2016)	351

13. Anhang

13.1. Änderungen im Rahmen der Aktualisierung 2017

Version 2012	Version 2017
Zu 3. Allgemein	
Zu 3.1. Patientinneninformation und -aufklärung	
	<p>Der Wunsch der Patientin, das Gespräch oder auch weitere Gespräche gemeinsam mit einer Vertrauensperson (Partner, Angehörige, Patientenvertreterinnen) zu führen, sollte erfragt werden.</p> <p>(3.1.)</p>
	<p>Die medizinische Aufklärung der Patientin ist primär Aufgabe des Arztes, sie sollte jedoch bei spezifischen Themen durch andere Berufsgruppen wie Pflege, Psychoonkologen etc. unterstützt werden.</p> <p>(3.2.)</p>
<p>Qualifizierte und sachdienliche Informationsmaterialien (Print- oder Internetmedien) sollen nach definierten Qualitätskriterien für Gesundheitsinformationen erstellt und Patientinnen zur Verfügung gestellt werden, um sie durch eine verständliche Risikokommunikation (z. B. Angabe von absoluten Risikoreduktionen) in ihrer selbstbestimmten Entscheidung für oder gegen medizinische Maßnahmen zu unterstützen.</p> <p>(Info-1)</p>	<p>Evidenzbasierte Gesundheitsinformationen (EBGI) hat zum Ziel informierte Entscheidungen zu verbessern. Deshalb soll EBGI nach definierten Qualitätskriterien erstellt werden. Wenn vorhanden, dann sollten sie der Patientin auch zur Verfügung gestellt werden.</p> <p>(3.3.)</p>
<p>Als Inhalte eines Therapieaufklärungsgesprächs sollten in jedem Fall folgende Punkte angesprochen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Operative Therapie: Möglichkeiten der brusterhaltenen Operation mit obligater Radiotherapie als gleichwertig zur ablativen Therapie mit unterschiedlichen Varianten einer primären und sekundären 	<p>Als Inhalte eines Therapieaufklärungsgesprächs sollten folgende Punkte angesprochen <u>und Informationen zum Nutzen und Schaden kommuniziert</u> werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Operative Therapie: Möglichkeiten der brusterhaltenden Operation mit obligater Radiotherapie als gleichwertig zur ablativen Therapie mit unterschiedlichen Varianten einer primären und sekundären Rekonstruktion oder der Versorgung mit einer äußeren Prothese

Version 2012	Version 2017
<p>Rekonstruktion oder der Versorgung mit einer äußeren Prothese</p> <ul style="list-style-type: none"> · Systemische Therapie: Prinzipien und die angestrebten Behandlungsziele einer (neo-)adjuvanten oder palliativen Therapie, Dauer und die Durchführung der Therapie, ihre Nebenwirkungen und mögliche Spätfolgen sowie über die Behandlungsmöglichkeiten der Nebenwirkungen · Strahlentherapie: Prinzipien und die angestrebten Behandlungsziele, Dauer und Nachbeobachtung, mögliche Akut- und Spätfolgen, Behandlungsmöglichkeiten der Nebenwirkungen · Teilnahme an klinischen Studien, Prinzipien und angestrebte Behandlungsziele, Dauer und Durchführung der Therapie; bisher bekannte Wirkungen und Nebenwirkungen, Besonderheiten (Monitoring, zusätzliche Maßnahmen, Mitwirkung, Datenspeicherung und -verarbeitung) · Sonstige: Möglichkeiten der Prophylaxe und Behandlung therapiebedingter Nebenwirkungen (z. B. Emesis, Osteoporose, Lymphödem etc.), Notwendigkeit der Nachsorge, Möglichkeiten der Rehabilitation, psychoonkologische Unterstützung sowie Leistungen der Selbsthilfegruppen, Aspekte der Eigenverantwortung und Mitwirkung (z. B. Mitteilung von Symptomen und Problemen, Therapiecompliance) <p>(Info-3)</p>	<ul style="list-style-type: none"> · Systemische Therapie: Prinzipien und die angestrebten Behandlungsziele einer (neo-)adjuvanten oder palliativen Therapie, Dauer und die Durchführung der Therapie, ihre Nebenwirkungen und mögliche Spätfolgen sowie über die Behandlungsmöglichkeiten der Nebenwirkungen · Strahlentherapie: Prinzipien und die angestrebten Behandlungsziele, Dauer und Nachbeobachtung, mögliche Akut- und Spätfolgen, Behandlungsmöglichkeiten der Nebenwirkungen · Teilnahme an klinischen Studien, Prinzipien und angestrebte Behandlungsziele, Dauer und Durchführung der Therapie; bisher bekannte Wirkungen und Nebenwirkungen, Besonderheiten (Monitoring, zusätzliche Maßnahmen, Mitwirkung, Datenspeicherung und -verarbeitung) · Sonstige: Möglichkeiten der Prophylaxe und Behandlung therapiebedingter Neben- und Folgewirkungen (z. B. <u>Fatigue</u>, Übelkeit, Osteoporose, Lymphödem etc.), Notwendigkeit der Nachsorge, Möglichkeiten der Rehabilitation, psychoonkologische Unterstützung sowie Leistungen der Selbsthilfegruppen, Aspekte der Eigenverantwortung und Mitwirkung (z. B. Mitteilung von Symptomen und Problemen, Therapiecompliance). <p>(3.5.)</p>
<p>--</p>	<p>Informations- und Aufklärungsbedürfnisse bei Langzeitüberlebenden sollten exploriert werden und entsprechende Unterstützungsangebote sowie gesundheitsfördernden Maßnahmen bei Folgestörungen wie neurokognitive Einschränkungen, Fatigue, Angst, Depression, Polyneuropathie, Übergewicht, etc. vermittelt werden.</p> <p>(3.6.)</p>
<p>--</p>	<p>Frauen und Männer mit Brustkrebs sind in ihrem Recht auf Selbstbestimmung zu bestärken und durch praktische Hilfestellungen zu unterstützen.</p>

Version 2012	Version 2017
	<p>Es liegt im Ermessen der Betroffenen, ob Selbsthilfevertreter in medizinische Beratungen und Aufklärungsgespräche einbezogen werden.</p> <p>Über Kontaktmöglichkeiten zu Selbsthilfeanbietern sollte informiert werden. Informationsmaterialien sollten von den Leistungsanbietern vorgehalten werden.</p> <p>(3.7.)</p>

Zu 3.2 Früherkennung, Mammographiescreening

<p>--</p>	<p>Das Mammakarzinom des Mannes ist eine seltene Erkrankung. Asymptomatischen Männern sollen keine speziellen bildgebenden Brustkrebs-Früherkennungsmaßnahmen empfohlen werden. Die Diagnostik erfolgt bei klinischer Symptomatik mit Mammographie und Ultraschall. Die Abklärungsdiagnostik soll entsprechend der Empfehlungen für Frauen erfolgen. (siehe Kapitel: Mammakarzinom des Mannes.)</p> <p>(3.8 b.)</p>
-----------	---

Krebsregister sind ein ebenso wichtiges wie notwendiges Element für die Evaluation und Qualitätssicherung der Brustkrebs-Früherkennung. Alle Patientinnen, bei denen eine Brustkrebserkrankung diagnostiziert wurde, sollen daher mit den relevanten Angaben zum Primärbefund und zur Primärtherapie an ein Krebsregister gemeldet werden. Die Krebsregister tragen mit bevölkerungsbezogenen und regional aufgliederten Analysen der Tumorstadien und des Langzeit-Follow-ups (Rezidive und Überleben) zur Evaluation und Qualitätssicherung bei. Beim Start oder Änderung eines Programms zur Früherkennung sollten Baselinedaten für die Zeit vorher zur Verfügung stehen.

(Früh 1c.)

GESTRICHEN

<p>--</p>	<p>Ein Früherkennungsprogramm soll kontinuierlich hinsichtlich relevanter Ergebnisse (z.B. Inzidenz, Mortalität, Morbidität und patientenbezogener Outcomes) und Risiken (z. B. falsch positive und falsch negative Befunde, Überdiagnosen) evaluiert werden. Dafür sind die Prozessdaten des Screening-Programms, der Brustzentren und die</p>
-----------	---

Version 2012	Version 2017
	<p>Daten der bevölkerungsbezogenen Krebsregister der Bundesländer nach dem Abgleich zusammen zu nutzen. Krebsregister sollen für das jeweilige Bundesland und die Screening-Einheiten die differenzierten Daten kontinuierlich bereitstellen, wo möglich vor und ab Beginn des Nationalen Screening-Programms in 2005. Patientenlisten z.B. von Intervallkarzinomen, kontralateralen Befunden oder Lokalrezidiven sind Teil der kontinuierlichen Evaluation. Die Unabhängigkeit der Evaluation soll sichergestellt sein.</p> <p>(3.9 c.)</p>
--	<p>Zur Sicherung einer bestmöglichen Behandlung soll die weiterführende Therapie von im Screening detektiertem Mammakarzinom in zertifizierten Brustzentren erfolgen. Die kontinuierliche Qualitätssicherung soll durch Kommunikation und Datenerfassung zwischen Screeningzentrum und zertifiziertem Brustzentrum gesichert werden.</p> <p>(3.9 d.)</p>
<p>Früherkennungsuntersuchungen können zu einer körperlichen und psychischen Belastung führen. Diesem Umstand ist durch eine sorgfältige Aufklärung und effektive Kommunikationsstrategie dringend Rechnung zu tragen.</p> <p>(Früh-1d.)</p>	<p>Früherkennungsuntersuchungen können zu einer körperlichen und psychischen Belastung führen. Dieser Umstand soll durch eine sorgfältige Aufklärung und effektive Kommunikationsstrategie <u>berücksichtigt</u> werden.</p> <p>(3.10 a.)</p>
<p>Das Ergebnis der Früherkennungsmaßnahmen und die Lebensqualität sollten langfristig erfasst und bewertet werden unter besonderer Berücksichtigung von erhobenen falsch-positiven und falsch-negativen Befunden im Rahmen der Diagnosekette.</p> <p>(Früh-1f.)</p>	GESTRICHEN
<p>Im Rahmen der gesetzlichen Krebsfrüherkennung sollte den Frauen ein Anamnese- und Aufklärungsgespräch über mögliche Risikofaktoren angeboten werden.</p> <p>(Früh-1g.)</p>	<p>Im Rahmen der gesetzlichen Krebsfrüherkennung <u>soll</u> den Frauen ein Anamnese- und Aufklärungsgespräch über mögliche Risikofaktoren angeboten werden.</p> <p>(3.12 a.)</p>

Version 2012	Version 2017
<p>Der wichtigste populationsbezogene Risikofaktor für eine Brustkrebsentstehung ist das fortgeschrittene Alter.</p> <p>(Früh-1h.)</p>	<p>Der wichtigste populationsbezogene Risikofaktor für eine Brustkrebsentstehung ist <u>bei Frauen und Männern</u> das fortgeschrittene Alter.</p> <p>(3.8 a.)</p>
<p>Hohe mammographische Dichte (ARC III und IV) ist neben der BRCA1/2-Mutation höchster individueller Risikofaktor, sodass die in dieser Situation begrenzte Sensitivität der Mammographie durch eine sie ergänzende Sonographie angehoben werden sollte.</p> <p>(Früh-1i.)</p>	<p>GESTRICHEN</p>
<p>Auch Frauen ab dem Alter von 70 Jahren kann die Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils, des Gesundheitsstatus und der Lebenserwartung angeboten werden.</p> <p>(Früh-1j.)</p>	<p>GESTRICHEN</p>
<p>Frauen mit einer Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 oder mit einem hohen Risiko, definiert als ein Heterozygotenrisiko > 20 % oder einem verbleibenden lebenslangen Erkrankungsrisiko > 30 %, sollten in den spezialisierten Zentren für erblichen Brust- und Eierstockkrebs beraten und hinsichtlich einer individuellen Früherkennungsstrategie betreut werden.</p> <p>(Früh-1k.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> · Bei Patientinnen mit einer pathogenen BRCA1/2-Mutation (IARC class 4/5) sollte und bei Patientinnen mit einem verbleibenden Lebenszeitrisiko von $\geq 30\%$ kann eine intensiviertere Früherkennung unter Hinzunahme des MRT nur im Rahmen einer transparenten Qualitätssicherung und entsprechender Evaluation erfolgen. · Die zusätzliche Mammographie ab dem 40. Lebensjahr sollte im Rahmen einer transparenten Qualitätssicherung und entsprechender Evaluation erfolgen. <p>(3.17.)</p>
<p>--</p>	<p>Die Mammographie ist die einzige Methode mit gesicherter Reduktion der Brustkrebsmortalität.</p> <p>(3.11 a.)</p>
<p>Qualitätsgesichertes Mammographie-Screening in 2-jährigen Abständen bei Frauen zwischen 50 und 70 Jahren ist zur Früherkennung des Mammakarzinoms geeignet. Die Mammographie ist zurzeit die einzige für die Erkennung von Brustkrebsvorstufen oder frühen</p>	<p>Für Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr soll die Teilnahme am Nationalen Mammographie Screening Programm empfohlen werden. Frauen ab dem Alter von 70 Jahren sollte die Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils</p>

Version 2012	Version 2017
<p>Tumorstadien allgemein als wirksam anerkannte Methode. (Früh-1l.)</p>	<p>und des Gesundheitsstatus sowie einer mehr als 10-jährigen Lebenserwartung angeboten werden. (3.11 b.)</p>
<p>Durch qualifizierte Informationen sollten Frauen angeregt werden, sich mit den normalen Veränderungen des eigenen Körpers vertraut zu machen. Hierzu zählen das Aussehen und das Gefühl der Brust, um Abweichungen selbst festzustellen. (Früh-1n.)</p>	<p>Durch qualifizierte Informationen sollten Frauen angeregt werden, sich mit den normalen Veränderungen des eigenen Körpers vertraut zu machen. Hierzu zählen das Aussehen und das Gefühl der Brust, um Abweichungen selbst festzustellen. (3.12 c.)</p>
<p>Die klinische Brustuntersuchung, das heißt Palpation, Inspektion der Brust und Beurteilung des Lymphabflusses, sollte im Rahmen der gesetzlichen Früherkennungsuntersuchungen Frauen ab dem Alter von 30 Jahren jährlich angeboten werden. (Früh-1o.)</p>	<p>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. <u>Als alleinige Methode zur Brustkrebsfrüherkennung soll die klinische Untersuchung der Brust und Axilla nicht empfohlen werden.</u> (3.12 d.)</p>
<p>Als alleinige Methode zur Früherkennung ist die Sonographie nicht geeignet. (Früh-1p.)</p>	<p>Als alleinige Methode zur Brustkrebsfrüherkennung kann der <u>systematische Einsatz</u> von Sonographie nicht <u>empfohlen</u> werden. (3.12 e.)</p>
<p>KM-MRT sollte als ergänzende Methode bei familiär erhöhtem Risiko (Mutationsträgerinnen BRCA1 oder BRCA2, oder bei hohem Risiko definiert als ein Heterozygotenrisiko > 20 % oder einem verbleibenden lebenslangen Erkrankungsrisiko > 30 %) durchgeführt werden. (Früh-1q.)</p>	<p>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. (4.4 a.) 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. (4.4 b.) Eine KM-MRT der Mamma soll nur dort erfolgen, wo die Möglichkeit einer MRT-gestützten Intervention vorhanden bzw. verbindlich geregelt ist und die histologischen Ergebnisse der MR-Intervention in einer multidisziplinären Konferenz</p>

Version 2012	Version 2017
	im Sinne der Dokumentation der Ergebnisqualität vorgestellt werden. (4.4 c.)
Die Doppelbefundung bei Screening-Mammographien erhöht die Sensitivität der Karzinomentdeckung um 2,9 -13,7 % (Median 7,8 %). Die Spezifität kann – abhängig vom Entscheidungsverfahren nach Doppelbefundung – erniedrigt (bis zu 2,1 %) oder erhöht (bis 2,8 %) sein. (Früh-2b.)	GESTRICHEN
Ob der Einsatz von Computerassistierten Detektions-Systemen die Doppelbefundung ersetzen kann, kann aufgrund der Studienlage bisher nicht eindeutig beantwortet werden. (Früh-2c.)	GESTRICHEN
Die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität sind für die Mammographie im Rahmen des Mammographie-Screenings für Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren geregelt. (Früh-2d.)	GESTRICHEN
Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität sollen in entsprechendem Ausmaß auch für die sogenannte kurative Mammographie angewandt werden. (Früh-2e.)	Die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität sollen in entsprechendem Ausmaß auch für die sogenannte kurative Mammographie angewandt werden. (3.11 d.)
Nach Erhebung eines mammographischen Befundes <u>BI-RADS 0, III, IV und V</u> sollte die weitere Abklärung innerhalb von 5 Arbeitstagen erfolgen, um die psychischen Belastungen der Frau möglichst gering zu halten. (Früh-2f.)	Nach Erhebung eines mammographischen Befundes der <u>Kategorien 0, III, IV und V</u> sollte die weitere Abklärung <u>innerhalb von einer Woche</u> erfolgen, um die psychischen Belastungen der Frau möglichst gering zu halten. (3.11 e.)
Bei der interventionellen, vorzugsweise sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie sollten ≥ 3 Proben bei ≤ 14 G entnommen werden. (Früh-3a.)	Bei der interventionellen, vorzugsweise sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie sollten ≥ 3 Proben bei ≤ 14 G bei nachweisbarer Zielerfassung der Stanznadel entnommen werden. (4.5 i.)

Version 2012	Version 2017
Die stereotaktische Vakuumbiopsie soll standardisiert erfolgen. Der Zugangsweg und die Nadelpositionierung („stroke margin“) sind zu dokumentieren. (Früh-3b.)	GESTRICHEN
Die Exzision ausschließlich sonographisch detektierter Befunde soll durch eine intraoperative Präparatsonographie kontrolliert werden. (Früh-3c.)	GESTRICHEN
--	Erhöhte mammographische Dichte ist ein unabhängiger, moderater Risikofaktor für das Auftreten von Brustkrebs. Mammographische Dichte und Sensitivität korrelieren negativ miteinander. (3.13 a.)
--	Die Evidenz bezüglich des Einsatzes ergänzender bildgebender Methoden ist begrenzt. Außerhalb der Hochrisiko-Situation erscheint derzeit die Sonographie als die für die Ergänzung der Mammographie geeignete Methode. Die Sonographie kann die dichteabhängige Sensitivität erhöhen, eine Mortalitätsreduktion hierdurch ist nicht belegt. In der Früherkennung ist sie mit einer höheren Rate an Biopsien als das Nationale Mammographie Screening Programm verbunden. (3.13 b)
--	Die Tomosynthese kann die Sensitivität erhöhen. Ihre Erprobung in einem qualitätsgesicherten Programm sollte erwogen werden. (3.13 c.)
Zu 3.3 Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs	
Eine multidisziplinäre Beratung und genetische Testung soll in speziellen Zentren angeboten werden, wenn in einer Linie der Familie · mindestens 3 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind	Eine <u>genetische Untersuchung</u> sollte angeboten werden, wenn eine <u>familiäre bzw. individuelle Belastung vorliegt, die mit einer mindestens 10 %-igen Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit einhergeht.</u> Dies trifft zu, wenn in einer Linie der Familie · mindestens 3 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind

Version 2012	Version 2017
<ul style="list-style-type: none"> · mindestens 2 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind, davon 1 vor dem 51. Lebensjahr · mindestens 1 Frau an Brustkrebs und 1 Frau an Eierstockkrebs erkrankt sind · mindestens 2 Frauen an Eierstockkrebs erkrankt sind · mindestens 1 Frau an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt ist · mindestens 1 Frau mit 35 Jahren oder jünger an Brustkrebs erkrankt ist · mindestens 1 Frau mit 50 Jahren oder jünger an bilateralem Brustkrebs erkrankt ist · mindestens 1 Mann an Brustkrebs und eine Frau an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt sind <p>(Risk-1)</p>	<ul style="list-style-type: none"> · mindestens 2 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind, davon 1 vor dem 51. Lebensjahr · mindestens 1 Frau an Brustkrebs und 1 Frau an Eierstockkrebs erkrankt sind · mindestens 2 Frauen an Eierstockkrebs erkrankt sind · mindestens 1 Frau an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt ist · mindestens 1 Frau mit 35 Jahren oder jünger an Brustkrebs erkrankt ist · mindestens 1 Frau mit 50 Jahren oder jünger an bilateralem Brustkrebs erkrankt ist · mindestens 1 Mann an Brustkrebs und eine Frau an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt sind <p><u>Es ist eine angemessene Bedenkzeit vor Durchführung der Diagnostik zu beachten.</u></p> <p>(3.14.)</p>
--	<p>Die Beratung soll eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglichen. Diese setzt eine umfassende Information der Frau und die Klärung und Einbeziehung der Präferenzen der Frau in den Entscheidungsprozess voraus. Evidenzbasierte Entscheidungshilfen können die Entscheidungen der Frauen verbessern.</p> <p>Bei der Risikoberatung vor genetischer Testung sollten insb. folgende Inhalte berücksichtigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Mutation · Erkrankungsrisiken bei positivem Befund · Nutzen und Schaden präventiver und therapeutischer Optionen einschließlich der Option nichts zu tun · Wahrscheinlichkeit falsch negativer Befunde · Bedeutung der genetischen Testung für die Familienangehörigen <p>Nach Erhalt des Genbefundes sollten bei der Risikoberatung vor dem Angebot präventiver Maßnahmen insbesondere folgende Inhalte vertieft werden:</p>

Version 2012	Version 2017
	<ul style="list-style-type: none"> · Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit vom genetischen Befund, Alter und Begleiterkrankungen (natürlicher Verlauf) · Wahrscheinlichkeit für falsch positive und falsch negative Testergebnisse der intensivierten Früherkennung · Nutzen der präventiven Optionen (intensivierte Früherkennung, prophylaktische Operationen, medikamentöse Therapien) hinsichtlich Mortalitätsreduktion, Morbiditätsreduktion und Lebensqualität · Risiken der präventiven Optionen einschließlich Langzeitfolgen · Konkurrierende Risiken, Prognose und Therapierbarkeit im Falle eines Krankheitseintrittes ohne präventive Maßnahmen unter Berücksichtigung des spezifischen Erscheinungsbildes des genetisch definierten Tumorsubtyps · Ggf. Risiken für assoziierte Tumoren · Psychoonkologische Beratungsangebote <p>(3.15.)</p>
<p>BRCA1-assoziierte Mammakarzinome weisen häufig einen charakteristischen histopathologischen und immunhistochemischen Phänotyp auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> · invasives Karzinom (NOS) mit einem Wachstumsmuster ähnlich dem medullären Karzinom · G3-Morphologie · Östrogenrezeptor-, Progesteronrezeptor- und HER2/neu-Negativität (triple-negativ) <p>(Risk-2a.)</p>	<p>BRCA1-assoziierte Mammakarzinome weisen häufig einen charakteristischen histopathologischen und immunhistochemischen Phänotyp auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> · invasives Karzinom <u>mit medullären Eigenschaften</u> · G3-Morphologie · Östrogenrezeptor-, Progesteronrezeptor- und <u>HER2-Negativität (triple-negativ)</u> <p>(3.16 a.)</p>
<p>Bei Vorliegen dieser Charakteristika sollte vom Pathologen auf die Möglichkeit eines erblichen Hintergrunds hingewiesen werden.</p> <p>(Risk-2b.)</p>	<p>Bei Vorliegen dieser Charakteristika sollte vom Pathologen auf die Möglichkeit eines erblichen Hintergrunds hingewiesen werden.</p> <p>(3.16 b.)</p>
<p>Die Früherkennungsmaßnahmen bei Patientinnen mit hohem* familiärem Risiko umfassen:</p>	<p>GESTRICHEN</p>

Version 2012	Version 2017
<p>· Tastuntersuchung der Brust durch den Arzt (alle 6 Monate; ab dem 25. Lebensjahr oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie)</p> <p>· Sonographie der Brust (alle 6 Monate; ab dem 25. Lebensjahr oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie)</p> <p>· Mammographie der Brust (alle 12 Monate; ab dem 30. Lebensjahr, bei hoher Brustdrüsendichte (ACR IV) ab dem 35. Lebensjahr)</p> <p>· MRT der Brust (alle 12 Monate; ab dem 25. Lebensjahr oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie, in der Regel nur bis zum 55. Lebensjahr oder bis zur Involution des Drüsenparenchyms (ACR I-II), zyklusabhängig bei prämenopausalen Frauen).</p> <p>* d.h. nachgewiesene pathogene BRCA1- oder BRCA2-Mutation, oder ein verbleibendes Erkrankungsrisiko von 30 % und mehr oder ein Heterozygotenrisiko von 20 % und mehr.</p> <p>(Risk-3)</p>	
<p>Die Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms richtet sich nach den Leitlinienempfehlungen für das sporadische Mammakarzinom.</p> <p>(Risk-4)</p>	<p>· Die operative Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms richtet sich nach den Leitlinienempfehlungen für das sporadische Mammakarzinom.</p> <p>· Die Mastektomie hat keinen Vorteil im Vergleich zur brusterhaltenden Operation.</p> <p>· Die medikamentöse Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms richtet sich nach den Leitlinienempfehlungen für das sporadische Mammakarzinom</p> <p>(3.18.)</p>
<p>--</p>	<p>Es gibt Hinweise darauf, dass eine platinhaltige Chemotherapie im Vergleich zu einer Standard-Chemotherapie zu einem besseren Therapieansprechen führen kann.</p> <p>(3.18. b)</p>
<p>Frauen mit BRCA1- oder BRCA2-Genmutation sollte eine bilaterale prophylaktische Mastektomie angeboten werden. Eine prophylaktische beidseitige Salpingo-</p>	<p><u>Bei Frauen ohne nachgewiesene BRCA1 oder BRCA2 Genmutation ist der Nutzen einer prophylaktischen oder sekundär prophylaktischen kontralateralen Mastektomie nicht nachgewiesen.</u></p>

Version 2012	Version 2017
<p>Oophorektomie (i.d.R. um das 40. Lebensjahr) wird empfohlen. (Risk-5)</p>	<p>(3.22.)</p>
<p>--</p>	<ul style="list-style-type: none"> · Gesunde Frauen mit einer BRCA1 oder BRCA2 Mutation haben ein lebenszeitlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms. · Bei gesunden Frauen mit einer pathogenen BRCA1- oder BRCA2-Genmutation führt die beidseitige prophylaktische Mastektomie zu einer Reduktion der Brustkrebsinzidenz. Eine Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität bzw. der Gesamtmortalität durch die beidseitige prophylaktische Mastektomie ist nicht ausreichend gesichert. <p>Daher setzt eine Einzelfallentscheidung für oder gegen eine bilaterale prophylaktische Mastektomie stets fallbezogen eine umfassende Aufklärung und ausführliche multidisziplinäre Beratung über potentielle Vor- und Nachteile eines solchen Eingriffs mit Berücksichtigung der möglichen Alternativen voraus.</p> <p>(3.19.)</p>
<p>--</p>	<ul style="list-style-type: none"> · 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. <p>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.</p> <p>(3.20.)</p>
<p>--</p>	<ul style="list-style-type: none"> · 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

Version 2012	Version 2017
	<p>Ersterkrankungsalter und ist bei der Beratung zu berücksichtigen.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Bei Frauen mit einer pathogenen BRCA1- oder BRCA2-Genmutation führt die kontralaterale, sekundär prophylaktische Mastektomie zu einer Reduktion des kontralateralen Karzinomrisikos. Bei der Indikationsstellung zur kontralateralen sekundär prophylaktischen Mastektomie soll die Prognose des Erstkarzinoms berücksichtigt werden. <p>Bei Patientinnen mit einer pathogenen BRCA1- oder BRCA2-Genmutation führt die prophylaktische Adnexektomie zu einer Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität und des Gesamtüberlebens.</p> <p>(3.21.)</p>
--	<p>Der Kontakt zur Krebsselfhilfe sollte gesunden sowie erkrankten Frauen und Männern mit erhöhten Risiken angeboten werden, um ihrem Wunsch nach weiteren Informationen nachzukommen und sie in ihrem Recht auf Selbstbestimmung zu bestärken.</p> <p>Sie sollen unterstützt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Bei Verdacht auf familiäre Belastung · Im Kontext der Gentestung · Vor prophylaktischen Maßnahmen <p>Entsprechende schriftliche Informationsmaterialien sollten vorgehalten werden.</p> <p>(3.23.)</p>

Zu 4. Lokoregional begrenzte Primärerkrankung

Zu 4.2 Prätherapeutische Diagnostik bei Patientinnen mit auffälligen bzw. suspekten Befunden der Mamma

<p>Als notwendige Basisuntersuchungen gelten:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Klinische Brustuntersuchung: Inspektion, Palpation von Brust und Lymphabflussgebieten · Mammographie · Ultraschall 	<p>Als Basisuntersuchungen gelten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anamnese und klinische Brustuntersuchung: Inspektion, Palpation von Brust und Lymphabflussgebieten - Mammographie - Ultraschall
<p>Ergibt die klinische Brustuntersuchung einen auffälligen Befund, soll die Diagnostik durch bildgebende Verfahren und ggf. eine</p>	<p>Ergibt die klinische Brustuntersuchung einen auffälligen Befund, soll die Diagnostik durch</p>

Version 2012	Version 2017
<p>histologische Untersuchung komplettiert werden.</p> <p>(Stag-1a.)</p>	<p>geeignete bildgebende Verfahren und ggf. eine histologische Untersuchung komplettiert werden.</p> <p>(4.1 a.)</p>
<p>Bei symptomatischen Befunden soll bei Frauen unter 40 Jahren die Sonographie als bildgebende Methode der ersten Wahl durchgeführt werden.</p> <p>(Stag-1 b.)</p>	<p>Wie bei Stag-2a</p>
<p>Die Wirkungen endogener und exogener Hormone sollten bei Durchführung und Befundung diagnostischer Maßnahmen berücksichtigt werden.</p> <p>(Stag-1c.)</p>	<p>Die Wirkungen endogener und exogener Hormone sollten bei Durchführung und Befundung diagnostischer Maßnahmen berücksichtigt werden.</p> <p>(4.1 b.)</p>
<p>Bei klinisch auffälligem Befund bei Frauen ab 40 Lebensjahren soll die Mammographie als bildgebende Untersuchung durchgeführt werden.</p> <p>(Stag-2a.)</p>	<p>a.) Frauen ab 40 Jahre sollen bei auffälligem Befund eine Mammographie erhalten.</p> <p>b.) 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.</p> <p>c.) Zu einer mammographischen Abklärung sollen geeignete Zusatzaufnahmen erwogen werden.</p> <p>d.) Bei aktuell nachgewiesenem Malignom soll prätherapeutisch eine Mammographie bds. durchgeführt werden.</p> <p>(4.2. a-d.)</p> <p>e.) Bei hoher mammographischer Dichte bzw. eingeschränkter mammographischer Beurteilbarkeit soll eine Sonographie ergänzend durchgeführt werden.</p> <p>(4.2 e.)</p> <p>a.) Die Sonographie soll zur Abklärung klinisch unklarer und mammographischer sowie MR-tomographischer Befunde der Beurteilungskategorien 0, III, IV und V eingesetzt werden.</p> <p>(4.3 a.)</p> <p>b.) Das Ziel einer standardisiert durchgeführten Mammasonographie ist die systematische und reproduzierbare Durchuntersuchung der</p>

Version 2012	Version 2017
	Brustdrüse und der Axilla. Die Befunde sollen reproduzierbar dokumentiert werden. (4.3 b.)
Bei hoher mammographischer Dichte (ACR III und IV) ist die Sensitivität der Mammographie eingeschränkt, sodass eine ergänzende Sonographie durchgeführt werden soll. (Stag-2b.)	GESTRICHEN
Die Sonographie ist eine Zusatzuntersuchung für die Abklärung unklarer Befunde (klinisch/mammographisch). (Stag-3a.)	GESTRICHEN
Die Sonographie soll insbesondere zur Abklärung klinisch nicht tastbarer, mammographischer Befunde BI-RADS 0, III, IV und V eingesetzt werden. (Stag-3b.)	GESTRICHEN
Das Ziel einer standardisiert durchgeführten Mammasonographie ist die systematische und reproduzierbare Durchuntersuchung beider Mammae und der Axillae. Die Befunde sind reproduzierbar zu dokumentieren. (Stag-3c.)	GESTRICHEN
Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität sollte auch für die Anwendung der Mammasonographie als Voraussetzung nachgewiesen werden. (Stag-3d.)	Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität sollten auch für die Anwendung der Mammasonographie als Grundvoraussetzung nachgewiesen werden. (4.3 c.)
Routinemäßig soll eine Kontrast-MRT der Mamma zur prätherapeutischen Diagnostik nicht durchgeführt werden. (Stag-4a.)	GESTRICHEN
Eine KM-MRT sollte nur dann erfolgen, wenn die Möglichkeit einer MRT-gestützten Intervention vorhanden ist. (Stag-4b.)	GESTRICHEN
Die histologische Diagnostik abklärungsbedürftiger Befunde soll durch	Die histologische Abklärung von Befunden soll durch Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie und in zu

Version 2012	Version 2017
<p>Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie oder offene Exzisionsbiopsie erfolgen. Die Stanzbiopsie und die Vakuumbiopsie können mammographisch und ultraschallgesteuert erfolgen. Alle Interventionen sollen unter Berücksichtigung aktueller Qualitätsempfehlungen durchgeführt werden.</p> <p>(Stag-5a.)</p>	<p>begründenden Ausnahmefällen durch offene Exzisionsbiopsie erfolgen.</p> <p>(4.5 a.)</p>
<p>Die Feinnadelaspiration soll nicht als Standardmethode zur Diagnosesicherung solider Tumoren an der Mamma eingesetzt werden.</p> <p>(Stag-5b.)</p>	<p>GESTRICHEN</p>
<p>Die interventionell gesteuerte Gewebeentnahme zur histopathologischen Diagnosesicherung und Therapieplanung soll bei BIRADS-4/5-Befunden durch die bildgebende Methode erfolgen, in der der Befund am besten darstellbar und der Eingriff am wenigsten invasiv ist.</p> <p>(Stag-5c.)</p>	<p>GESTRICHEN</p>
<p>Bei Vorliegen von Mikrokalk ohne begleitenden Herdbefund soll die stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie eingesetzt werden.</p> <p>(Stag-5d.)</p>	<p>Bei Vorliegen von Mikrokalk ohne begleitenden Herdbefund soll die stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie eingesetzt werden.</p> <p>(4.5 d.)</p>
<p>Bei MRT-gesteuerter Gewebegewinnung soll die Vakuumbiopsie eingesetzt werden.</p> <p>(Stag-5e.)</p>	<p>Zur mammographischen oder MRT-gesteuerten Gewebegewinnung sollte die Vakuumbiopsie eingesetzt werden.</p> <p>(4.5 e.)</p>
<p>Nach minimalinvasiver bildgebungsgesteuerter Gewebentnahme soll die Ergebniskontrolle durch Korrelation der Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik mit dem histopathologischen Befund erfolgen.</p> <p>(Stag-5f.)</p>	<p>Bei allen Biopsien ist die Korrelation zwischen dem histologischen Ergebnis und der klinischen Verdachtsdiagnose zu überprüfen und zu dokumentieren.</p> <p>(4.5 f.)</p>
<p>Bei histopathologisch benignem Befund nach BIRADS 4 oder 5 sollte einmalig eine bildgebende Kontrolle mit der entsprechenden Untersuchungsmethode nach</p>	<p>Bei histopathologisch benignem Befund der bildgebenden Kategorie 4 oder 5, die repräsentativ biopsiert wurden, sollte einmalig eine bildgebende</p>

Version 2012	Version 2017
<p>6-12 Monaten erfolgen. Die Qualitätsanforderungen der S3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung sind einzuhalten. (Stag-5g.)</p>	<p>Kontrolle mit der entsprechenden Untersuchungsmethode <u>nach 6 Monaten erfolgen.</u> (4.5 g.)</p>
<p>Bei primär klinischem bzw. bildgebendem Verdacht auf befallene Lymphknoten in der Axilla kann zur Vermeidung überflüssiger axillärer Operationen eine bildgebungsgesteuerte minimalinvasive Biopsie zur feingeweblichen Diagnostik erfolgen. (Stag-5h.)</p>	<p>GESTRICHEN</p>
<p>Die primäre, offene diagnostische Exzisionsbiopsie sollte nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden, wenn eine bildgesteuerte Intervention nicht möglich oder risikoreich ist. (Stag-6a.)</p>	<p>Die primäre, offene diagnostische Exzisionsbiopsie soll nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden. (4.6 a.)</p>
<p>Die präoperative Markierung soll bei nicht tastbaren Veränderungen grundsätzlich erfolgen. Der Nachweis einer adäquaten Resektion ist durch intraoperative Bildgebung zu erbringen. (Stag-6b.)</p>	<p>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. (4.6 b.)</p>
<p>Bei der präoperativen Drahtmarkierung nicht tastbarer Befunde soll der Draht den Herd penetrieren und den Herd um weniger als 1 cm überragen. Wenn der Draht den Herd nicht penetriert, soll die Entfernung zwischen Draht und Herdrand ≤ 1 cm sein. Bei nicht raumfordernden Prozessen kann eine Markierung des operationsrelevanten Zielvolumens sinnvoll sein. (Stag-6c.)</p>	<p>Bei der präoperativen Drahtmarkierung nicht tastbarer Befunde soll der Draht im Herd liegen und diesen weniger als 1 cm überragen. Wenn der Draht den Herd nicht penetriert, soll die Entfernung zwischen Draht und Herdrand ≤ 1 cm sein. Bei ausgedehnten Befunden kann eine Markierung des operationsrelevanten Zielvolumens durch mehrere Markierungen sinnvoll sein. (4.6 c.)</p>
<p>Das Operationsmaterial soll topographisch eindeutig markiert und ohne Inzision am</p>	<p>Das Operationsmaterial soll topographisch eindeutig markiert und ohne Inzision am</p>

Version 2012	Version 2017
<p>gewonnenen Gewebematerial an den Pathologen gesandt werden.</p> <p>(Stag-6d.)</p>	<p>gewonnenen Gewebematerial an den Pathologen gesandt werden.</p> <p>(4.6 d.)</p>
<p>Die intraoperative Dignitätsfestlegung durch Schnellschnitt soll nur ausnahmsweise erfolgen. Voraussetzungen für einen Schnellschnitt an Operationspräparaten der Mamma sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> · die Läsion ist intraoperativ und im Präparat palpabel · die Läsion ist groß genug (im Allgemeinen > 10 mm). <p>(Stag-6e.)</p>	<p>GESTRICHEN</p>
<p>Bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen oder bei klinischem Verdacht auf Metastasierung soll bereits prätherapeutisch ein Staging mit folgenden Einzeluntersuchungen erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Röntgen-Thorax-Untersuchung · Leber-sonographie · Skelettszintigraphie. <p>(Stag-7)</p>	<p>GESTRICHEN</p>
<p>--</p>	<ul style="list-style-type: none"> · Bei neu diagnostiziertem Mammakarzinom ab dem UICC Stadium II mit erhöhtem Risiko sowie III und IV ohne Symptomatik für eine Metastasierung, sollte ein Staging (Lunge, Leber, Skelett) durchgeführt werden. · Bei neu diagnostiziertem Mammakarzinom und dem klinischen Verdacht auf Metastasen soll ein bildgebendes Staging erfolgen. <p>(4.7 a.)</p>
<p>--</p>	<p>Das Ganzkörperstaging sollte nur durchgeführt werden bei Frauen mit höherem Metastasierungsrisiko (N+, > T2) und/oder aggressiver Tumorbilologie (z.B.: Her2+, triple-negativ), klinischen Zeichen, Symptomen und bei geplanter Entscheidung zur systemischen Chemo-/Antikörpertherapie. Das Ganzkörperstaging sollte mittels CT-Thorax/Abdomen und Skelettszintigraphie erfolgen.</p> <p>(4.7 b.)</p>

Version 2012	Version 2017
--	<p>Die Steuerung der Biopsie soll mit Hilfe der Bildgebung erfolgen, die den Befund eindeutig darstellt.</p> <p>Bei der Wahl der Entnahmemethode sollen die diagnostische Sicherheit und das Nebenwirkungsrisiko berücksichtigt werden.</p> <p>Der Untersucher soll durch geeignete Maßnahmen sicherstellen, dass die Lokalisation des Befundes wieder zu finden ist (z.B. durch Clipseinlage).</p> <p>(4.5 b.)</p>
--	<p>Auch bei primär durch Mammographie oder MRT detektierten Befunden soll bei sicherem sonographischem Korrelat die sonographisch gesteuerte Stanzbiopsie durchgeführt werden.</p> <p>(4.5 c.)</p>
--	<p>Zur feingeweblichen Abklärung bildgebend suspekter Lymphknoten sollte primär die Stanzbiopsie eingesetzt werden.</p> <p>(4.5 h.)</p>
--	<p>Bei Vakuumbiopsien sollten ≥ 12 Proben bei Verwendung einer 10-G-Nadel gewonnen werden. Bei anderen Kalibern (zwischen 8-G und 11-G) sollte die Anzahl der Probenentnahmen ein äquivalentes Probenvolumen erbringen.</p> <p>(4.5 j.)</p>

Zu 4.3 Präinvasive Neoplasien

Das therapeutische Konzept bei präinvasiven Neoplasien soll nach Vorliegen des histologischen Befundes aus einer Stanz-/Vakuumbiopsie interdisziplinär (Radiodiagnostik, Operateur, Pathologie) erstellt werden.

(Präinv-1)

GESTRICHEN

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 Vorteil in Bezug auf die lokale Rezidivwahrscheinlichkeit und der

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

Version 2012	Version 2017
<p>fehlende Einfluss auf das Gesamtüberleben dargestellt werden.</p> <p>(Präinv-2)</p>	<p>lokale Rezidivwahrscheinlichkeit und <u>das Gesamtüberleben dargestellt werden.</u></p> <p>(4.8.)</p>
<p>Der Resektionsrand ist ein wichtiger prognostischer Faktor beim DCIS. Der tumorfreie Abstand zum Schnitttrand soll mindestens 2 mm betragen, wenn eine postoperative Bestrahlungsbehandlung erfolgt.</p> <p>(Präinv-3a.)</p>	<p><u>Die vollständige Exzision ist die therapeutische Basis für die Behandlung des DCIS.</u> Die Resektionsgrenzen sollten beim reinen DCIS mindestens 2 mm betragen, wenn eine adjuvante Radiotherapie angeschlossen wird.</p> <p>(4.9.)</p>
<p>Eine postoperative Bestrahlungsbehandlung nach brusterhaltender Operation wegen eines DCIS senkt die Rate an invasiven und nichtinvasiven Lokalrezidiven, ohne dass ein Einfluss auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden kann.</p> <p>(Präinv-4a.)</p>	<p>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.</p> <p>(4.11.)</p>
<p>Die absolute Risikoreduktion der Lokalrezidivrate durch eine Strahlentherapie bei brusterhaltender Operation von DCIS hängt von individuellen Faktoren ab.</p> <p>(Präinv-4b.)</p>	<p>GESTRICHEN</p>
<p>Tamoxifen kann das ipsi- und kontralaterale Rezidivrisiko für ein DCIS senken. Ein Effekt auf das Überleben besteht nicht. Der adjuvante Einsatz von Tamoxifen soll nach Abwägen von Benefit und Nebenwirkungen individuell entschieden werden.</p> <p>(Präinv-5)</p>	<p>GESTRICHEN</p>
<p>--</p>	<p>Das therapeutische Konzept bei Risikoläsionen soll nach Vorliegen des histologischen Befundes aus einer Stanz-/Vakuumbiopsie interdisziplinär (Radiodiagnostik, Operateur, Pathologie) erstellt werden.</p> <p>(4.12.)</p>
<p>--</p>	<p>Bei Diagnose einer ADH soll eine offene PE zum Ausschluss einer höhergradigen Läsion durchgeführt werden.</p> <p>(4.13.)</p>

Version 2012	Version 2017
--	<p>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.</p> <p>(4.14.)</p>
--	<p>Bei Diagnose einer FEA kann auf eine offene PE verzichtet werden, wenn die suspekten Verkalkungen mittels Vakuumbiopsie bildgebend bereits vollständig oder weitestgehend vollständig entfernt wurde. Bei radiologisch ausgedehnten begleitenden Verkalkungen oder bei Diskordanz zum radiologischen Befund soll eine repräsentative offene PE erfolgen.</p> <p>(4.15.)</p>
--	<p>Bei Vorliegen einer klassischen LN oder einer FEA (alleine oder in Kombination mit einem invasiven Karzinom) am Resektionsrand ist keine Nachresektion erforderlich.</p> <p>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.</p> <p>(4.16.)</p>
--	<p>Bei histologischer Diagnose eines mittels Bildgebung entdeckten Milchgangspapilloms oder eines Papilloms mit ADH soll eine Exzision durchgeführt werden, diese kann auch als nicht-invasive Exzision erfolgen sofern keine Atypien vorliegen.</p> <p>(4.17.)</p>
--	<p>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.</p>

Version 2012	Version 2017
(4.18.)	
Zu 4.4 Operative Therapie des invasiven Karzinoms	
<p>Basis der Therapie für alle nicht fortgeschrittenen Mammakarzinome ist die Tumorresektion in sano (R0-Status).</p> <p>(Operativ-1a.)</p>	<p>Basis der Therapie für alle nicht fortgeschrittenen Mammakarzinome ist die Tumorresektion in sano (R0-Status).</p> <p>(4.19 a.)</p>
<p>Der Resektionsrandstatus hat einen prognostischen Effekt beim invasiven Mammakarzinom. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Resektionsrandstatus (positiv vs. knapp vs. negativ) und der Lokalrezidivrate.</p> <p>(Operativ-1b.)</p>	<p>Der Resektionsrandstatus hat einen prognostischen Effekt beim invasiven Mammakarzinom. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Resektionsrandstatus (positiv vs. negativ) und der Lokalrezidivrate.</p> <p>(4.19 b.)</p>
<p>Aus diesem Grunde soll beim invasiven Mammakarzinom der minimale Sicherheitsabstand zwischen Tumor (invasives Karzinom und begleitendes DCIS) und Schnittrand mindestens 1 mm betragen.</p> <p>(Operativ-2)</p>	GESTRICHEN
<p>Deshalb sollen alle Patientinnen über die Möglichkeit der brusterhaltenden Therapie (BET) und der modifiziert radikalen Mastektomie (MRM) mit der Möglichkeit einer primären oder sekundären Rekonstruktion aufgeklärt werden.</p> <p>(Operativ-3b.)</p>	<p>Es sollen alle entsprechende 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.</p> <p>(4.20 b.)</p>
<p>Eine modifiziert radikale Mastektomie soll bei folgenden Indikationen durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> · diffuse, ausgedehnte Kalzifikation vom malignen Typ · Multizentrität · unvollständige Entfernung des Tumors (inkl. intraduktale Komponente), auch nach Nachresektion · inflammatorisches Mammakarzinom (auch nach erfolgreicher neoadjuvanter Therapie) · voraussichtlich nicht zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis bei brusterhaltender Therapie 	<p>Eine Mastektomie soll bei folgenden Indikationen durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> · unvollständige 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 <p>Wunsch der aufgeklärten Patientin</p> <p>(4.21 a.)</p>

Version 2012	Version 2017
<ul style="list-style-type: none"> · Kontraindikationen zur Nachbestrahlung nach brusterhaltender Therapie · Wunsch der aufgeklärten Patientin (Operativ-4)	
--	Unter Berücksichtigung von tumorfreien Resektionsrändern kann die Mastektomie auch als hautsparend mit oder ohne Erhalt des MAK durchgeführt werden. (4.21 b.)
	Unter Berücksichtigung der Tumorlokalisierung und Tumorgroße kann bei multizentrischem Sitz im Einzelfall auf eine Mastektomie verzichtet werden. (4.21 c.)
	Eine kontralaterale prophylaktische Mastektomie sollte bei Nicht-Mutationsträgerinnen bzw. bei Patientinnen ohne Nachweis einer familiären Hochrisikosituation zur Reduktion des kontralateralen Mammakarzinomrisikos nicht durchgeführt werden. (4.21 d.)
	Klinisch auffällige, aber bioptisch bisher negative Lymphknoten sollten im Rahmen der SLNB mitentfernt werden. (4.23 c.)
Die SLNB ist bei SLN-negativen Patientinnen hinsichtlich der lokalen Kontrolle gleichwertig mit der Axilladissektion. (Operativ-6b.)	GESTRICHEN
Die Morbidität nach SLNB ist im Vergleich zur Axilladissektion signifikant reduziert. (Operativ-6c.)	GESTRICHEN
Bei Patientinnen, bei denen kein SLN detektiert wird, soll eine Axilladissektion durchgeführt werden. (Operativ-6d.)	GESTRICHEN
Bei Patientinnen, die einen positiven SLN (Makrometastase) aufweisen, ist in der Regel	GESTRICHEN

Version 2012	Version 2017
<p>eine axilläre Dissektion mit Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten aus den Levels I und II indiziert.</p> <p>(Operativ-6e.)</p>	
<p>Für Patientinnen mit pT1-pT2/cN0-Tumoren, die eine brusterhaltende Operation mit anschließender perkutaner Bestrahlung über tangentielle Gegenfelder (Tangentialbestrahlung) erhalten und einen oder zwei positive Sentinel-Lymphknoten aufweisen, besteht die Option, auf eine Axilladissektion zu verzichten.</p> <p>(Operativ-6f.)</p>	<p>Bei Patientinnen mit pT1-pT2/cN0-Tumoren, die eine brusterhaltende Operation mit anschließender perkutaner Bestrahlung über tangentielle Gegenfelder (Tangentialbestrahlung) erhalten und einen oder zwei positive Sentinel-Lymphknoten aufweisen, sollte auf <u>eine Axilladissektion verzichtet werden.</u></p> <p>(4.23 d.)</p>
	<p>Patientinnen, die eine Mastektomie erhalten oder bei denen die unter d. genannten Kriterien nicht zutreffen, sollten eine axilläre Dissektion oder eine Radiotherapie der Axilla erhalten.</p> <p>(4.23 e.)</p>
<p>Dieses Vorgehen setzt eine umfassende Patienteninformation und -aufklärung voraus.</p> <p>Die Prozess- und Ergebnisqualität sollen im Rahmen qualitätssichernder Maßnahmen prospektiv evaluiert werden.</p> <p>(Operativ-6g.)</p>	<p>GESTRICHEN</p>
<p>Bei ausschließlicher Mikrometastasierung kann auf eine Axilladissektion verzichtet werden.</p> <p>(Operativ-6h.)</p>	<p>Bei ausschließlicher Mikrometastasierung <u>soll auf eine gezielte Therapie der Lymphabflussgebiete (Operation, Radiotherapie) verzichtet werden.</u></p> <p>(4.23 f.)</p>
<p>--</p>	<p>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.</p> <p>(4.23 g.)</p>
<p>--</p>	<p>Bei Patientinnen, die eine primär systemische Therapie (PST) erhalten und prätherapeutisch einen stanzbiologisch positiven (pN1) und nach der PST</p>

Version 2012	Version 2017
	einen klinisch negativen Nodalstatus aufweisen (ycN0), sollte eine Axilladissektion erfolgen. (4.23 h.)
--	Bei Patientinnen, die eine primär systemische Therapie (PST) erhalten und vor und nach der PST einen positiven Nodalstatus aufweisen, soll eine Axilladissektion durchgeführt werden. (4.23 i.)
--	Bei Nachweis einer Fernmetastasierung soll auf ein axilläres Staging verzichtet werden. (4.23 j.)
Wenn die Entfernung des Sentinellymphknotens durchgeführt wird, sollen die Qualitätskriterien der Fachgesellschaften eingehalten werden. (Operativ-7)	GESTRICHEN

Zu 4.5 Pathomorphologische Untersuchung

Bei der Bestimmung des Hormonrezeptor- und HER2-Status soll die Zuverlässigkeit der eingesetzten Nachweisverfahren sichergestellt sein. Dies beinhaltet die interne Testvalidierung, die Verwendung standardisierter Protokolle und interner Kontrollen sowie die regelmäßige erfolgreiche Teilnahme an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen. (Patho-4d.)	Bei der Bestimmung des Hormonrezeptor- und HER2-Status sowie des <u>Ki-67- Proliferationsindex</u> 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. (4.28 e.)
---	--

Zur Einschätzung des Erkrankungsverlaufs (Prognose) und der voraussichtlichen Wirkung systemischer Therapien (Prädiktion) sollen die Eigenschaften des Tumors und die Situation der Patientin dokumentiert werden.

Als Prognosefaktoren sollen erhoben werden:

(Patho-5.1)

Version 2012	Version 2017
-pTNM-Status (Tumorgröße, axillärer Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung) (Patho-5.1a.)	
-Resektionsrand (R-Klassifikation) und Sicherheitsabstände (Patho-5.1b.)	
-histologischer Typ (Patho-5.1c.)	
-Grading. (Patho-5.1d.)	
Als Prognosefaktoren sollten erhoben werden: -Lymphgefäß- und Blutgefäßeinbruch (Lx, Vx) (Patho-5.1e.)	
-Alter. (Patho-5.1f.)	
Beim nodal-negativen Mammakarzinom kann die Bestimmung der Tumorkonzentrationen von uPA und PAI-1 mittels ELISA weitere prognostische Informationen liefern. (Patho-5.1g.)	
Für die adjuvante Therapie sollen folgende prädiktive Faktoren erhoben werden:	
-Östrogen-/Progesteronrezeptorstatus für eine endokrine Systemtherapie (Patho-5.1h.)	
-HER2/neu-Status für eine zielgerichtete Anti-HER2-Therapie (Patho-5.1i.)	
-Menopausenstatus für den Einsatz einer antiöstrogenen Therapie. (Patho-5.1j.)	

Version 2012	Version 2017
<p>Der prognostische und prädiktive Wert des Proliferationsmarkers Ki-67 ist nicht ausreichend belegt. Außerhalb von Studien soll er daher nicht zur Subtypisierung ER-positiver Mammakarzinome (z. B. Ki-67 < 14 %: Luminal A; Ki 67 ≥ 14 %: Luminal B) als Entscheidungsgrundlage für die systemische Therapie klinisch angewendet werden.</p> <p>(Patho-5.1k.)</p>	<p>Zusätzlich kann die Proliferationsrate durch immunhistochemischen Nachweis von Ki-67 bestimmt werden.</p> <p>(4.28 b.)</p>
<p>Der Einsatz von Analysen der Genexpression – PCR-basiert oder mittels Microarrays – zur Beurteilung der Prognose oder des Therapieansprechens (Prädiktion) ist für den Routineeinsatz nicht ausreichend validiert und kann daher nicht empfohlen werden.</p> <p>(Patho-5.11.)</p>	<p>GESTRICHEN</p>
	<p>histologischer Typ (gemäß aktueller WHO-Klassifikation)</p> <p>(4.29 c.)</p> <p>d.) histologisches Grading gemäß Elston und Ellis [432]</p> <p>(4.29 d.)</p> <p>e.) peritumorale Lymphgefäßinvasion (gemäß aktueller TNM-Klassifikation, derzeit 8. Auflage [422])</p> <p>(4.29 e.)</p> <p>f.) Alter</p> <p>(4.29 f.)</p>
<p>Die intraoperative Dignitätsfestlegung durch Schnellschnitt soll nur ausnahmsweise erfolgen.</p> <p>Voraussetzungen für einen Schnellschnitt an Operationspräparaten der Mamma sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> · die Läsion ist intraoperativ und im Präparat palpabel · die Läsion ist groß genug (im Allgemeinen > 10 mm) <p>(Patho-6)</p>	<p>Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung soll nur bei unmittelbarer operativer Konsequenz erfolgen.</p> <p>Anwendungsgebiete sind:</p> <p>Dignitätsbeurteilung palpabler Herdbefunde >10 mm, wenn eine präoperative Diagnose mittels minimal-invasiver Biopsie nicht möglich war.</p> <p>Bestimmung des Resektionsrandstatus</p> <p>Beurteilung der Sentinellymphknoten</p> <p>Eine Schnellschnittuntersuchung sollte nicht erfolgen bei nicht-palpablen Läsionen und</p>

Version 2012	Version 2017
	<p>minimal-invasiven Biopsien (Stanzbiopsien, Vakuum-assistierten Biopsien).</p> <p>(4.25.)</p>
<p>Der Lymphknotenstatus wird anhand der histologischen Untersuchung aller entfernten Lymphknoten erhoben.</p> <p>Es sollen dabei obligat angegeben werden: Zahl entfernter und befallener Lymphknoten, Kapseldurchbruch, pN-Kategorie (nach TNM-Klassifikation, 7. Auflage UICC 2010).</p> <p>(Patho-7)</p>	<p>pTNM-Status (lokoregionäre Tumorausbreitung, lokoregionärer Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung) gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation [derzeit 8. Auflage [422]]</p> <p>(4.29 a.)</p>
--	<p>Resektionsrandstatus (R-Klassifikation, gemäß aktueller TNM-Klassifikation, derzeit 8. Auflage [422]) und Sicherheitsabstände</p> <p>(4.29 b.)</p>
--	<p>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.</p> <p>(4.30 a.)</p>
--	<p>Ki-67 ist ein kontinuierlicher Marker der Proliferationsaktivität. Bei einer Ki-67-Positivität \geq 25% kann von einem erhöhten Risiko ausgegangen werden.</p> <p>(4.30 b.)</p>
--	<p>Die Reproduzierbarkeit der Ki-67-Bestimmung lässt sich durch Anwendung einheitlicher Kriterien signifikant verbessern. Die Bestimmung sollte daher standardisiert erfolgen.</p> <p>(4.30 c.)</p>
--	<p>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</p>

Version 2012	Version 2017
	<p>adjuvante Chemotherapie erlauben, kann ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest bei der Entscheidung herangezogen werden.</p> <p>Hinsichtlich des Nutzens der Multigentests besteht jedoch weiterer Forschungsbedarf, da die Studienlage und die Nachbeobachtungszeiten in den vorliegenden Studien noch nicht ausreichend sind.</p> <p>(4.31 a.)</p>
--	<p>Wenn ein Multigentest durchgeführt wird, soll nicht mehr als ein Test zur Entscheidungsfindung herangezogen werden.</p> <p>(4.31 b.)</p>

13.2. Verwendete Suchfilter anderer Anbieter

13.2.1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

SIGN Suchfilter Systematic Reviews

Verarbeitungsschritt

Suchstrategie für MEDLINE
(via Ovid)

1. Meta-Analysis as Topic/
2. meta analy\$.tw.
3. metaanaly\$.tw.
4. Meta-Analysis/
5. (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.
6. exp Review Literature as Topic/
7. or/1-6
8. cochrane.ab.
9. embase.ab.
10. (psychlit or psyclit).ab.
11. (psychinfo or psycinfo).ab.
12. (cinahl or cinhal).ab.
13. science citation index.ab.
14. bids.ab.
15. cancerlit.ab.
16. or/8-15
17. reference list\$.ab.
18. bibliograph\$.ab.
19. hand-search\$.ab.
20. relevant journals.ab.
21. manual search\$.ab.
22. or/17-21
23. selection criteria.ab.
24. data extraction.ab.
25. 23 or 24
26. Review/
27. 25 and 26
28. Comment/
29. Letter/
30. Editorial/
31. animal/
32. human/
33. 31 not (31 and 32)
34. or/28-30,33
35. 7 or 16 or 22 or 27
36. 35 not 34

SIGN Randomised Controlles Trials

Verarbeitungsschritt

Suchstrategie für MEDLINE (via Ovid)	1.	Randomized Controlled Trials as Topic/
	2.	randomized controlled trial/
	3.	Random Allocation/
	4.	Double Blind Method/
	5.	Single Blind Method/
	6.	clinical trial/
	7.	clinical trial, phase i.pt.
	8.	clinical trial, phase ii.pt.
	9.	clinical trial, phase iii.pt.
	10.	clinical trial, phase iv.pt.
	11.	controlled clinical trial.pt.
	12.	randomized controlled trial.pt.
	13.	multicenter study.pt.
	14.	clinical trial.pt.
	15.	exp Clinical Trials as topic/
	16.	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15
	17.	(clinical adj trial\$.tw.
	18.	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
	19.	PLACEBOS/
	20.	placebo\$.tw.
	21.	randomly allocated.tw.
	22.	(allocated adj2 random\$.tw.
	23.	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22
	24.	16 or 23
	25.	case report.tw.
	26.	letter/
	27.	historical article/
	28.	25 or 26 or 27
	29.	24 not 28

SIGN Observational Studies

Verarbeitungsschritt

Suchstrategie für MEDLINE (via Ovid)	1. Epidemiologic studies/ 2. exp case control studies/ 3. exp cohort studies/ 4. Case control.tw. 5. (cohort adj (study or studies)).tw. 6. Cohort analy\$.tw. 7. (Follow up adj (study or studies)).tw. 8. (observational adj (study or studies)).tw. 9. Longitudinal.tw. 10. Retrospective.tw. 11. Cross sectional.tw. 12. Cross-sectional studies/ 13. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12
---	---

13.2.2. University of Texas (UT Health)

UT Health Brustkrebsfilter

Verarbeitungsschritt

Suchstrategie für MEDLINE (via Ovid)	1. breast neoplasms/ or carcinoma, ductal, breast/ or "hereditary breast and ovarian cancer syndrome"/ 2. breast/ or mammary glands, human/ or nipples/ or Breast Diseases/ 3. Neoplasms/ or Adenocarcinoma/ or Carcinoma/ 4. 2 and 3 5. (brca or (breast adj4 (adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or metasta* or neoplasm* or tumo?r))).ti,ab,kw. 6. 1 or 4 or 5f
---	---

13.3. Schlüsselfragen (inkl. PICO-Schema)

Tabelle 15: Fragestellung Kapitel 3.3 Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs zum Thema Genpanel - Früherkennung (Schlüsselfrage 3.3-1)

Klinische Frage: Gibt es ausreichende Daten für intensivierete Früherkennungsmaßnahmen bei Mutationsträgern/innen (unten aufgeführter Gene)?

Schlüssel Frage 3.3-1: Profitieren Personen mit Mutationen in unten aufgeführten Genen von intensiveren Früherkennungsmaßnahmen ((Mammographie, Palpation andere) im Vergleich zu Mutationsträgern/innen ohne diese Maßnahmen (außerhalb der Usual Practice) bezogen auf Inzidenz, Mortalität, QoL?

Population	Intervention	Kontrolle	Outcomes	Studien-design	zeitl. Einschränkung
Frauen und Männer mit einem oder mehreren unten aufgeführter Risikogenen: <ul style="list-style-type: none"> · BRCA1 · BRCA2 · ATM · CDH1 · CHEK2 · NBN · PALB2 (FANCN) · PTEN · RAD51C (FANCO), RAD51D · TP53 · MLH1 · MSH2 · MSH6 · PMS2 · Statistisch erhöhtes Risiko ohne Genbefund 	Intensivierte Früherkennungsmaßnahmen (außerhalb der Usual Care/Practice)	Usual Care/Practice	Patientenrelevantes Outcome: Erniedrigte Mortalitätsraten, Erniedrigte Inzidenzraten, Besseres Tumorstadium, Quality of Life (QoL)	Systematische Übersichtsarbeiten, Randomized controlled Trial (RCT), Observational Studies	2007 - Aktuell

Tabelle 16: Fragestellung Kapitel 3.3 Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs zum Thema Genpanel - Operative Maßnahmen (Schlüsselfrage 3.3-2)

Klinische Frage: Gibt es ausreichende Daten für prophylaktische Operationen bei Mutationsträgern/innen (unten aufgeführter Gene)?

Schlüsselfrage 3.3-2: Profitieren Personen mit Mutationen in unten aufgeführten Genen von operativen Maßnahmen (Bilaterale prophylaktische Salpingo-Oophorektomie sowie Mastektomie) im Vergleich zu Mutationsträgern/innen ohne diese Maßnahmen (außerhalb der Usual Practice) bezogen auf Inzidenz, Mortalität, QoL?

Population	Intervention	Kontrolle	Outcomes	Studiendesign	zeitl. Einschränkung
Frauen und Männer mit einem oder mehreren unten aufgeführter Risikogenen: · BRCA1 · BRCA2 · ATM · CDH1 · CHEK2 · NBN · PALB2 (FANCN) · PTEN · RAD51C (FANCO), RAD51D · TP53 · MLH1 · MSH2 · MSH6 · PMS2 · Statistisch erhöhtes Risiko ohne Genbefund	Operative Maßnahmen Bilaterale prophylaktische Salpingo-Oophorektomie und/oder Mastektomie	Usual Care/Practice	Patientenrelevantes Outcome: Mortalitätsraten, Inzidenzraten, Tumorstadium, QoL	Systematische Übersichtsarbeiten, RCT, Observational Studies	2007 - Aktuell

Tabelle 17: Fragestellung Kapitel 4.2 Prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik bei Patientinnen mit auffälligen bzw. suspekten Befunden der Mamma zum Thema Biopsienadel (Schlüsselfrage 4.2-1)

Klinische Frage: Welchen Stellenwert hat die Wahl der Biopsienadel?

Schlüsselfrage 4.2-1: Ist bei Patienten (m/w) mit auffälligem, abzuklärendem Befund der Axilla die Tumorgewebsentnahme mittels der ‚Core needle biopsy‘-Methode/Stanzbiopsie der Probenentnahme mittels Feinnadelbiopsie (Fine needle aspiration) bezogen auf Sensitivität/Spezifität/PPV/NPV/TP/FN/TN/FN überlegen?

Population	Intervention	Kontrolle	Outcomes	Studien-design	zeitl. Einschränkung
Brustkrebspatienten (m/w) mit auffälligem, abzuklärendem Befund der Axilla (z.B. Imaging/Bildgebung, clinical exam/ klinische Untersuchung with suspected positive lymph node/mit V.a. befallenen Lymphknoten)	Stanzbiopsie (core needle biopsy)	Feinnadelbiopsie (Fine needle aspiration)	Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV, TP/FN/TN/FN	Systematische Übersichtsarbeiten, RCTs, Observational Studies	2007 - Aktuell

Tabelle 18: Fragestellung Kapitel 4.5 Pathomorphologische Untersuchung zum Thema Multigentests (Schlüsselfrage 4.5-1)

Klinische Frage: Hat der Einsatz von Multigentests für die Chemotherapie-Entscheidung für nodal-positive Patienten einen Nutzen?

Schlüsselfrage 4.5-1: Lässt sich durch Multigentests (Oncotype, Prosigna, Endopredict, MammaPrint) bei nodal-positiven (1-3 Lymphknoten) ER-/PR-positiven und HER2-negativen Patientinnen, die ausschließlich mit endokriner Therapie behandelt werden, eine Gruppe, bei der auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann, besser abgrenzen als durch etablierte klinisch-pathologische Risikoeinteilungen?

Population	Intervention	Kontrolle	Outcomes	Studiendesign	zeitl. Einschränkung
Frauen mit histologisch gesichertem ER-/PR-positivem, HER2-negativem invasiven Mammakarzinom, nodal-positiv (pN1)	Risikoabschätzung eines Multigentest (Oncotype oder Endopredict oder MammaPrint oder Prosigna)	Etablierte klinisch-pathologische Risikoeinteilungen mit Alter, pT, pN, G, ER, PR, HER2, (z.B. St. Gallen, NCCN)	Metastasenrate Gesamtüberleben/rezidiv-freies/metastasenfreies Überleben Größe der Niedrigrisikogruppe Nebenwirkungen	RCTs	2015 - Aktuell

Tabelle 19: Fragestellung Kapitel 4.5 Pathomorphologische Untersuchung zum Thema Ki-67 (Schlüsselfrage 4.5-2)

Klinische Frage: Verbessert die Hinzunahme von Ki67 zu den konventionellen Prognosefaktoren (Alter, pT, pN, G, ER, PR, HER2) die Sicherheit der Prognoseabschätzung für die Entscheidung, ob eine adjuvante Chemotherapie bei Frauen mit histologisch gesichertem ER-/PR-positivem, HER2-negativem invasiven Mammakarzinom eingesetzt werden soll?

Schlüsselfrage 4.5-2: Lassen sich durch Hinzunahme von Ki67 bei Patientinnen mit einem ER-/PR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom prognostisch relevante Risikogruppen besser unterscheiden als durch etablierte klinisch-pathologische Risikoeinteilungen alleine, um mit höherer Sicherheit entscheiden zu können, ob einerseits auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann bzw. andererseits eine adjuvante Chemotherapie eingesetzt werden sollte?

Population	Intervention	Kontrolle	Outcomes	Studiendesign	zeitl. Einschränkung
Frauen mit histologisch gesichertem ER-/PR-positivem, HER2-negativem invasiven Mammakarzinom	Risikostratifizierung nach Hinzunahme von Ki67 zu konventionellen klinisch-pathologischen Faktoren (Alter, pT, pN, G, ER, PR, HER2) (verschiedene Cut-offs)	Risikostratifizierung mittels konventioneller klinisch-pathologischer Faktoren (Alter, pT, pN, G, ER, PR, HER2)	Behandlungsrate Größe der Niedrigrisikogruppe Gesamtüberleben/ rezidivfreies/ metastasenfreies Überleben Testvalidität Nebenwirkungen	Systematische Übersichtsarbeiten, RCTs	2015 - Aktuell

Tabelle 20: Fragestellung Kapitel 4.6 Adjuvante Strahlentherapie zum Thema Lymphabflussgebiete (Schlüsselfrage 4.6-1)

Klinische Frage: Welchen Stellenwert hat die Bestrahlung der Lymphabflussgebiete?					
Schlüsselfrage 4.6-1: Profitieren Brustkrebspatienten (m/w) nach erfolgter Tumorresektion von einer Bestrahlung (zusätzlich zur Brust-Bestrahlung) der Lymphabflussgebiete bezüglich des Überlebens (rezidivfrei und overall) und der Lebensqualität im Vergleich zu Patienten, die die keine Bestrahlung der Lymphabflussgebiete erhalten?					
Population	Intervention	Kontrolle	Outcomes	Studiendesign	zeitl. Einschränkung
Patienten (m/w) nach Resektion des Tumors (lokal begrenztes Mammakarzinom?); (nach brusterhaltender OP?)	(zusätzlich zur Brust-Bestrahlung) Bestrahlung der Lymphabflussgebiete	Ganz-Brust-Bestrahlung	Rezidivfreies Überleben Overall-Survival Lokoregionäre Rückfallrate Akute Toxizität Späte Toxizität Quality of Life	Systematische Übersichtsarbeiten	2011 - Aktuell

Tabelle 21: Fragestellung Kapitel 4.6 Adjuvante Strahlentherapie zum Thema Teilbrustbestrahlung (Schlüsselfrage 4.6-2)

Klinische Frage: Welchen Stellenwert hat die Teilbrustbestrahlung?					
Schlüsselfrage 4.6-2: Profitieren Brustkrebspatienten (m/w) nach erfolgter Tumorresektion von einer Teilbestrahlung bezüglich des Überlebens (rezidivfrei und overall) und der Lebensqualität im Vergleich zu Patienten, die eine konventionelle Ganz-Brust-Bestrahlung erhalten?					
Population	Intervention	Kontrolle	Outcomes	Studiendesign	zeitl. Einschränkung
Patienten (m/w) nach Resektion des Tumors (lokal begrenztes Mammakarzinom?); (nach brusterhaltender OP?)	Teilbrustbestrahlung/ Brachytherapie	Ganz-Brust-Bestrahlung	Rezidivfreies Überleben Overall-Survival Lokoregionäre Rückfallrate Akute Toxizität Späte Toxizität Quality of Life	Systematische Übersichtsarbeiten	2011 - Aktuell

Tabelle 22: Fragestellung Kapitel 4.6 Adjuvante Strahlentherapie zum Thema Hypofraktionierung (Schlüsselfrage 4.6-3)

Klinische Frage: Welchen Stellenwert hat die Hypofraktionierung?

Schlüsselfrage 4.6-3: Profitieren Brustkrebspatienten (m/w) nach erfolgter Tumorresektion von einer Hypofraktionierung bezüglich des Überlebens (rezidivfrei und overall) und der Lebensqualität im Vergleich zu Patienten, die eine konventionelle Ganz-Brust-Bestrahlung erhalten?

Population	Intervention	Kontrolle	Outcomes	Studiendesign	zeitl. Einschränkung
Patienten (m/w) nach Resektion des Tumors (lokal begrenztes Mammakarzinom?); (nach brusterhaltender OP?)	Hypofraktionierung	Ganz-Brust-Bestrahlung	Rezidivfreies Überleben Overall-Survival Lokoregionäre Rückfallrate Akute Toxizität Späte Toxizität Quality of Life	Systematische Übersichtsarbeiten	2011 - Aktuell

Tabelle 23: Fragestellung Kapitel 4.7.5 Antikörpertherapien -Neoadjuvant zum Thema Trastuzumab bei kleinen HER2-positiven Tumoren (Schlüsselfrage 4.7.5-1)

Klinische Frage: Welchen Stellenwert hat Trastuzumab bei HER2-positiven Mammakarzinomen <1cm?					
Schlüsselfrage 4.7.5-1: Ist die Behandlung von Brustkrebspatienten mit HER2-positiven Mammakarzinomen <1cm mit Trastuzumab (mit oder ohne Chemotherapie) hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bzw. dem Overall Survival (OS) bzw. der Lebensqualität (QoL) im Vergleich zu bisherigen Therapien (Operation, Bestrahlung, oder Kombination oder Chemotherapie) überlegen?					
Population	Intervention	Kontrolle	Outcomes	Studien-design	zeitl. Einschränkung
Brustkrebspatienten (m/w) mit HER2-positiv mit Mammakarzinomen kleiner (<) 1 cm Durchmesser	Trastuzumab (mit oder ohne Chemotherapie)	Operation, Bestrahlung, oder Kombination oder Chemotherapie	Progressionsfreies Überleben Overall Survival Quality of Life	Systematische Übersichtsarbeiten	2006 - Aktuell

Tabelle 24: Fragestellung Kapitel 4.7.5 Antikörpertherapien -Neoadjuvant zum Thema Dauer von Trastuzumab bei HER2-positiven Tumoren (Schlüsselfrage 4.7.5-2)

Klinische Frage: Für welche Dauer sollte Trastuzumab gegeben werden?					
Schlüsselfrage 4.7.5-2: Gibt es Evidenz, dass für die Behandlung von Brustkrebspatienten mit HER2-positiven Mammakarzinomen mit Trastuzumab für 1 Jahr im Vergleich zur Einnahme von > bzw. < 1 Jahr hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bzw. dem Overall Survival (OS) bzw. der Lebensqualität (QoL) Unterschiede bestehen?					
Population	Intervention	Kontrolle	Outcomes	Studien-design	zeitl. Einschränkung
Brustkrebspatienten (m/w) mit HER2-positiv mit Mammakarzinomen	Trastuzumab 1 Jahr	Trastuzumab > 1Jahr Trastuzumab < 1 Jahr	Progressionsfreies Überleben Overall Survival Quality of Life	Systematische Übersichtsarbeiten	2006 - Aktuell

Tabelle 25: Fragestellung Kapitel 5.3 Therapie des lokoregionalen Rezidivs zum Thema Systemtherapie (Schlüsselfrage 5.3-1)

Klinische Frage: Welchen Stellenwert hat die Systemtherapie für ein lymphogenes Rezidiv?

Schlüsselfrage 5.3-1: Ist die Behandlung von Brustkrebspatienten (Erstdiagnose: pN0-pN+) bei ipsilateralem, supraclaviculärem, oder kontralateralem Lymphknotenrezidiv (pN1-pN3, M=0) mit systemischen Therapien (Chemo-/Hormontherapie entsprechend dem Tumorprofil) hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bzw. dem Overall Survival (OS) bzw. der Lebensqualität (QoL) im Vergleich zu bisherigen Therapien (Operation, Bestrahlung, oder Kombination) überlegen?

Population	Intervention	Kontrolle	Outcomes	Studiendesign	zeitl. Einschränkung
Brustkrebspatienten (m/w) (unabhängig von der Vortherapie) bei (ipsilateralem, supraclaviculärem, kontralateralen) Rezidiv mit Lymphknotenbefall (initial n=0) T1-T4 pN0-pN+ Ohne vorausgegangenen Befund (Einschlusskriterium): pN0 (histologisch keine axillären Lk-Metastasen) Keine Fernmetastasen	(je nach Tumorprofil) - endokrine Therapie bei endokrin responsivem Rezidiv oder - Chemotherapie +/- zielgerichtete Therapie nach Tumorprofil) - Resektion (sofern durchführbar)	OP +/- Radiatio	Patientenrelevantes Outcome: Lokoregionäre Rückfallrate Progressionsfreies Überleben Overall Survival Quality of Life akute und späte Toxizität	Systematische Übersichtsarbeiten, RCTs, Observational Studies	2007 - Aktuell

Tabelle 26: Fragestellung Kapitel 5.4 Fernmetastasen - Spezielle Metastasenlokalisierung zum Thema Hirnmetastasen (Schlüsselfrage 5.4-1)

Klinische Frage: Welche Therapieoptionen gibt es bei Hirnmetastasen?					
Schlüsselfrage 5.4-1: Profitieren Brustkrebspatienten mit Hirnmetastasen (Stage IV, M1) von systemischen Therapien (Chemo-/Hormontherapie) hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) und/oder dem Overall Survival (OAS) und/oder der Lebensqualität (QoL) im Vergleich zu bisherigen Therapien (Operation, Radiatio, oder Kombination)?					
Population	Intervention	Kontrolle	Outcomes	Studiendesign	zeitl. Einschränkung
Brustkrebspatienten (m/w) mit Hirnmetastasierung Stage IV (M=1)	Systemtherapien: Systemtherapie (Chemotherapie/Hormontherapie)	Verglichen mit bisherigen Verfahren: OP/Radiofrequenzablation	Patientenrelevante Outcomes: Progressions-freies Überleben Overall Survival Quality of Life	Systematische Übersichtsarbeiten, RCTs	2007 - Aktuell

Tabelle 27: Fragestellung Kapitel 5.4 Fernmetastasen - Spezielle Metastasenlokalisierung zum Thema Lebermetastasen (Schlüsselfrage 5.4-2)

Klinische Frage: Welche Therapieoptionen gibt es bei isolierten Lebermetastasen?

Schlüsselfrage 5.4-2: Profitieren Brustkrebspatienten mit isolierten Lebermetastasen (Stage IV, M1) von lokalen Therapien (Operation, Radiofrequenzablation, LITT, TACE, SIRT oder Kombination) im Vergleich zu etablierten systemischen Therapien (Chemo-/Hormontherapie/Antikörpertherapie / mTor-/CDK4/6-Inhibitoren) hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) und/oder dem Overall Survival (OAS) und/oder der Lebensqualität (QoL)?

Population	Intervention	Kontrolle	Outcomes	Studiendesign	zeitl. Einschränkung
Brustkrebspatienten (m/w) mit isolierter Lebermetastasierung Stage IV (M=1)	Lokale Therapieverfahren: OP/Radiofrequenzablation /LITT/TACE/SIRT	Verglichen mit bisherigen Verfahren: Systemtherapie (Chemotherapie/Hormontherapie/ Antikörpertherapie mTor-/CDK4/6- Inhibitoren)	Patientenrelevante Outcomes: Progressionsfreies Überleben, Overall Survival, Quality of Life	Systematische Übersichtsarbeiten, RCT, Observational Studies	2007 – Aktuell (für systematische Übersichtsarbeiten) 2010 – Aktuell (für RCTs und Observational Studies, da für 2010 die letzte systematische Suche in einem der identifizierten SR (Bergensfeldt et al., 2011) nach einer der unter Intervention genannten Methoden stattgefunden hat)

Tabelle 28: Fragestellung Kapitel 5.4 Fernmetastasen - Chemo/targeted zum Thema Chemotherapieregime (Schlüsselfrage 5.4-3)

Klinische Frage: Welche Chemotherapieoptionen (Mono, Poly, Sequentiell) sollte bei Fernmetastasen gegeben werden?

Schlüsselfrage 5.4-3: Ist eine Chemotherapie-Form (Mono, Poly, Sequentiell) bei Brustkrebspatienten mit Fernmetastasen (Stage IV, M1) hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) und/oder dem Overall Survival (OAS) und/oder der Lebensqualität (QoL) den anderen überlegen?

Population	Intervention	Kontrolle	Outcomes	Studiendesign	zeitl. Einschränkung
Brustkrebspatienten (m/w) mit Fernmetastasierung · Stage IV (M=1)	(1) Monozyklische Chemotherapie oder (2) Polyzyklische Chemotherapie oder (3) Sequentielle Chemotherapie	(1) Polyzyklische Chemotherapie, Sequentielle Chemotherapie (2) Monozyklische Chemotherapie, Sequentielle Chemotherapie (3) Polyzyklische Chemotherapie, Monozyklische Chemotherapie	Patientenrelevante Outcomes: Progressionsfreies Überleben Overall Survival Quality of Life	Systematische Übersichtsarbeiten	2010 - Aktuell

Tabelle 29: Fragestellung Kapitel 6.4 Nachsorge zum Thema Ultraschall in der Nachsorge (Schlüsselfrage 6.4-1)

Klinische Frage: Welchen diagnostischen Stellenwert (accuracy and efficacy) hat die zusätzliche Ultraschalluntersuchung von Brustkrebspatientinnen nach primär kurativer Behandlung in der Nachsorge?

Schlüsselfrage 6.4-1: Profitieren Brustkrebspatienten nach brusterhaltender Therapie und / oder Mastektomie nach primärer kurativer Therapie (Stadium UICC I-II) von Ultraschalluntersuchungen beider Brüste oder Thoraxwand und kontralaterale Brust und Axilla beidseits in der Nachsorge im Vergleich von Patientinnen mit Standard Nachsorge durch klinische Untersuchung, Palpation und alleiniger Mammographie bezüglich einer frühen Entdeckung eines (okkulten / nicht palpablen) lokoregionären ipsi- oder kontralateralen Rezidivs oder Zweitkarzinoms?

Population	Intervention	Kontrolle	Outcomes	Studiendesign	zeitl. Einschränkung
Brustkrebspatienten (m/w) nach brusterhaltender und / oder Mastektomie nach primärer kurativer Therapie in	Standardversorgung und zusätzlicher Ultraschall beider Brüste oder Thoraxwand und kontralaterale Brust und Axilla beidseits	Standardversorgung: (Verglichen mit) Mammographie und Palpation (klinische Untersuchung)	Patientenrelevante Outcomes: · Rezidivrate (Lokoregionäres Rezidiv) · Biopsierate Versorgungs-forschungsrelevante Outcomes: Sensitivität, Spezifität, richtig/ falsch Positive, richtig/falsch Negative, falsch Positivrate, falsch Negativrate	Systematische Übersichtsarbeiten, RCTs, Observational studies	2005-aktuell

Tabelle 30: Fragestellung Kapitel Mammakarzinom und Schwangerschaft zum Thema Brustkrebs während der Schwangerschaft (SF Schwanger 1)

Klinische Frage: Welchen Stellenwert hat die Systemtherapie während der Schwangerschaft?					
Schlüsselfrage Schwangerschaft 1: Welche Folgen hat die Gabe von systemischen Therapien (Chemo, endokrin) bei schwangeren Patientinnen im Vergleich zur Therapie mit nur lokalen Verfahren (Operation +/- SNB) bezogen auf Quality of Life, Overall Survival, Progressionsfreies Überleben, Nebenwirkungen (auch für das Neugeborene) während und nach der Schwangerschaft?					
Population	Intervention	Kontrolle	Outcomes	Studiendesign	zeitl. Einschränkung
Schwangere Brustkrebspatientinnen	Systemtherapie (ggf. Resektion)	lokalen Verfahren (Operation +/- SNB)	Overall Survival, Progressionsfreies Überleben, Nebenwirkungen (auch für das Neugeborene) während und nach der Schwangerschaft	Systematische Übersichtsarbeiten	2007 - Aktuell

Tabelle 31: Fragestellung Kapitel Mammakarzinom und Schwangerschaft zum Thema Schwangerschaft nach Brustkrebs (SF Schwanger 2)

Klinische Frage: Welchen Auswirkung hat die Schwangerschaft auf die Brustkrebserkrankung?					
Schlüsselfrage Schwangerschaft 2: Haben Frauen, die nach Brustkrebserkrankung schwanger werden ein verändertes Outcome (bezogen auf Survival (DFS, OS), QoL, Safety, Subgruppe HR+ vs HR-; Abstand der Schwangerschaft zur Brustkrebsbehandlung) als Frauen, die nicht schwanger werden?					
Population	Intervention	Kontrolle	Outcomes	Studiendesign	zeitl. Einschränkung
Frauen, nach ihrer Brustkrebserkrankung	Schwangerschaft	Keine Schwangerschaft	Survival (DFS, OS), QoL, Safety Subgruppe HR+ vs HR-; Abstand zur Brustkrebserkrankung.	Systematische Übersichtsarbeiten, Observational Studies	2000 - Aktuell

13.4. Evidenztabellen

Tabelle 11: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage SF 3.3-1 Genpanel Früherkennung

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
AUTHOR: Saadatmand et al. YEAR: 2015 JOURNAL: International Journal of Cancer [133]	Retrospective cohort study N=186 individuals from two cohorts were eligible Median age: 44yrs Inclusion criteria: 25-70 years old, genetic or familial predisposition for BC, cumulative lifetime risk (CLTR) \geq 15% Exclusion criteria: symptoms of medical history of BC	Intervention group (patients from the MRISC study) were screened (mammogram or MRI) Controls didn't receive screening if younger than 50 years or underwent biennial mammogram Intervention and control group were matched for risk group, year of diagnosis and age at diagnosis	Metastasis-free survival, tumour stage Median follow-up: 9 yrs	More smaller (<T2) tumour stages in intervention group at detection: 87% versus 52% in controls ($p < 0.001$) No significant difference in Bloom and Richardson grade between groups ($p = 0.08$)	Small sample size Retrospective design Ductal carcinoma in situ were considered as <T2 carcinomas Controls were not aware of their mutation Source of funding: ZonMW, The Netherlands Due to methodological constraints we propose to downgrade the level of evidence from 2b to 3a
AUTHOR: Obdeijn et al. YEAR: 2014 JOURNAL: Breast Cancer Research and Treatment [134]	Retrospective, consecutive cohort study N=111 BRCA1 mutation carriers were included Mean age: 44.2 yrs Inclusion criteria: BRCA2 mutation carriers with detected BC during	Study group received MRI and digital mammography Symptomatic group did not receive intensive surveillance due to unknown mutation before BC diagnosis	Differences in sensitivity, differences in proportion of tumour stage	Detected tumours in the study group of Tis and T1a/b stage : 60.6% (57/94) versus in the symptomatic group 16.7% (3/18) $p=0.001$ Detected tumours in the study group of node negative type: 83 %	Small sample size Retrospective design Only patients with BC included BI-RADS classification was used Source of funding: n.a.

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
	surveillance or prior history of BC, BC between January 2003 and March 2013			(78/94) versus 55.6 % (10/18) p=0.023	Due to methodological constraints we propose to downgrade the level of evidence from 2b to 2c
AUTHOR: Evans et al. YEAR: 2009 JOURNAL: American Association for Cancer Research [135]	Prospective, multicentre cohort study (MARIBS) N=759 women were eligible Median age: n.a. Inclusion criteria: BRCA1/2, TP53/LFS, four or more cases of cancer (BC diagnosed <60yrs, male BC or ovarian cancer diagnosed at any age (for all details see the original paper) Exclusion criteria: previous BC, ovarian cancer diagnosed within 2y before study entry, women tested negative for mutation during study were excluded afterwards	MRI	BC incidence rate Mean follow-up: 7yrs	Incidence rate at entry: 22 per 1.000 woman-years Incidence rate in total follow-up: 12 per 1.000 woman-years Incidence rate rose to 26 and 16 per 1.000 women after excluding those with negative mutation test result BC incidence: Cumulative risk at 7y BRCA2: 22.3% (95% CI 18.0-26.6) BRCA1: 14.7% (95% CI 11.8-17.6) TP53/LFS: 11.4% (95%CI 5.2-17.6) 4+ eligible: 3.8% (95% CI 2.8-4.8)	MARIBS study is based in the UK Source of funding: Medical Research Council, Cancer Research UK Project, UK National Health Service, Yorkshire Cancer Research Campaign Level of evidence 2a

Tabelle 12: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage SF 3.3-2 Genpanel – Operative Maßnahmen

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
<p>AUTHOR: Metcalfe et al.</p> <p>YEAR: 2015</p> <p>JOURNAL: JAMA Oncology</p> <p>[136]</p>	<p>Retrospective multi-centre cohort study</p> <p>N=676 BRCA1/2 mutation carriers were included</p> <p>Age at diagnosis: 22-65yrs</p> <p>Inclusion criteria: BC diagnosis at 65 yrs or younger (between 1975 to 2008), documented BRCA1 or BRCA2 mutation in the family and at least one case of invasive BC, tumour grade I-II</p> <p>Exclusion criteria: Resided out of North America, prior cancer diagnosis, affected non-carriers, oophorectomy before BC diagnosis</p>	<p>Women who underwent oophorectomy vs. women who didn't</p>	<p>Primary end point: death of BC</p> <p>Secondary end point: death of all causes</p> <p>HRs were *adjusted for mutation status (BRCA1 vs BRCA2), age at diagnosis, ER status, tumor size, lymph node status, receipt of chemotherapy, and receipt of oophorectomy</p> <p>Mean follow-up: 12.5 yrs</p>	<p><u>BC-specific mortality: Oophorectomy</u></p> <p>N=21 deaths occurred in the surgery group versus n= 107 in the surveillance group:</p> <p><i>All patients (multivariate*, time-dependent):HR=0.46 (95% CI 0.27-0.79);</i></p> <p><i>BRCA1 carriers (n=411) (multivariate* model): HR=0.38 (95% CI 0.19-0.77)</i></p> <p><i>BRCA2 carriers (n=254) (multivariate* model): HR=0.57 (95% CI 0.23-1.43)</i></p> <p><u>All-cause mortality: Oophorectomy</u></p> <p><i>All patients (multivariate analysis*, time-dependent) HR=0.35 (95% CI 0.22-0.56)</i></p>	<p>Retrospective design</p> <p>Long follow-up time (12.5 yrs)</p> <p>Patient enrolment started in 1975</p> <p><i>Source of funding: Canadian Breast Cancer Foundation</i></p> <p>Due to the retrospective character we propose to downgrade the level of evidence from 2b to 2c</p>
<p>AUTHOR: Fakkert et al.</p> <p>YEAR: 2012</p>	<p>Prospective, consecutive single-institution study</p> <p>N=162 BRCA1/2 mutation carriers, who</p>	<p>Women undergoing salpingo-oophorectomy (RRSO) versus women who receive annual complete breast</p>	<p>Incidence</p> <p>Follow-up range: 2-228 mo</p>	<p>N=350 new primary BC were diagnosed and 143 (40.9%) of those underwent oophorectomy</p>	<p>Short (mean) follow-up (5.6 yrs)</p> <p>No appraisal of selection bias, lead-time bias, recall bias</p>

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
JOURNAL: Cancer Prevention Research [137]	<p>were considered menopausal were analysed</p> <p>Median age: 41yrs</p> <p>Inclusion criteria: 51 years or younger, women with 1 or 2 breast in situ, women with previous BC if BC screening was continued on the remaining breast</p> <p>Exclusion criteria: ovarian cancer</p>	<p>examination, mammography and MRI altering by 6 months (since 2008)</p>		<p>BRCA1: n=2,969 BRCA2: n=725</p> <p><u>Annual BC incidence:</u> All:1.7% (350 cases/20,700 person years(PY))</p> <p><i>No oophorectomy all:</i> 1.6% (207/13,052 PY) <i>Oophorectomy all:</i> 1.9% (143/7,648 PY)</p> <p><i>No oophorectomy BRCA1:</i> 1.6% (170/10,806 PY) <i>Oophorectomy BRCA1:</i> 2.0% (122/6,055 PY) <i>No oophorectomy BRCA2:</i> 2.3% (36/1,550 PY) <i>Oophorectomy BRCA2:</i> 1% (21/2,163 PY)</p> <p><u>Multivariate analysis*:</u> <i>BRCA1 or BRCA2 carrier:</i> HR= 0.89 (95% CI 0.69-1.14), <i>BRCA1 group:</i> HR=0.97 (95% CI 0.73-1.29) <i>BRCA2 group:</i> 0.68 (95% CI 0.38-1.21) <u>BC diagnosis before 50yr:</u></p>	<p>Women with a unilateral oophorectomy were included in the no-oophorectomy group.</p> <p>Data were collected through questionnaires every 2 years</p> <p><i>Source of funding:</i> National Cancer Institute, Canadian Cancer Society Research Institute</p> <p>Due to a short follow up time and methodological constraints we propose to downgrade the level of evidence from 2b to 3a</p>

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
				<i>BRCA1 group:</i> <i>HR= 0.84 (95% CI 0.58-1.21)</i> <i>BRCA2 group: HR=0.17 (95% CI 0.05-0.61)</i>	
AUTHOR: Kotsopoulos et al. YEAR: 2017 JOURNAL: J Natl Cancer Inst [138] [Nachtrag: Expertenbeitrag]	Prospective, multi-centre cohort study N=3,722 women with BRCA mutation were eligible Mean age: 33.4yrs (no oophorectomy) and 46.3 yrs (oophorectomy group) Inclusion criteria: no history of cancer, at least one completed follow-up questionnaire Exclusion criteria: prior breast, ovarian or other cancer diagnosis, bilateral mastectomy at baseline, missing information on mastectomy, missing age at menarche	Women undergoing prophylactic bilateral oophorectomy were compared to women who did not undergo bilateral oophorectomy	BC incidence Mean follow up: 5.6 yrs Multivariable analyses *adjusted for age at baseline, family history of BC, country of residence, oral contraceptive use, age at menarche, parity, breast feeding	N=350 new primary BC were diagnosed and 143 (40.9%) of those underwent oophorectomy BRCA1: n=2,969 BRCA2: n=725 <u>Annual BC incidence:</u> All:1.7% (350 cases/20,700 person years(PY)) No oophorectomy all: 1.6% (207/13,052 PY) Oophorectomy all: 1.9% (143/7,648 PY) No oophorectomy BRCA1: 1.6% (170/10,806 PY) Oophorectomy BRCA1: 2.0% (122/6,055 PY) No oophorectomy BRCA2: 2.3% (36/1,550 PY) Oophorectomy BRCA2: 1% (21/2,163 PY)	Short (mean) follow-up (5.6 yrs) No appraisal of selection bias, lead-time bias, recall bias Women with a unilateral oophorectomy were included in the no-oophorectomy group. Data were collected through questionnaires every 2 years Source of funding: National Cancer Institute, Canadian Cancer Society Research Institute Due to a short follow up time and methodological constraints we propose to downgrade the level of evidence from 2b to 3a

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
				<p><u>Multivariate analysis*</u>: <i>BRCA1 or BRCA2 carrier</i>: HR= 0.89 (95% CI 0.69-1.14), <i>BRCA1 group</i>: HR=0.97 (95% CI 0.73-1.29) <i>BRCA2 group</i>: 0.68 (95% CI 0.38-1.21) <u>BC diagnosis before 50yr</u>: <i>BRCA1 group</i>: HR= 0.84 (95% CI 0.58-1.21) <i>BRCA2 group</i>: HR=0.17 (95% CI 0.05-0.61)</p>	
<p>AUTHOR: Domchek et al. YEAR: 2010 JOURNAL: JAMA [139] [Nachtrag: Expertenbeitrag]</p>	<p>Prospective multi-centre cohort study (PROSE study group) N=2,482 women tested positive for BRCA1 or BRCA2 were enrolled Mean age: 40.7 yrs at risk-reducing mastectomy, 43.2 yrs at Salpingo-Oophorectomy Inclusion criteria: no OC diagnosis and no RRSO at time of ascertainment Exclusion criteria: Cancer diagnosis within</p>	<p>Risk-reducing Salpingo risk-reducing mastectomy(RRM) or oophorectomy (RRSO) compared to surveillance in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers</p>	<p>Risk of developing BRCA-associated BC after RRSO: Primary end point: BC Risk of developing BRCA associated OC after RRSO: OC BC Second primary BC mortality Median follow up: 3.65yrs (intervention group), 4.29yrs (control group)</p>	<p>N=257 (10%) underwent RRM and n=993 (40%) underwent RRSO <u>RRM and BC</u>: N=0 BC in RRM group N=64 (8%) BC in control group (Cave: results also in De Felice et al., 2015) <u>RRSO and BC risk in women without primary BC (n=1,370)</u>: All: HR=0.54 (95% CI 0.37-0.79) <i>BRCA1 (n=869)</i>: HR=0.63 (95% CI 0.41-0.96) <i>BRCA1 and RRM before 50yrs</i>: HR= 0.51 (95% CI 0.32-0.82)</p>	<p>Short follow up (3-4yrs) BC events at the time of prophylactic mastectomy were excluded Follow up started at time of ascertainment and not at time of genetic testing No data on compliance of surveillance group Source of funding: Public Health Service, University of Pennsylvania Cancer Center, Cancer Genetics Network, Marjorie Cohen Research Fund, Dana-Farber/Harvard</p>

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
	6 months of follow-up, patients who had both BRCA1 and BRCA2 mutations, less than 6mo of follow up, incident cases		Adjusted for year of birth	<p><i>BRCA1 and RRM after 50yrs: HR= 1.36 (95% CI 0.26-7.05)</i> [significant interaction (P=0.027)]</p> <p><i>BRCA2 (n=501): HR=0.36 (95% CI 0.16-0.82)</i></p> <p><i><u>RRSO and OC risk in women without primary BC (n=1,557):</u></i> All (n=1,367): HR=0.28 (95% CI 0.12-0.69) BRCA1 (n=880): HR=0.31 (95% CI 0.12-0.82), adjusted for year of birth, oral contraceptive use; and stratified by centre (where information on OCP was missing, patients were excluded from that analysis) BRCA2 (n=554): no OC occurred in intervention group</p> <p>CAVE: With the approach of Heemskeer-Gerritsen (RRSO as time-dependent variable): BRCA1: HR= 0.63 (95%CI 0.42-0.93) BRCA2: HR= 0.40 (95% CI 0.19-0.84)</p>	<p>Cancer Center SPORE in BC, Department of Defense,</p> <p>Due to short follow up and other methodological constraints we propose to downgrade the level of evidence from 2b to 2c</p>

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
				BRCA1/2: HR= 0.59 (95% CI 0.42-0.82) Compared to analyses without RRSO as time-dependent variable (and patients enrolled at time of ascertainment): n=286 events occurred: BRCA1: 0.56 (95%CI 0.39-0.81) BRCA2: 0.42 (95%CI 0.21-0.86) BRCA1/2: 0.51 (95%CI 0.36-0.70) [140]	
AUTHOR: De Felice et al. YEAR: 2015 JOURNAL: Annals of Surgical Oncology [141]	Systematic review and meta-analysis of n=4 prospective studies A total of n= 2,635 BRCA1/2 mutation carriers was included in the analysis Mean/median age: n.a. Inclusion criteria: patients with proven mutation, cancer-free at study entry, published in English	Preventive mastectomy compared with follow-up policy	Risk of developing BC Mean follow-up of the subgroup analysis studies: 3 yrs	<u>BC risk after BRRM (n=4 studies):</u> HR=0.07 (95% CI 0.01-0.44); I ² =59%, p=0.06 <u>Subgroup analysis:</u> <u>BC risk (n=2 studies with n=1,758 patients):</u> <u>Patients without former RRSO:</u> HR= 0.06 (95% CI 0.01-0.41); I ² =0%, p=0.63 <u>Patients receiving BRRM and RRSO:</u> HR= 0.11 (95% CI 0.01-0.86); I ² =0%; p=1.0	Substantial heterogeneity (I ² =59%, p=0.06) between all studies No specification of surveillance policies Short follow-up of subgroup studies (3 yrs) Due to heterogeneity (and therefore subgroup analysis) and a short follow-up time we propose to downgrade the level of evidence from 2a to 2c
AUTHOR: Heemskerck-Gerritsen et al.	Prospective, multi-centre cohort study (HEBON study)	BRCA1/2 mutation carriers who underwent CRRM compared to	Survival analysis	Surgery group n=242 (42%)	More of CRRM patients has been treated with chemotherapy for PBC

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
<p>YEAR: 2015</p> <p>JOURNAL: Int J Cancer [142]</p>	<p>N=583 BRCA1/2 mutation carriers with primary breast cancer were included</p> <p>Median age at study inclusion: 47vrs (surveillance group) and 41 yrs (surgery group)</p> <p>Inclusion criteria: no history of bilateral BC or ovarian cancer, no distant disease, at least one unaffected breast in situ</p> <p>Exclusion criteria: missing data on date of cancer diagnosis, DNA test results, surgery or death</p>	<p>women underwent surveillance</p> <p>CRRM: contralateral risk-reducing mastectomy</p> <p>PYO: person years of observation</p>	<p>Median follow-up after primary BC: 11.3 yrs (surveillance group) and 11.4 yrs (surgery group)</p>	<p>Surveillance group: n=341 (58%)</p> <p><u>Tumour stage (UICC classification 2002) of the surgery versus surveillance group:</u> DCIS: 11(5%) vs 18(6%) T1: 12(5%) vs 16(5%) T1a/b: 41(18%) vs 47(15%) T1c: 79(35%) vs 100(33%) T2+: 83(37%) vs 126(41%); p=0.712</p> <p><u>Mortality (CRRM group vs surveillance group):</u> 9.6 (6.1-15.1) vs 21.6 (16.9-27.6) per 1000PYO</p> <p>HR= 0.49 (95%CI 0.29-0.82), adjusted for RRSO</p> <p><u>Mortality (additional analysis starts 2 yrs after PBC or at date of DNA diagnosis; whatever was first):</u> 9.8 (6.2-15.5) vs 21.0 (16.1-27.2) per 1000PYO</p> <p>HR=0.55 (95% CI 0.32-0.95), adjusted for RRSO</p>	<p>Prospective design</p> <p>No specification of how the non-surgery group was surveyed</p> <p>Included individuals were diagnosed with PBC between 1980 and 2011</p> <p>No BC-specific mortality presented</p> <p><i>Source of funding:</i> Dutch Pink Ribbon Foundation and Dutch A Sister's Hope Inc., Dutch Cancer Society, Netherlands Organization of Scientific Research, Pink Ribbon, BBMRI</p> <p>Level of evidence 2b</p>

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
<p>AUTHOR: Evans et al. YEAR: 2013 JOURNAL: Breast Cancer Research and Treatment [143]</p>	<p>Retrospective cohort study</p> <p>N=718 BRCA1/2 mutation carriers with invasive BC were included</p> <p>Mean age: Surgery group: 40.3yrs Non-surgery group: 41.5yrs</p> <p>Inclusion criteria: first unilateral breast cancer between 1985-2010, positive BRCA1/2 diagnosis</p>	<p>Women who underwent contralateral mastectomy versus women who received regularly follow-up after unilateral mastectomy only</p> <p>CRRM: contralateral risk-reducing mastectomy</p> <p>BSO: bilateral salpingo-oophorectomy</p>	<p>Survival analysis</p> <p>Historical controls were matched for gene involvement, tumour stage and grade ER status if available</p> <p>Median follow-up time from CRRM: 7.2 yrs and 8.6 yrs in the non-CRRM group; overall range: 0.7-26yrs</p>	<p><u>Tumour stage (n CRRM vs n no CRRM):</u> <i>Stage 0:</i> 6 vs 6 <i>Stage 1:</i> 36 vs 36 <i>Stage 2a:</i> 37 vs 37 <i>Stage 2b:</i> 18 vs 16 <i>Stage 3:</i> 3 vs 3</p> <p><u>All-cause mortality:</u> <i>CRRM+BSO (n=62) vs. no surgery (n=473):</i> HR=0.16 (95% CI 0.06-0.44) <i>CRRM, no BSO (n=43) vs. no surgery (n=473):</i> HR= 0.48 (95% CI 0.19-1.14)</p> <p>Matched analysis: n=105 individuals with CRRM were matched to n=105 non-CRRM patients</p> <p><i>CRRM vs. no CRRM (matched for BSO):</i> HR=0.43 (95% CI 0.20-0.95)</p> <p><i>CRRM vs. no CRRM (matched for CRRM date):</i> HR=0.37 (95% CI 0.17-0.80)</p> <p>BSO: bilateral salpingo-oophorectomy</p>	<p>Big patient collective (n=718)</p> <p>Patient enrolment started in 1985</p> <p><i>Source of funding:</i> n.a.</p> <p>Due to the retrospective character we propose to downgrade the level of evidence from 2b to 2c</p>

Tabelle 13: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage SF 4.2-1 Biopsienadel

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
AUTHOR: Ahn et al. YEAR: 2013 JOURNAL: J Ultrasound Med [144]	Cross-sectional study N=52 patients with newly diagnosed breast cancer were enrolled Median age: 49 yrs Inclusion criteria: Sonographic whole-breast and axilla examination Exclusion criteria: primary systemic chemotherapy and negative results	(Axillary Sonographic and) fine-needle aspiration biopsy (FNAB) versus core needle biopsy (CNB) FNAB: 21-gauge needle attached to a 10-mL syringe under the application of moderate (1-3-mL) negative pressure CNB: 16- or 18-gauge semiautomated gun with a coaxial needle (Stericut; TSK Laboratory, Tochigi-Ken, Japan) Reference standard: sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection	Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV)	<u>FNAB:</u> TP: n= 19 TN: n= 22 FP: n= 0 FN: n= 7 <u>CNB:</u> TP: n= 20 TN: n= 22 FP: n= 0 FN: n= 6 <u>Sensitivity:</u> FNAB: 73% CNB: 77% (p=0.57) <u>Specificity:</u> FNAB: 100% CNB: 100% <u>PPV:</u> FNAB: 100% CNB: 100% <u>NPV:</u> FNAB: 76% CNB: 79%	FNAB and CNB were performed in the same individual Different radiologist performing reference standard Histological findings: <0.2 mm or 200 cells were considered as NO(+i) Lack of standardized patient criteria; selection bias Small sample size TNM staging system of the American Joint Committee on Cancer (Chicago, IL), 7th edition was applied <i>Source of funding:</i> Seoul National University Bundang Hospital Research Fund Due to methodological constraints we propose to downgrade the level of evidence from 1b to 2a
AUTHOR: Ganott et al. YEAR: 2014	Prospective cohort study N=95 women were eligible	Fine-needle aspiration biopsy (FNAB) versus core needle biopsy (CNB) in addition with axillary sonographic	Sensitivity	<u>Sensitivity</u> CNB: 87% (61/70) FNAB: 79% (55/70)	47 patients had chemotherapy prior to surgery No 95% CI provided

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
JOURNAL: ISRN Oncology [145]	Median/mean age: n.a. Inclusion criteria: suspected or recently diagnosed BC, at least one lymph node in the ipsilateral axilla judged to be abnormal Exclusion criteria: Lymph node not accessible with CNB	FNAB: 21 or 25g, 2-inch needle, with one (90 cases), 2 (11 cases), or 3 (4 cases) needle entries of multiple needle excursion CNB: 14g (86 cases), 12g (16 cases), or 18g (3 cases) biopsy device: 12g: Celero (Hologic, Bedford, MA); 14g devices: Bard Monopty, Bard Maxcore, Finesse (Bard, Tempe, AZ), and Achieve (Cardinal Health, Dublin, OH); 18g devices: Achieve Reference standard: sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection		(p=0.18; 95% CI 0.032-0.166)	N=4 patients were biopsy positive but didn't undergo surgery FNAB and CNB were performed in the same individual Pathologist was blinded to FNAB, CNB result Small sample size No strict threshold for cortical thickness was used Selection bias due to exclusion criteria <i>Source of funding:</i> Magee-Womens Foundation and Suros Surgical, Inc. (now Hologic, Inc.) Due to methodological constraints we propose to downgrade the level of evidence from 1b to 2a
AUTHOR: Rautiainen et al. YEAR: 2013 JOURNAL: Radiology [146]	Cross-sectional single-centre study N=66 consecutive axillae were eligible Mean age: 61.4 yrs	fine-needle aspiration biopsy (FNAB) versus core-needle biopsy (CNB) of the axillary lymph node (LNs)	Sensitivity, specificity, Negative predictive value, positive predictive value	<i>FNAB:</i> <i>Sensitivity:</i> 72.5% (95% CI 59.1-82.9); (37 of 51) <i>Specificity:</i> 100% (95% CI 79.6-100); (15 of 15)	FNAB and CNB were performed in the same individual (lymph node) Pathologists were blinded to other findings

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
	<p>Inclusion criteria: cortical thickness >2mm, abnormal morphologic character (lobulated or eccentric cortex, any eccentric or concentric thickening >2 mm, dislocated and/or absent fatty hilum, a cortex-to-hilum ratio >1, or a longitudinal axis-to-transverse axis ratio <2)</p> <p>Exclusion criteria: FNAB and CNB were not in the same lymph node</p>	<p>CNB: 16-gauge; CNB gun with 22-mm throw or 20-mm notch exposure (10 passes or more)</p> <p>FNAB: 21- or 22-gauge needle attached to a 10-mL syringe</p> <p>Reference standard: sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection</p>		<p>NPV: 81.7 (95% CI 64.2-91.7)</p> <p>PPV: 100 (95% CI 90.6-100)</p> <p><u>CNB:</u> Sensitivity: 88.2% (95% CI 76.6-94.5%); (45 of 51)</p> <p>Specificity: 100% (95% CI 79.6-100); (15 of 15)</p> <p>Significant difference between true positive rate of CNB and FNAB (p=0.008)</p> <p>Significant difference between sensitivity of CNB and FNAB (p=0.008) and (p=0.004) after exclusion of insufficient (n=8) samples from the analysis</p> <p>NPV: 91.2% (95% CI 92.1-100)</p> <p>PPV: 90.9% (81.6-95.8)</p>	<p>The values are related to the subpopulation (of n=66 lymph nodes), that fit the inclusion criteria for biopsy and FNAB and CNB</p> <p>Wide 95% CI</p> <p>Small sample size</p> <p>Source of funding: Kuopio University Hospital EVO, North Savo Cancer Society, Aleksanteri Mikkonen Foundation, Olvi Foundation</p> <p>Due to methodological constraints we propose to downgrade the level of evidence from 1b to 2a</p>
<p>AUTHOR: Rao et al. YEAR: 2009</p>	<p>Single-institution cross sectional study</p> <p>N=47 patients met final study criteria</p>	<p>Fine needle aspiration biopsy (FNAB) versus core needle biopsy (CNB) in addition with axillary sonographic</p>	<p>Sensitivity, specificity, TP, TN, FN</p>	<p><u>CNB (n=25):</u> Specificity: 100% (95% CI 30-100%) Sensitivity: 82% (95% CI 67-96%)</p>	<p>Reference standard (ALND, SLNB) was performed by one of two trained surgical oncologists</p>

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
JOURNAL: Annals of Surgical Oncology [147]	Mean age: 51.5 yrs Exclusion criteria: patients with complete pathologic response on ALND	FNAB: 25-gauge needle CNB: 18-gauge single-insertion, multiple-biopsy gun Reference standard: sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection		<u>TP: n=18</u> <u>TN: n=3</u> <u>FN: n=4</u> <u>FNAB (n=22):</u> <u>Specificity: 100%</u> <u>(95% CI 41-100%)</u> <u>Sensitivity: 75% (95% CI 49-88%)</u> <u>TP: n=12</u> <u>TN: n=6</u> <u>FN: n=4</u> <u>No significant differences between sensitivity of FNAB and CNB (p=0.11)</u>	Hospital register data No information on blinding Small sample size Wide 95% CI Bias by indication might be possible FNAB and CNB were not performed in the same individual Retrospective evaluation Source of funding: n.a. Due to methodological constraints we propose to downgrade the level of evidence from 2b to 3a

Tabelle 32: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage SF 4.5-1 Multigentests

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
AUTHOR: Gluz et al. YEAR: 2016 JOURNAL: Journal of Clinical Oncology [148] [Expertenbeitrag]	Prospective randomized, multicentre trial (PlanB trial) N=3.198 patients were enrolled Median age: 56 yrs. Inclusion criteria: n.a.	21-gene recurrence score (RS) (Oncotype DX) compared to traditional parameters (IHC)	Primary end point: disease-free survival Median follow-up: 35 mo	ER-positive and Pg-positive subpopulation: 54 distant relapses locally HR-positive patients; of these, 18.1% were classified as low RS (<=11) Locally HR-positive and post amendment and pN0-1 and RS 0-11: n = 404 (17.8%) <u>DFS in pN1 patients:</u> <u>RS>25:</u> 89.4% <u>RS=12-25:</u> 97.2% <u>RS<=11:</u> 97.9% (no 95% CI provided)	Short follow-up (3yrs) N= 2.421 (92%) patients were HR-positive Chemotherapy was omitted on the basis of RS <=11 (in n=348 (15.3%) patients) Tissue samples were centrally analysed Subgroup of 35% patients was pN1 <i>Source of funding:</i> Roche, Genomic Health, TEVA Pharmaceuticals Industries, Celgene, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, NanoString Technologies, Agendia NV, Amgen, AOK Rheinland/Hamburg Due to a short follow-up we propose to downgrade the level of evidence from 2b to 3a
AUTHOR: Cardoso et al. YEAR: 2016	Multi-institutional, randomized, controlled trial	Addition of genomic risk assessment (using the Mammaprint (70-gene signature)) to standard clinical risk assessment (using a modified	Primary endpoint: 5-year Survival without distant metastasis Secondary endpoints: proportion of patients	<u>Low (genomic and clinical) risk group:</u> n=2.745 patients (41%) Low genomic/high clinical risk: n=592	Non-Inferiority of genomic risk and untreated assessment (compared to clinical risk and treated) criteria of the study hypotheses were full-filled

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
JOURNAL: New England Journal of Medicine [149] [Beitrag des Methodenteams]	N=6693 women with early stage breast cancer were enrolled Median age: 55 yrs Inclusion criteria: 18-70 years, histologically confirmed BC (stage T1 or T2 or operable T3)	version of Adjuvant! Online (version 8.0)) to assist in chemotherapy decision	who received chemotherapy (clinical versus genomic risk assessment), overall survival and disease-free-survival Median follow-up: 5- yrs	High genomic/low clinical risk: n=1550 <u>5-year distant metastasis-free survival:</u> patients with high clinical risk and low genomic risk who did not receive adjuvant chemotherapy (primary-test population) had a rate of survival without distant metastasis of 94.7% (95% CI 92.5 - 96.2); thus, the primary objective of the study (i.e., to show whether the lower boundary of the 95% confidence interval for the rate of survival without distant metastasis would be at least 92%) was achieved <u>Chemotherapy recommendation based on clinical or genomic risk only:</u> 5-year distant-metastasis-free survival: 95.0% with clinical-strategy and 94.7% with genomic strategy <u>Secondary analyses:</u>	20.9% patients had node-positive disease In initial study design patients had to have lymph-node-negative disease; this was changed in August 2009 and up to three positive lymph nodes were allowed N=28 patients were falsely identified as high risk (genomic risk assessment) due to a change in the RNA-extraction solution and received chemotherapy Majority of the patients had luminal BC type <i>Source of funding:</i> European Commission Sixth Framework Program, to the TRANSBIG Network of Excellence), the Breast Cancer Research Foundation, Novartis, F. Hoffmann-La Roche, Sanofi-Aventis, Eli Lilly, Veridex, the U.S. National Cancer Institute, the European Breast Cancer Council-Breast Cancer Working Group (BCWG grant for the MINDACT biobank), the Jacqueline Seroussi Memorial Foundation for Cancer Research, Prix Mois

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
				<p>Chemotherapy (based on clinical risk, randomization): 95.9% (95% CI 94.0-97%)</p> <p>No chemotherapy (based on genomic risk, randomization): 94.4% (95% CI 92.3-95.9%)</p>	<p>du Cancer du Sein, Susan G. Komen for the Cure, Fondation Belge contre le Cancer, Dutch Cancer Society (KWF), the Netherlands Genomics Initiative–Cancer Genomics Center (2008-2012), Association le Cancer du Sein, Parlons-en!, the Brussels Breast Cancer Walk-Run and the American Women’s Club of Brussels, NIF Trust, German Cancer Aid, the Grant Simpson Trust and Cancer Research UK, Ligue Nationale contre le Cancer, and the EORTC Cancer Research Fund</p> <p>Level of evidence 1b</p>
<p>AUTHOR: Buus et al. YEAR: 2016 JOURNAL: J Natl Cancer Inst [150] [Expertenbeitrag]</p>	<p>Non-controlled randomized trial (TransATAC) N=928 postmenopausal women were enrolled Inclusion criteria: n.a.</p>	<p>Estimation of distant recurrences estimated by Endopredict and Oncotype DX compared to clinical parameters</p>	<p>Primary end point: distant relapse-free survival Median follow-up: 10 yrs</p>	<p><u>Likelihood for distant recurrences:</u> <u>All patients:</u> EP (Endopredict) 0-10y: 49.3 (p<0.001) 0-5: 25.7 (p<0.001) 5-10y: 23.6 (p<0.001)</p> <p>RS (Oncotype DX) 0-10y: 29.1 (p<0.001) 0-5: 26.1 (p<0.001) 5-10y: 5.6 (p=0.02)</p> <p>CTS (clinical parameters):</p>	<p>Long follow-up period</p> <p>Study population of TransATAC did not receive chemotherapy</p> <p>Women were randomized to the monotherapy arm in the original RCT ATAC trial</p> <p><i>Source of funding:</i> Royal Marsden National Institutes of Health Biomedical Research Centre, Breast</p>

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
				0-10y: 149.8 (p<0.001) 0-5: 85.0 (p<0.001) 5-10y: 64.7 (p=0.001)	Cancer Now grant, Cancer Research UK grant
				<u>Node-positive patients:</u> EP (Endopredict) 0-10y: 14.5 (p<0.001) 0-5: 7.9 (p=0.005) 5-10y: 6.6 (p=0.01)	Level of evidence 2b
				RS (Oncotype DX) 0-10y: 8.0 (p=0.005) 0-5: 8.0 (p=0.005) 5-10y: 1.0 (p=0.32)	
				CTS (clinical parameters): 0-10y: 61.6 (p<0.001) 0-5: 85.0 (p<0.001) 5-10y: 64.7 (p=0.001)	

Tabelle 33: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage SF 4.5-2 Ki-67

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
<p>AUTHOR: Petrelli et al.</p> <p>YEAR: 2015</p> <p>JOURNAL: Breast Cancer Research and Treatment</p> <p>[151]</p>	<p>Systematic review and Meta-analysis of prospective cohorts to explore the prognostic value of Ki-67</p> <p>41 studies containing 64,196 individuals: 25 studies had data on OS and 27 on DFS analyses.</p> <p>Mean age range <i>n.a.</i>,</p> <p>Patients inclusion criteria: at least 10 adult patients with resected non-metastatic BC that reported either the prognostic impact of Ki-67 evaluated with IHC or the mRNA content in the RNA extracted from frozen or formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissue</p>	<p>MIB-1 antibody was applied with IHC methods in n=23 studies. IHC methods were in all trials except 1 (that used TMA-bases analysis) used.</p>	<p>Primary Outcome: Overall survival (OS)</p> <p>Secondary Outcome: Disease free survival (DFS)</p> <p>Length of study range: 28-188 months</p>	<p><u>OS</u>: Pooled HR for high versus low Ki-67: 1.57 (95% CI 1.33-1.87, P<0.05); the heterogeneity was high (I²=76).</p> <p><u>DFS</u>: Pooled HR for high versus low Ki-67= 1.50 (95% CI 1.34-1.69); the heterogeneity was high (I²= 82 %).</p> <p><u>Sensitivity analysis</u>:</p> <p><u>OS</u>:</p> <p><u>≥10% but <20% cut-off vs. 'low'</u> n=9 studies: pooled HR= 1.28 (95% CI 1-1.64); I²=72%</p> <p><u>≥20% but <25% cut-off</u> n=10 studies: pooled HR= 1.44 (95% CI 1.13-1.83); I²=58%</p> <p><u>≥25% cut-off</u> n=5 studies: pooled HR=2.05 (95% CI 1.66-2.53); I²=0%;</p> <p><u>>20% cut-off vs. <20%</u></p>	<p>Publication biases were considered as modest.</p> <p>The quality of the studies entered was not appraised.</p> <p>More than 50% adopted Ki-67 cut-offs ≥14%. In papers published before 2009 lower thresholds were used.</p> <p>Heterogeneity between inter-study cut-offs for Ki-67;</p> <p>Missing information about scoring (nuclei) system in most of the studies. Only n=11 studies gave information about the amount of nuclei;</p> <p>Source of funding: <i>n.a.</i></p> <p>Downgrade level of evidence from 1a to 1b due to significant heterogeneity between the studies and different cut-off levels used by every study</p>

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
				<p>pooled HR= 1.31 and 1.64, respectively (both P<0.05) (data not shown)</p> <p><i><25% cut-off</i> n=19: HR= 1.38 (95% CI 1.15-1.65)</p> <p><i>ER+: high Ki-67 vs. low</i> n=6: HR=1.51, 95% CI 1.25-1.81), I²=20%</p>	
<p>AUTHOR: Erber et al. YEAR: 2015 JOURNAL: Breast Cancer Research and Treatment [152]</p>	<p>Subgroup analysis of the 4 multicentre RCTs (WSG EC-Doc Trial) conducted in 165 centres.</p> <p>Primary tumour tissue was available of 772 patients with intermediate-risk primary BC and 1-3 positive lymph nodes.</p> <p>Median age: 52 yrs</p> <p>Recruited from 2000 - 2005.</p> <p>Inclusion criteria of original trial: 18-65 yrs, histologically proven BC, pT1-3, M0, surgical requirements: free margins and >10 removed lymph nodes, performance status</p>	<p>EC-Doc arm receiving 4 cycles of epirubicin and cyclophosphamide followed by four cycles of docetaxel or the control arm (receiving either cyclophosphamide/epirubicin/5-fluorouracil (CEF) or cyclophosphamide/methotrexate/5-fluorouracil (CMF))</p>	<p>Primary endpoint: Disease free survival</p> <p>Median follow-up: 61 months</p>	<p>Ki-67 level was ≥20% in 314 (50.4%) patients</p> <p><i>DFS:</i> <i>Univariate analysis:</i> Ki-67 <20% HR=2.85 95% CI 2.77-7.99)</p> <p><i>Multivariate analysis:</i> Ki-67 ≥20 vs. <20 HR=2.23 (95% CI 1.21-4.12), adjusted for topoisomerase-II-alpha protein expression, topoisomerase-II-alpha aberration, chromosome 17 status, age, HER2 status, hormone receptor status, tumour size, number of lymph nodes (2-3 vs. 1), grade (3 vs. 2 or 1), triple-negative status</p>	<p>Analysis of node positive patients. Non-randomized subgroup selection.</p> <p>No significant differences regarding baseline characteristics according to the authors.</p> <p><i>Source of funding:</i> The original study WSG EC-Doc Trial was funded by Amgen and Sanofi-Aventis.</p> <p>Level of evidence 2b</p>

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
	eastern cooperative oncology group <2 Exclusion criteria of original trial: Major organ dysfunction, pre-existing peripheral polyneuropathy, pregnancy, inflammatory/sequential BC				
AUTHOR: O'Shaughnessy et al. YEAR: 2015 JOURNAL: Breast Cancer Research and Treatment [153]	Analysis of a multicentre RCT; open-label Patients with early breast cancer were randomly allocated to receive AC->T (n=1304) or AC->XT (n=1307). Ki-67 scores were available from n=1514 patients. Median age 51 yrs Inclusion criteria: Women ≥18 and <70 years with high-risk (T1-3, N1-2, M0; or T>2 cm, N0, M0; or T>1 cm, N0, M0 and both ER- and PgR-negative), operable, histologically confirmed adenocarcinoma of the breast were eligible. Known ER, PgR, menopausal status, and	Eight cycles of AC->T (T dose: 100 mg/m ² on day 1) or AC->XT (X dose: 825 mg/m ² twice daily, days 1-14; T dose: 75 mg/m ² on day 1). Central Ki-67 immunohistochemistry was performed using the SP6 monoclonal antibody and analysed by a pathologist who was blinded to all clinical data. For local Ki-67 assessment MIB1 antibody was used.	Primary endpoint: 5-yr-disease free survival (DFS) Secondary endpoint: Overall survival (OS) and safety Exploratory analyses: distant DFS according to centrally assessed Ki-67 status Median follow-up: 5yrs and 6.4 yrs	Concordance between local and centrally assessed Ki-67 scores was 63%. 25th percentiles as the cut-offs, higher Ki-67 levels predicted worse DFS across pooled treatment arms in patients with ER-positive/HER2-negative tumours (HR, 1.99;P=0.011) and better DFS in patients with TNBC (HR, 0.55; P<0.01).	Study power was decreased (to 57%) due to lower-than-expected number of DFS events. In addition endpoint of interest (Ki-67) is also too less powered since it is no primary endpoint. No 95% CI is provided for Ki-67 results. No values of Ki-67 measurements are shown. <i>Source of funding:</i> The trial, third-party medical writing, (partly) costs of publication are sponsored by Hoffmann-La Roche Inc. Downgrade level of evidence from 2b to 2c due to lack of statistical power

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
	a baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 to 1 were required				
AUTHOR: Sonnenblick et al. YEAR: 2015 JOURNAL: European Journal of Cancer [154]	Subgroup analysis of Breast International Group (BIG) 2-98 multicentre RCT; 2x2 design, open-labelled N=2887 patients were enrolled in the study to evaluate the efficacy of docetaxel Pooled analysis of this trial and 3 other RCTs Inclusion criteria: Women with surgical treatment (mastectomy or breast-conserving surgery) for invasive breast adenocarcinoma with ≥1 positive axillary lymph nodes of ≥8 resected nodes Exclusion criteria: metastatic breast cancer, other serious illness or medical condition	Patients were assigned to one of four treatments in a 1:1:2:2 ratio as follows: Arm 1 (sequential control): (A) doxorubicin 75 mg/m ² x 4 every 3 weeks->classical CMFx3; Arm 2 (concurrent control): (AC) doxorubicin, cyclophosphamide 60/600 mg/m ² x4 every 3 weeks-> CMFx3; Arm 3 (sequential docetaxel): (A-T) A 75 mg/m ² x3 every 3 weeks-> docetaxel (T) 100 mg/m ² x3 every 3 weeks->CMFx3; Arm 4 (concurrent docetaxel): (AT) AT 50/75 mg/m ² x4 every 3 weeks->CMFx3 Ki-67 antigen was carried out on consecutive tissue sections using an	Primary endpoint: Disease free survival (DFS) Secondary endpoint: Comparison between sequential docetaxel arm and sequential control arm, safety, overall survival (OS), Ki-67 expression Median follow-up: 10.1 yrs	N=306 (26%) (of n=1198 total) had Ki-67 levels <14% DFS (multivariate analysis)*: <u>ER+ subgroup, Ki-67 ≥14%</u> HR=1.21 (95% CI 0.94-1.57) OS (multivariate analysis)*: <u>ER+ subgroup, Ki-67 ≥14%</u> HR=1.46 (95% CI 1.03-2.06) *adjusted for age, size, tumor nodes, grade, HER2 and PR expression HR=1.21 (95% CI 0.94-1.57) In absence of taxanes, 58.1% (95% CI 51.7-64.0) in the Ki-67 ≥14% group reached 10-year DFS compared to <14% 72.9% (95% CI 62.9-80.6), P<0.006	Central assessment of Ki-67 and objective cut-off definition (high ≥14%) is based on a study by Cheang et al. (2009). <u>Source of funding:</u> Sanofi Aventis, Associazione Italiana Ricera Cancro (AIRC) Level of evidence 2c

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
		automated immunostaine, as antigene MIB-1 mAb to the Ki-67 antigen was used		<p>And 70.5% (95% CI 64.4-75.8) in the Ki-67 \geq14% group vs 86.3% (95% CI 77.5-91.8) in the <14% group reached the 10-year overall survival endpoint, P<0.0001</p> <p><u>DFS (univariate analysis) in ER+:</u> <u>Ki-67 \geq14%</u> HR=1.88 (95% CI 1.37-2.59)</p> <p><u>OS (Univariate analysis) in ER+:</u> <u>Ki-67 \geq14%</u> HR=1.51 (95% CI 1.19-1.91)</p> <p><u>Pooled analysis in ER+subgroups:</u> <u>DFS: Ki-67 high (14 or 20% cut-off)</u> HR=0.74 (95%CI 0.64-0.86), I²=33.7%, no significant effect in Ki-67 low</p>	

Tabelle 34: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage SF 4.6-1 Lymphabflussgebiet-Bestrahlung

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
AUTHOR: Budach et al. YEAR: 2013 JOURNAL: Radiation Oncology [Expertenbeitrag] [155]	Systematic review and meta-analysis of n=3 RCT (MA.20, EORTC, French trial) A total of n=7,170 women with BC (stage I-III) were enrolled Median age: 54yrs (MA.20, EORTC) and 57yrs (French) Inclusion criteria: n.a. Exclusion criteria: n.a.	Patients receiving additional medial supraclavicular and internal mammary lymph node irradiation to whole breast irradiation or chest wall irradiation (MS+IM)+(WBI/CWI) compared to women who underwent whole breast irradiation or chest wall irradiation only <u>Therapy dosages (MA.20 or EORTC or French):</u> <i>Breast/chest wall:</i> 50Gy/25 fractions or according to practice of the centre <i>Medial supraclavicular nodes:</i> 45Gy/25 fractions or 50Gy/25 fractions or according to practice of the centre <i>Internal mammary nodes:</i> 45Gy/25 fractions or 50Gy/25 fractions or 45Gy/20 fractions	Primary end point: overall survival Secondary end point: disease-free survival, distant metastasis-free survival, loco-regional tumour control Median follow up: 62mo (Ma.20) 10.9yrs (EORTC) 11.3yrs (French trial)	<i>(MS+IM)+(WBI/CWI) versus (WBI/CWI) only (n=5,836, 2 studies):</i> <u>OS:</u> HR=0.85 (95% CI 0.75-0.96) <u>DFS:</u> HR=0.85 (95% CI 0.77-0.94) <u>DMFS:</u> HR=0.82 (95%CI 0.73-0.92)	The French trial provided no information on DFS, DMFS, OS for (MS+IM)+(WBI/CWI) versus (WBI/CWI) Differences between breast surgery (mastectomy or breast conserving) between studies <i>Source of funding:</i> n.a. Level of evidence 1a

Tabelle 35: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage SF 4.6-2 Teilbrustbestrahlung

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
<p>AUTHOR: Hickey BE, Lehmann M et al.</p> <p>YEAR: 2016</p> <p>JOURNAL: Cochrane Database of Systematic Reviews</p> <p>[156]</p>	<p>Cochrane review and meta-analysis of 7 RCTs</p> <p>A total of n=7,586 women with early breast cancer were eligible for the analyses</p> <p>Inclusion criteria: RCTs without confounding, published and unpublished, systemic therapy was eligible if in exactly the same way to both groups</p> <p>Exclusion criteria: PBI used as boost following conventional EBRT</p>	<p>Conservative surgery + partial breast irradiation(PBI)/accelerated partial breast irradiation (APBI) versus conservative surgery plus whole breast irradiation</p>	<p>Primary outcomes: local recurrence-free survival(LRFS) in the ipsilateral breast, cosmesis</p> <p>Secondary outcomes: Overall survival, toxicity, new primary tumour in ipsilateral breast, cause-specific survival, distant metastasis-free survival, relapse-free survival, loco-regional recurrence free survival, subsequent mastectomy, compliance, costs, consumer preference, quality of life</p> <p>Median follow up range: 29mo – 10.2 yrs</p>	<p><u>LRFS in ipsilateral breast (n=6 trials with n=6,820 women and 89 events):</u> HR= 1.62 (95% CI 1.11-2.35); heterogeneity I²=71%, p=0.008</p> <p>Sensitivity analysis: study with high risk of bias was excluded (TARGIT): OR= 1.74 (95% CI 1.06-2.87); heterogeneity I²=68.6%, p=0.07</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2.4 years' median FU: HR= 2.05 (95% CI 1.00-4.21) (TARGIT trial) • 5 years' FU: OR=2.50 (95% CI 1.21-5.15) (4 trials) • 10 years' FU: OR=1.09 (95% CI 0.63-1.89) (Polgár 2007) 	<p>Substantial heterogeneity (for LRFS; I²=71%)</p> <p>Differences between duration of follow-up</p> <p>38% (n=3,451) women for LRFS analysis came from a study with high risk of bias due to short FU</p> <p>Variations between trials in RT dose, techniques (interstitial brachytherapy external beam radiotherapy or intra-operative), size (only one study's fraction size was 2 Gy the rest was >2Gy)</p> <p>GRADE quality of evidence for LRFS as outcome was considered low by authors</p> <p><i>Source of funding:</i> n.a.</p> <p>Due to above mentioned methodological constraints for the primary outcome LRFS we propose to downgrade the level of evidence from 1a to 1c</p>

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
				<p><u>OS (n=5 trials with n=6,718 women and 268 events):</u> HR= 0.90 (95% CI 0.74-1.09); no heterogeneity I²=40%, p=0.15</p> <p><u>Acute toxicity:</u> <i>Skin</i> (2 trial, n=608 women and 150 events): OR= 0.04 (95% CI 0.02-0.09); little evidence of heterogeneity I²=27%, p=0.24. No differences in infection requiring intravenous antibiotics or surgical intervention (p=0.292) and skin breakdown or delayed healing in TARGIT trial (p=0.155). Seromas needing greater than three aspirations were more frequent with APBI in TARGIT trial (p=0.012).</p> <p><u>Late toxicity:</u> <i>Skin</i> (2 trials, 608 women and 2 events): OR= 0.21 (95% CI 0.01-4.39) No differences in late radiotherapy skin</p>	

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
				<p>toxicity in GEC-ESTRO (p=0.08).</p> <p><i>Breast pain</i> (1 study, 10 events, 766 women): OR= 2.17 (95% CI 0.56-8.44); ELIOT trial reported no difference in breast pain (data not shown); GEC-ESTRO reported reduced breast pain with PBI (p=0.04).</p> <p><i>Telangiectasia</i> (1 study,, 766 women, 28 events): OR= 26.56 (95% CI 3.59-196.51).</p> <p><i>Fat necrosis</i> (3 trial, 1,319 women, 100 events): OR= 1.58 (95% CI 1.02-2.43); little evidence of heterogeneity I²=49%, p=0.14.</p> <p><i>Subcutaneous fibrosis</i> (1 study, 766 women, 59 events): OR= 6.58 (95% CI 3.08-14.06).</p> <p>Loco-regional recurrence-free survival (2 trials, n=3,553 women, 48 events): HR=1.80 (95% CI 1.00-3.25)</p>	

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
<p>AUTHOR: Kong et al.</p> <p>YEAR: 2014</p> <p>JOURNAL: The Breast Journal</p> <p>[157]</p>	<p>Systematic review and meta-analysis of 11 studies (4 RCTs, 7 retrospective cohort studies)</p> <p>A total of n=7,097 women with breast cancer were included in the analysis</p> <p>Mean age range: 52-65 yrs</p> <p>Inclusion criteria: \geq 6 months treatment duration, report of treatment outcome</p> <p>Exclusion criteria: 'comparative trials compared two different partial irradiation techniques or two different doses or procedures of the same radiation technique; comparative trials compared dose parameters, acute toxicity, or complications of the two irradiation techniques; single arm studies, meeting</p>	<p>Accelerated partial breast irradiation compared to whole breast irradiation</p>	<p>Primary outcome: Local recurrence, Overall survival, disease-free survival</p> <p>Follow-up range: 5months-12yrs</p>	<p><u>Loco-regional Recurrence: (10 studies, n=4,995 women, 209 events):</u> OR= 1.54 (95% CI 1.15-2.06), no heterogeneity $I^2=0\%$, $p=0.565$</p> <p><u>Overall survival (8 studies, n=n.a., events n.a.):</u> OR=0.88 (95% CI 0.73-1.06)</p> <p><u>Disease-free survival (6 studies, n= n.a., n.a. events):</u> OR=1.10 (95% CI 0.81-1.51)</p> <p><u>Sensitivity analysis: after excluding 2 trial which did not use principal techniques to deliver APBI:</u> LR (8 studies, n=4,113 women, 87 events): OR=1.08 (95% CI 0.69-1.67) OS (6 studies, n= n.a., events n.a.): OR=0.78 (95% CI 0.61-1.00)</p> <p><u>Subgroup analyses on loco-regional recurrences: Women <60yrs:</u></p>	<p>Publication dates were from 1993 to 2012</p> <p>Trials with small sample sizes included</p> <p>Different study designs included in meta-analysis</p> <p>Different irradiation technique between trials</p> <p>Follow-up duration not considered</p> <p><i>Source of funding:</i> Science and Technology Project of Shandong Province</p> <p>Due to above mentioned constraints we propose to downgrade the level of evidence from 2a to 2b</p>

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
	abstracts, and trial designs'			<p>OR= 1.66 (95% CI 1.18-2.34); no heterogeneity $I^2=20.4\%$, $p=0.280$. ≥ 60yrs: OR=1.27 (95% CI 0.73-2.21); $I^2=0\%$, $p=0.881$</p> <p><i>Unknown (percentage of negative) margin status:</i> OR=1.97 (95% CI 1.29-3.01) <90: 1.21 (95% CI 0.37-3.97) ≥ 90 & <100: OR= 1.18 (95% CI 0.61-2.29) 100: 1.26 (95% CI 0.71-2.24)</p> <p><i>Tumour size (percentage of >2cm):</i> <i>Unknown:</i> OR=2.91 (95% CI 0.87-9.65) ≤ 10: OR=1.09 (95% CI 0.53-2.24) >10 & ≤ 20: 1.07 (95% CI 0.62-1.85) >20: 1.97 (95% CI 1.29-3.01)</p>	

Tabelle 36: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage 4.6-3 Hypofraktionierung

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
AUTHOR: Hickey BE, James ML et al. YEAR: 2016 JOURNAL: Cochrane Database of Systematic Reviews [Beitrag Methodenteam] [158]	Cochrane review and meta-analysis of n=9 RCTs A total of n=8,228 women with early BC (and negative pathological margins) were included Median age: n.a. Inclusion criteria: RCT, unconfounded comparison, published and unpublished data	Postoperative radiation to the breast alone: altered fraction size (greater than 2 Gy per fraction) versus conventional (1.8 to 2 Gy per fraction) altered regimens: 39 Gy in 13 fractions, 42.5 Gy in 13 fractions, 41.6 Gy in 13 fractions and 40 Gy in 15 fractions Conventional: 50 Gy in 25 fractions	Primary outcomes: Local recurrence-free survival, appearance or cosmesis of the treated breast Secondary outcomes: Overall survival, toxicity (acute and late), breast cancer-specific survival, relapse-free survival, quality of life Median follow up range (study-specific): 6 mo – 12yrs	<u>Local recurrence (6 studies)</u> : 442 events in n=8,050 Patients: observed events at 3.5yrs: HR=0.18 (95% CI 0.03-1.13), I ² =40%, p=0.20) observed events at 10yrs: HR=0.94 (95% CI 0.77-1.15); i.e. 1.4% fewer local recurrences (95% CI 1.6% fewer – 1.0% more) i.e. non-inferiority of altered fractionation size; no heterogeneity I ² =0%, p=0.54) <u>Overall survival (3 studies)</u> : 991 deaths in 5,685 women: HR= 0.91 (95% CI 0.80-1.03); 1.3% fewer deaths (95% CI 3.1% fewer – 0.5% more) i.e. non-inferiority of altered fractionation size; no heterogeneity I ² =19%, p=0.29 <u>Sensitivity analysis</u> : exclusion of 1 study (Whelan 2002):	Most women were treated with breast conserving therapy (n=7,675 of n=8,188) The authors deemed (based on expert opinion of the authors) a Hazard Ratio of 0.75 or less and 1.25 or more to be clinically meaningful 5% (and 2.5% for LR-FS, BC-SS and OS) was chosen for minimal clinically important difference, Subgroup analyses revealed no difference in dose of experimental arm (<50Gy vs >=50 Gy) or length of follow up (4.2 vs 9.3 vs 12 yrs) Non-inferiority: if the upper limit of the confidence interval indicated the intervention was less than 2.5% worse than the control, the authors concluded non-inferiority <i>Source of funding</i> : n.a. Level of evidence 1a

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
				<p>HR=0.90 (95% CI 0.78-1.04), heterogeneity $I^2=58\%$, $p=0.12$</p> <p><u>Acute skin toxicity (2 studies):</u> 93 events occurred in 357 women: RR=0.32 (95% CI 0.22-0.45); heterogeneity $I^2=78\%$, $p=0.03$</p> <p><u>Late skin toxicity (1 study):</u> 12-yrs (39 events in 455 women): RR=1.09 (95% CI 0.60-1.99), 3 more per 1000 treated women with altered fraction (95% CI 15 fewer to 36 more) No women had Grade IV;</p> <p><u>Late subcutaneous toxicity (1-2 studies):</u> 5-yrs (n=806 participants, 1 study): RR=1.07 (95% CI 0.85-1.35) 10-yrs (n=4,324 participants, 2 studies): RR=0.89 (95% CI 0.78-1.02)</p>	

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
				<p><u>Telangiectasia (3 studies):</u> 190 events occurred in 4,632 women: RR=0.68 (95% CI 0.52-0.91), 16 fewer women in altered fraction arm developed Telangiectasia (95% CI 4 fewer - 23 fewer), no heterogeneity I²=0%, p=0.85</p> <p><u>Breast shrinkage (2 studies):</u> 950 events occurred in 3,869 women: RR=0.89 (95% CI 0.79-1.00), 26 fewer women developed breast shrinkage (95% CI 0 fewer - 49 fewer), no heterogeneity I²=0%, p=0.54</p> <p><u>Ischaemic heart disease (2 studies):</u> 18 events occurred in 4,451 women: RR=0.71 (95% CI 0.28-1.79), 1 fewer woman developed ischaemic heart disease (95% CI 3 fewer to 4 more), no heterogeneity I²=0%, p=0.80</p>	

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
				<p><u>Rib fractures (3 studies):</u> 8 events occurred in 5,685 women: RR=0.87 (95% CI 0.25-3.10), no fewer women developed rib fractured with altered fraction size, no heterogeneity I²=0%, p=0.78</p> <p><u>Relapse-free survival (3 studies):</u> 870 relapses occurred in 5,685 women HR=0.93 (95% CI 0.82-1.05), 14 fewer relapses per 1000 women (95% CI 36 fewer to 10 more), heterogeneity I²62%, p=0.07</p> <p><u>Sensitivity analysis:</u> exclusion of 1 study (Whelan 2002): HR=0.90 (95% CI 0.78-1.03), heterogeneity I²=74%, p=0.05</p> <p><u>Quality of life (trial-specific instruments):</u> Shaitelman 2015: less patient-reported(p<0.001) as well as physician-</p>	

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
				reported (p=0.009) fatigue, no significant differences in: physical-wellbeing, functional well-being, emotional well-being, social well-being, FACT-G total score, breast cancer concerns, FACT-B total score	

Tabelle 37: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage SF 4.7.5- 1 Trastuzumab – Tumgröße < 1 cm

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
AUTHOR: Zhou et al. JOURNAL: Plos One YEAR: 2014 [159]	Systematic review and meta-analysis N=8 retrospective, non-randomized, controlled trials Median age: n.a. For the subgroup analysis of pT1a-bNOMO patients n=4 studies were eligible	Adjuvant chemotherapy and trastuzumab versus chemotherapy alone	Primary endpoint: disease-free survival Secondary endpoint: Overall survival Median/Mean Follow-up interval of the studies: 2.4yrs-9yrs	<u>DFS</u> : Pooled RR=0.32 (95% CI 0.19-0.55); I ² = 48.6%, p= 0.12 <u>OS</u> : Pooled RR = 0.63 (95% CI 0.08-4.92); I ² =0%; p=0.775	Duration and schedule of trastuzumab was not considered Retrospective and non-randomized studies <i>Source of funding</i> : none Level of evidence 2a

Tabelle 38: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage SF 4.7.5- 2 Trastuzumab - Dauer

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
AUTHOR: Moja et al. JOURNAL: Cochrane Database of Systematic Reviews YEAR: 2012 [160]	Cochrane Review and meta-analysis of RCTs A total 11,991 women with HER2-positive, operable BC were included in the analysis Median age: 49 yrs	Trastuzumab with/after adjuvant/neoadjuvant chemotherapy compared to adjuvant chemotherapy without trastuzumab	Primary outcomes: Overall survival, disease-free survival Secondary Outcome: Quality of Life Median follow-up: 18-65 months	<u>OS:</u> <=6 months (n=273 patients and 33 death occurred): HR= 0.55 (95% CI 0.27-1.11); Test for heterogeneity between studies: not applicable; p=0.01 >6 months (n=9,662 patients and 622 deaths occurred): HR= 0.67 (95% CI 0.57-0.80); I ² =9%; p<0.00001 No heterogeneity between subgroups for OS outcome: I ² =0%; p=0.58 <u>DFS:</u> <= 6 months (n=273 patients and 42 events occurred): HR= 0.31 (95% CI 0.10-0.96); I ² =31%; p=0.042 >6 months (n=9,662 patients and 1,562 events occurred): HR= 0.62 (95% CI 0.52-0.72); I ² = 54%; p<0.00001	Publication bias due to never published data on 2,782 patients (from HERA and N9831 studies) Small number of studies for subgroup analysis Only one study had data on QoL Small number of patients in studies with trastuzumab duration <= 6 months Studies with a duration >6 months gave trastuzumab for 1 year (see original studies or study description in the Cochrane Review) Of n=8 eligible studies n=6 focused on the adjuvant setting <i>Source of funding:</i> n.a. Due to results from subgroup analyses we propose to downgrade the level of evidence from 1a to 1b

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
--------	-------------------------	--------------	----------	---------	--

No Heterogeneity
between subgroups for
DFS outcome: $I^2 = 28\%$;
 $p < 0.24$

Tabelle 39: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage SF 5.3-1 Lokoregionales Rezidiv

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
AUTHOR: Aebi et al. YEAR: 2014 JOURNAL: Lancet Oncology [161]	Multi-centre randomised clinical trial N=162 patients with isolated loco-regional recurrences after unilateral BC (mastectomy or lumpectomy) Median age: 56 yrs Inclusion criteria: no metastatic disease, no prior malignancy other than BC, macroscopical clear margins after surgery for ILRR	Randomised allocation to chemotherapy versus no chemotherapy; treating physician selected chemotherapy Radiotherapy was recommended for all patients and endocrine therapy was recommended for ER and/or PgR-positive recurrent tumours	Primary endpoint: Disease-free survival Secondary endpoint: Overall survival Median follow-up: 4.9 yrs Intention-to-treat analysis	<u>5-year DFS:</u> Rate: 69% chemo group versus 57% in no chemo group HR=0.59 (95% CI 0.35-0.99) <u>5-year OS:</u> Rate: 88% in chemo group versus 75% in no chemo group HR= 0.41 (95% CI 0.19-0.89)	No HER2 testing required Broad 95% Confidence Intervals Study enrolment didn't power of 80% Short follow-up period (4.9 yrs) Dropout rate not given Distant recurrences included in end point definition (DFS) <i>Source of funding:</i> US Department of Health and Human Services, cooperative groups (NSABP, GEICAM, BOOG) Due to methodological constraints we propose to downgrade the level of evidence from 1b to 2a

Tabelle 40: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage SF 5.4-2 Lebermetastasen

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
<p>AUTHOR: Mariani et al.</p> <p>YEAR: 2013</p> <p>JOURNAL: European Journal of Surgical Oncology</p> <p>[162]</p>	<p>Retrospective cohort study with individuals of one medical institution</p> <p>N=102 patients in the matched analysis and n=100 in the analysis of all surgical treated patients of the clinical register</p> <p>Inclusion criteria: ≤4 resectable liver metastases, stable disease, to therapy responding disease, performance status 0-1, therapy-controlled bone metastases were no exclusion criteria</p>	<p>Surgical resection of liver metastases versus drug therapy</p>	<p>Survival rate</p>	<p>Survival rate at 36 months of matched cohort with no liver surgery: 50.9% (95% CI 38.0-68.2) versus cohort with surgery 80.7% (95% CI 69.6-93.7); significant log-rank test</p> <p>Overall Survival of all surgical treated individuals: 73.5% (range: 63.6-53.7%) at 36 months and 50.1% (range: 40.0-62.8%) at 60 months</p>	<p>Many lost to follow-up shown in Kaplan-Meier plot</p> <p>Retrospective design, small sample size</p> <p>No specification of death cause</p> <p><i>Source of funding: n.a.</i></p> <p>Level of evidence 4</p>
<p>AUTHOR: Li et al.</p> <p>YEAR: 2005</p> <p>JOURNAL: World Journal of Gastroenterology</p> <p>[163]</p> <p>[Beitrag Methodenteam:</p>	<p>Retrospective cohort study with individuals of one medical institution</p> <p>Total N=48 who underwent TACE (n=28) or received chemotherapy (n=20)</p>	<p>Patients underwent TACE or received chemotherapy</p>	<p>Survival rates</p>	<p><u>1-, 2- and 3-year survival rates:</u> under TACE were: 63.0%, 30.4% and 13.0% versus 33.9%, 11.39%, and 0% under chemotherapy; not significant since Kaplan-Meier survival curves cross</p>	<p>No inclusion or exclusion criteria mentioned</p> <p>No data for 3-year survival on chemotherapy, no data on death causes</p> <p><i>Source of funding: n.a.</i></p> <p>Level of evidence 4</p>

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
identifiziert durch Referenzliste]					
AUTHOR: Tasci et al. YEAR: 2013 JOURNAL: HPB (Oxford) [164]	Retrospective cohort study N=56 individuals were enrolled; patients got matched for size and number of liver tumour, between first cancer and liver metastases <u>Inclusion criteria:</u> Liver metastases from breast cancer, no or minimal extrahepatic disease, <20% liver volume involvement by tumour, no evidence of biliary dilatation CT	Patients underwent laparoscopic radiofrequency ablation or received systemic therapy alone	Disease-free survival Overall survival	<u>RFA group:</u> Median disease free survival: 9 months, Overall survival 48 months from diagnosis of liver metastases, 5-year actuarial survival rate: 29% <u>ST group:</u> Median overall survival 9 months, 5-year actuarial survival rate: 0%	Small sample size, retrospective design More (n=13) HER2-(+) patients in drug therapy group compared to RAF group (n=6) <i>Source of funding:</i> n.a. Level of evidence 4

Tabelle 41: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage SF 5.4-3 Chemoregime

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
AUTHOR: Xu et al. YEAR: 2013 JOURNAL: The Breast Journal [165]	Systematic review and meta-analysis of 20 RCTs A subgroup of n= (3 RCTs) with the intervention of interest was analysed Median/mean age: n.a. Exclusion criteria: noncontrolled design, phase I study	Vinorelbine-combined chemotherapy compared to other regimes	Primary end point: Overall survival (OS), Progression-free survival (PFS) Secondary end point: response rate (=sum of partial and complete response rates, and toxicity) Median/mean follow up: n.a.	<u>PFS:</u> OR=1.45 (p=0.005) <u>OS:</u> OR=0.979 (p=0.80) <u>Adverse events:</u> <u>neutropenia:</u> OR=3.09 (p<0.001) <u>thrombocytopenia:</u> OR=2.19 (p=0.039) <u>nausea/vomiting:</u> OR=0.55 (p=0.011)	Heterogeneity was not assessed Subgroup analyses No 95% CI presented No information about follow up time <i>Source of funding:</i> Shanghai Municipal Natural Science Foundation, Shanghai Pujiang Program, National Natural Science Foundation of China, Leading Academic Discipline Project of the Shanghai Municipal Education Committee Due to subgroup analyses and methodological constraints we propose to downgrade the level of evidence from 1b to 1c
AUTHOR: Dear et al. YEAR: 2013 JOURNAL: Cochrane Database of Systematic Reviews	Cochrane Review and meta-analysis of 12 RCTs A total of n=2,317 women with metastatic BC were included	Combination chemotherapy versus same drugs given sequentially	Primary end points: Overall survival, progression-free survival Secondary end points: overall response rate,	<u>OS (12 studies):</u> HR=1.04 (95% CI 0.93-1.16); I ² =24%, p=0.23 <u>PFS (11 studies):</u> HR=1.11 (95% CI 0.99-1.25); I ² =21%, p=0.27	Homogeneity between studies QoL was measured with different scale in the studies No information about follow up time

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
[166]	Pooled mean/median age: n.a. Inclusion criteria: English language, RCT		quality of life, toxicities Pooled mean/median follow-up: n.a.	<u>QoL (3 studies):</u> 1)Emotional functioning was better in the combination arm (score differences 3.53 (95% CI 6.99 to -0.06), no significant differences in the seven symptom scales or for financial impact 2)no difference in baseline subscale scores during treatment, combination arm statistically better scores in: role functioning, global health (p<0.05) 3)No significant differences between treatment arms on any subscale	<i>Source of funding: n.a.</i> Level of evidence 1a
AUTHOR: Ghersi et al. YEAR: 2015 JOURNAL: Cochrane Database of Systematic Reviews	Cochrane review and meta-analysis of 28 RCTs A total of 6,871 women with metastatic BC was included	Taxanes compared to non-taxane-containing regimes	Primary end points: Overall survival, progression-free survival Secondary end points: Time to treatment failure, Objective tumour response rate, Toxicity, Health related quality of life Pooled median follow-up: n.a.	<u>OS:</u> <i>Regimen A plus taxane versus regimen A (2 studies):</i> HR= 1.00 (95% CI 0.84-1.18); I ² =0%, p=0.91 <i>Single taxane versus non-anthracycline combination (8 studies):</i> HR=0.94 (95% CI 0.84-1.06); I ² =52%, p=0.04 <i>After exclusion of 3 studies with suboptimal</i>	Subgroup analyses between single agent and combined chemotherapy No information about follow up time Heterogeneity between studies <i>Source of funding: n.a.</i> Due to heterogeneity between studies we propose to
[167]	Pooled median age: n.a. Inclusion criteria: metastatic disease or loco-regional recurrences (if it was not				

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
	possible to distinguish between those)			<p>comparators (9 studies remaining): HR=0.97 (95% CI 0.89-1.07); I²=34%, p=0.14</p> <p><u>PFS:</u> Regimen A plus taxane versus regimen A (1 study): HR=0.99 (95% CI 0.81-1.21)</p> <p>Single taxane versus non-anthracycline combination (7 studies): HR= 0.85 (95% CI 0.76-0.94); I²=84%; p<0.00001</p> <p><u>QoL:</u> None of the individual studies reported a statistically significant difference in overall quality of life</p>	downgrade the level of evidence from 1a to 1b
<p>AUTHOR: Qi et al. YEAR: 2013 JOURNAL: The Breast [168]</p>	<p>Systematic review and meta-analysis of n=4 RCTs</p> <p>A total of n=2,373 patients with metastatic BC and pre-treated with an anthracycline and a taxane were included in the analysis</p> <p>Age range: 52-60yrs</p>	<p>Comparison of doublet agent and single agent chemotherapy as salvage therapy in metastatic BC</p> <p>((GEM + NVB)v NVB or (IXA + CAP) v CAP in different dose and application schemes)</p>	<p>Primary end point: Overall survival</p> <p>Secondary end point: progression-free survival, overall response rate</p> <p>Median/mean: follow up time: n.a.</p>	<p><u>OS:</u> HR=0.96 (95% CI 0.87-1.05); no heterogeneity: I²=0% (p=0.67)</p> <p><u>PFS:</u> HR=0.79 (95% CI 0.72-0.86); heterogeneity between studies I²=54%; p=0.091</p>	<p>Intention-to-treat analysis</p> <p>Heterogeneity between studies in analysis of secondary end points</p> <p>Differences between studies when therapy was given (first-, second-, third-line)</p> <p>No information about follow up time</p>

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
	<p>Inclusion criteria: English language publications, trails comparing doublet cytotoxic agents with single agent, patients were pathologically confirmed of breast cancer and previously treated with an anthracycline and a taxane, phase III RCT, sufficient data for extraction</p> <p>Exclusion criteria: Multiple publications of the same trial (only most recent and most informative publication included); different study type, planned crossover treatment</p>			<p><u>PFS subgroup analysis:</u> Capecitabine-based (2 trials): HR=0.77 (95% CI 0.70-0.86) Gemcitabine-based: HR=0.85 (95%CI 0.70-1.03)</p> <p><u>ORR:</u> RR=1.47 (95% CI 1.13-1.91); heterogeneity I²=3.7%; p=0.041</p> <p><u>ORR subgroup analysis:</u> Capecitabine-based: RR=1.65 (95% CI 1.06-1.91) Gemcitabine-based: RR=1.23 (95% CI 0.89-1.70)</p>	<p>Funnel plot analysis revealed no publication bias</p> <p><i>Source of funding:</i> National Natural Science Foundation of China, Science and Technology Commission of Shanghai</p> <p>Due to heterogeneity between studies we propose to downgrade the level of evidence from 1a to 1b</p>

Tabelle 42: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage SF 6.4-1 zum Thema Ultraschall

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
<p>AUTHOR: Wojcinski et al.</p> <p>JOURNAL: Ultrasound in Medicine & Biology</p> <p>YEAR: 2011</p> <p>[169]</p> <p>[Expertenbeitrag]</p>	<p>Prospective, single-institutional Before-After study</p> <p>N=735 eligible patients were recruited between 10/2004-01/2006; N=490 asymptomatic subgroup received US</p> <p>Inclusion criteria: History of unilateral BC, interval of ≥6 months since last BC treatment (except endocrine)</p> <p>Exclusion criteria: Previously diagnosed recurrence, brain metastases, psychological disorder, ongoing cancer therapy</p>	<p>Routine follow-up: Physical examination and mammogram according to AGO Breast Commission guidelines; symptomatic patients received additional US</p> <p>Study follow-up: After routine follow-up asymptomatic patients received US on the same day</p> <p>US was performed by DEGUM level I certified gynaecologist with linear probe (and 6-13MHz) or long linear probe (and 5-10MHz)</p> <p>ACR BI-RADS-US criteria were adopted for mammogram</p>	<p>Frequency of occult BC recurrence, psychosocial aspects</p>	<p>Routine follow-up in n=735: <u>Physical exam or mammogram:</u> Of n=245 patients with abnormal findings n=66 biopsies were taken; n=27 malignant (3.7%)</p> <p>Study follow-up: <u>US:</u> Of n=490 asymptomatic patients n=21 (2.9%) additional biopsies were taken, N=6 malignant (0.8%)</p>	<p>No blinding of examiner</p> <p>Findings were histopathological assured</p> <p>Source of funding: n.a.</p> <p>Due to methodological constraints we propose a level of evidence of 2c instead of 2b</p>
<p>AUTHOR: Riebe et al.</p> <p>JOURNAL: Ultraschall in Med</p> <p>YEAR: 2007</p> <p>[170]</p>	<p>Retrospective single-institution cross-sectional study with n=27 patients, who underwent breast-conserving therapy and radiation</p> <p>Inclusion criteria:</p>	<p>Palpation, mammography and US alone or in combination; Bi-RADS was used for classification of mammograms;</p> <p>US fulfilled requirements of DEGUM device list</p>	<p>Sensitivity, specificity, PPV, NPV, efficiency*</p>	<p>N=11 true malignancies</p> <p><u>Palpation/mammogram:</u> Sensitivity: 81.8%;(9/11) specificity: 6.2% (1/16); PPV: 37.5; NPV: 33.3%, efficiency: 37%</p>	<p>Findings were histopathological assured</p> <p>US examiners were not blinded to mammogram and palpation results</p> <p>Small sample size</p>

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
[Beitrag aus Referenzliste identifiziert]	At least one diagnostic technique raised suspicion for recurrent disease			<u>Palpation/mammogram/US:</u> Sensitivity: 100% (11/11); PPV: 41%; Efficiency: 41%	<i>Source of funding: n.a.</i> Due to methodological constraints we propose to downgrade level of evidence from 2b to 3a

Tabelle 43: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage Schwanger 1 zum Thema Mammakarzinom während der Schwangerschaft (SF Schwanger 1)

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
AUTHOR: Azim et al. YEAR: 2010 JOURNAL: Cancer Treatment Reviews [171]	Systematic Review of case series N=56 studies, that reported on BC were included Inclusion criteria: English abstracts/full-texts, clear diagnosis of pregnancy associated cancer, name of the used agents, gestational age at which the agent was administered, outcome of pregnancy, reports describing cancer patients who got pregnant unintentionally during therapy Exclusion criteria: elective abortion	The use of chemotherapy in the (a) neoadjuvant/adjuvant setting (b) in the metastatic setting (c) HER2/neu targeted agents in pregnancy (d) Hormonal treatments during pregnancy were analysed	Disease-free survival, overall survival, adverse events	<u>Neoadjuvant/adjuvant setting: n=2 prospective studies/case series with 77 cases</u> Disease-free survival: 70% Overall survival: 77-85% Preterm pregnancies: n=3 Congenital anomalies: 1 Down syndrome, 1 uretral reflux, 1 club foot, 1 polycystic kidney <u>Hormonal treatments:</u> N=50 cases with explosion to tamoxifen: n=10 developed congenital defects	Few studies with more than 15 cases <i>Source of funding: n.a.</i> Level of evidence 4
AUTHOR: Zagouri et al. YEAR: 2013 JOURNAL: Clinical Breast Cancer [172]	Systematic Review of case series N=16 articles were included Mean age: 34.6 yrs	Taxanes for the treatment of BC during pregnancy	Overall survival, progression-free survival, adverse events Median follow-up: 16 mo (range: at birth-87 mo)	OS and PFS reported in one study: >15mo In 76.7% (23 of 30) cases a healthy neonate was born Remaining cases of:	Follow-up outcome was in some cases confirmed by the parents <i>Source of funding:n.a.</i> Level of evidence 4

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
	Inclusion criteria: studies that examined the efficacy and safety of taxanes, (during pregnancy) in patients with breast cancer and reported the relevant frequencies			<p>dystrophic and premature</p> <p>mild hydrocephalus</p> <p>bacterial sepsis</p> <p>hyperbilirubinemia</p> <p>apnea of prematurity, respiratory distress syndrome, and gastroesophageal reflux</p> <p>Followed up children: 90% (27 of 30) children were healthy</p> <p>In the remaining cases: recurrent otitis media</p> <p>immunoglobulin A deficiency and mild constipation</p> <p>delayed speech</p>	
AUTHOR: Zagouri et al. YEAR: 2013	Systematic review and meta-analysis N=18 studies were eligible	Trastuzumab for the treatment of BC during pregnancy	Overall survival, progression-free survival, adverse events	OS: 8.25mo- 129.5mo PFS: >1 mo-24mo	In 55.6% of the cases trastuzumab was administered in the metastatic setting

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
JOURNAL: Breast Cancer Research and Treatment [172]	Median age: 32.3 yrs		Median follow-up: 26.6 mo	In 52.6% (10 of 19) of the cases a healthy neonate was born Adverse events: mild transient tachypnoea infant respiratory distress syndrome lung disease and renal failure creatinine elevation and respiratory distress syndrome multiple prematurity-related problems respiratory failure, strong capillary leak syndrome, persisting infections and necrotizing enterocolitis severe pulmonary hypoplasia and atelectasis	<i>Source of funding: n.a.</i> Level of evidence 4

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
				bacterial sepsis At median follow up of 9mo all cases healthy at birth (10 of 19) were healthy; 4 of 9 children facing problems at birth were dead after a range of: birth-5.25mo	

Tabelle 44: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage Schwanger 2 zum Thema Schwangerschaft nach Mammakarzinom (SF Schwanger 2)

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
AUTHOR: Azim et al. YEAR: 2011 JOURNAL: European Journal of Cancer [173]	Systematic review and meta-analysis of case control and cohort studies N=14 studies were included in the analysis Age at BC diagnosis: 16- <45 (cases) 22-52 (controls) Exclusion criteria: no full-text available	Women who got pregnant after BC diagnosis were compared to women who didn't	Overall survival Follow up range: 5-30+ years	<u>Overall survival (all studies):</u> HR=0.59 (95% CI 0.5-0.7); I ² =43.1%, p=0.04 <u>Subgroup analysis: Time since BC diagnosis to pregnancy:</u> <u>6-24mo (5 studies):</u> HR=0.34 (95% CI 0.41-0.96); I ² =71.5%; p=0.007 <u>>24 mo (5 studies):</u> HR=0.55 (95% CI 0.36-0.84); I ² =39.2%, p=0.16 <u>Subgroup analysis of 'healthy mother effect' on OS:</u> HR=0.56 (95% CI 0.44-0.70); I ² =54%, p=0.02	Studies published between 1970 and 2009 A total of n=1.244 case subjects were included in the analysis Different definitions of pregnancy between studies (e.g. live birth/full-term/spontaneous abortion/induced abortion) Some studies are the same as used in the meta-analysis of Valachis et al. <u>Source of funding:</u> n.a. Due to heterogeneity between the studies we propose to downgrade the level of evidence from 3a to 4
AUTHOR: Valachis et al. YEAR: 2011 JOURNAL: Obstetrical And Gynecological Survey [174]	Systematic review and meta-analysis of n=9 retrospective cohort and case-control studies A total of 1.097 women with subsequent pregnancy were eligible for the meta-analysis on pregnancy and survival	Women who got pregnant more than 10 months after BC diagnosis were compared to women who didn't	Overall survival Follow up range: 60-120mo (few studies didn't report on that)	<u>Overall survival:</u> HR=0.57 (95% CI 0.48-0.68); I ² =65% , p=0.003 Due to heterogeneity a study (Mignon et al.) was included and the overall survival recalculated: HR=0.51 (95% CI 0.42-0.62); I ² =48%; p=0.17	Sample size of the studies varied from 18 to 371 case subjects (with subsequent pregnancy) Some studies are the same as used in the meta-analysis of Azim et al.

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
	Inclusion criteria: separate analysis of low risk patients, hazard ratio for overall survival, patients younger than 45 years and who became pregnant more than 10 months after BC diagnosis, addresses healthy mother bias			Intervals of subsequent pregnancy: 10 months from BC diagnosis to conception (4 studies) 1 months or 6 months from completion of BC treatment to conception (2 studies) The rest didn't report on that	Different definitions of pregnancy between studies (live birth/full-term/spontaneous abortion/induced abortion) Retrospective studies Recall bias might have occurred Wide time range of studies included in the meta-analysis (1970-2008) Wide range of time when cases became pregnant after BC diagnosis <i>Source of funding: n.a.</i> Level of evidence 3a
AUTHOR: Azim et al. YEAR: 2013 JOURNAL: Journal of Clinical Oncology [175]	Multi-centre, retrospective, 1:3 matched cohort study N=333 pregnant and n=873 non-pregnant women were eligible Median age: 31 (pregnant group) and 34 (non-pregnant group) Inclusion criteria: <50 years, primary non-	Women any time after BC who got pregnant versus women after BC who did not Women were matched for: ER status, nodal status, adjuvant therapy, disease-free interval at least equal to the time elapsing between BC diagnosis and date of conception	Primary end point: Disease-free survival of pregnant and non-pregnant women with ER-positive disease Secondary end point: disease-free survival and overall survival in the ER-negative population and overall population	<u>Disease free survival:</u> <i>ER-positive population:</i> HR=0.91 (95% CI 0.67-1.24) <i>ER-negative population:</i> HR=0.75 (95% CI 0.51-1.08) <i>All patients:</i> HR=0.84 (95% CI 0.66-1.06) <u>Overall survival:</u>	Non-pregnant women had to have a disease free interval equal of longer than the interval between BC and conception of the pregnant women No information on assisted reproductive technology Non-pregnancy was assured by phone contact or national register files

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
	<p>metastatic BC, known ER status, disease-free at time of conception</p> <p>Exclusion criteria: diagnosed with BC during pregnancy, relapse before subsequent pregnancy</p>		<p>Median follow-up from conception or equal point for non-pregnant women: 4.7 yrs</p>	<p><i>All patients:</i> HR=0.72 (95% CI 0.54-0.97) Log-rank test: P=0.11</p>	<p>Median time from BC diagnosis to conception: 2.4 yrs</p> <p><i>Source of funding:</i> National Institutes of Health</p> <p>Level of evidence 2b</p>
<p>AUTHOR: Bell et al. YEAR: 2013 JOURNAL: The Breast [176]</p>	<p>Cohort study (Bupa Study)</p> <p>A total of n=1,683 women with an first episode of invasive BC between 2004 and 2006 were enrolled</p> <p>Median age: Pregnant after BC diagnosis: 33.4yrs Not pregnant after BC diagnosis: 36.7yrs</p> <p>Inclusion criteria: younger than 48 yrs at diagnosis (for pregnancy associated BC), <40 and no more than one child before BC diagnosis (for the pregnancy after BC analysis)</p> <p>Exclusion criteria: n.a.</p>	<p>Comparing women who got pregnant after BC diagnosis to women who did not get pregnant</p>	<p>Endpoints: Evidence of active disease, deaths within the study</p> <p>Mean/median follow up: n.a.</p>	<p><u>Pregnancy after diagnosis: n=9 women</u> <u>and no pregnancy after diagnosis: n=37 women</u></p> <p>Evidence of active disease: RR= 1.48 (0.24-8.82) Deaths within the study: RR: n.a.</p>	<p>Small sample size N=10 got lost to follow up</p> <p>Data from a self-answered questionnaire</p> <p>Individual pathological data were provided by the Victorian Cancer Registry</p> <p>No definition of outcomes (e. g. death cause)</p> <p>No information if inclusion criteria was just women of women with wish of child</p> <p>Women needed to complete an enrolment questionnaire within 12 months of diagnosis and then an annual follow-up questionnaire for 5 years</p>

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
					<p>Subgroup analysis with women who got pregnant or not after BC</p> <p>No data on regime, assisted conception, BRCA status</p> <p><i>Source of funding:</i> UPA Health Foundation, National Health and Medical Research Council of Australia, Novartis Oncology Australia, the L.E.W. Carty Trust, the Jack and Robert Smorgon Families Foundation, Connie and Craig Kimberley and Roy Morgan Research</p> <p>Level of evidence 4</p>
<p>AUTHOR: Córdoba et al.</p> <p>YEAR: 2012</p> <p>JOURNAL: The Breast [177]</p>	<p>Retrospective cohort study from a single hospital</p> <p>A total of n=115 women diagnosed with BC (1995-2002) were included</p> <p>Median age at diagnosis: Pregnancy group: 31.5yrs Non-pregnancy group: 22</p>	<p>Comparing women, who got pregnant after BC and those who did not get pregnant</p>	<p>Survival analysis</p> <p>Mean follow-up: 6 yrs</p>	<p>Pregnancy group: n=18 women</p> <p>Non-pregnancy group: n=97</p> <p>Median time from breast cancer diagnosis to the pregnancy was 44.5 months (range 10-84 months)</p> <p>At 5 years of follow up: 100% in pregnant group and 80% in non-pregnant group were alive, and 94% (pregnant) and 64%</p>	<p>No assisted reproduction methods were used</p> <p>Small sample size</p> <p>Many censored events in Kaplan-Meier curve; no discussion of the reasons of censoring</p> <p>No information if included women had a wish for a child</p> <p><i>Source of funding:</i> none</p> <p>Level of evidence 4</p>

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
	<p>Inclusion criteria: primary BC, <36 years at diagnosis, diagnosed during 1995.2005</p> <p>Exclusion criteria: ductal carcinoma in situ, primary breast lymphoma, and tumours with sarcomatous differentiation</p>			(non-pregnant) were disease-free ($p<0.01$)	
<p>AUTHOR: Gorman et al.</p> <p>YEAR: 2010</p> <p>JOURNAL: Psycho-Oncology</p> <p>[178]</p>	<p>Multi-site, matched cohort study</p> <p>A total of n=81 women were included</p> <p>Age at study entry: 33.9 yrs (pregnancy group), 24.4 (non-pregnancy group)</p> <p>Inclusion criteria: BC diagnosis between 2000-2009, no child since their breast cancer diagnosis, potential to become pregnant at the time of study entry, completed at least one survey evaluating physical and mental health, e 40 or younger at diagnosis</p> <p>Exclusion criteria:</p>	<p>Comparing women, who got pregnant after BC and those who did not get pregnant</p>	<p>Physical health summary score (PHSS) and mental health summary score (MHSS)</p> <p>Mean-follow: 7.3 yrs</p>	<p>Pregnant group: n=27 Non-pregnant group: n=54</p> <p><u>Descriptive analyses N (%)</u>:</p> <p>Any recurrence: Pregnant group: 8 (29.6) Non-pregnant group: 15 (27.8) $P^*=0.86$</p> <p>Survival: Pregnant group: 24 (88.9) Non-pregnant group: 47 (87%) $P^*=0.80$</p> <p>*Conditional logistic regression, adjusted for matching (<i>no β shown</i>)</p>	<p>Subpopulation from the WHEL study</p> <p>Matched for cancer stage, age at diagnosis (within 4 years)</p> <p>Small sample size</p> <p>No information if women wanted to get pregnant</p> <p>No information if women underwent assisted reproduction</p> <p>Source of funding: NCI grants</p> <p>Level of evidence 4</p>

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
	age at menopause is less than/equal to age at diagnosis, post-menopausal at baseline, hysterectomy at baseline, bilateral oophorectomy at baseline				
AUTHOR: Kranick et al. YEAR: 2010 JOURNAL: The Breast Journal [179]	<p>Cohort study from the Kaiser Permanente of Northern California (KPNC) database</p> <p>A total of n=451 women were included</p> <p>Mean age at diagnosis: 32.0 yrs (pregnancy group), 34.1 yrs (non-pregnancy group)</p> <p>Inclusion criteria: women diagnosed with BC at age 45 or younger between 1968 and 1995 who were treated similarly within standard clinical protocols</p> <p>Exclusion criteria: women who were pregnant at time of diagnosis, lacking date of detection (of recurrence), metastatic</p>	Comparing women, who got pregnant after BC and those who did not get pregnant	<p>Recurrence, survival</p> <p>Median follow-up: 12.7 yrs (pregnancy group) and 11.4 yrs (non-pregnancy group)</p>	<p>Recurrence: Unadjusted model: HR= 1.1 (95% CI 0.7-1.7) *Full model: HR=1.2 (95% CI 0.8-2.0)</p> <p>Survival: Unadjusted model: HR= 0.8 (95% CI 0.4-1.3) *Full model: HR=1.0 (0.6-1.9)</p> <p>*adjusted for: age at diagnosis, chemotherapy and radiation therapy</p>	<p>Small sample size</p> <p>Matched for stage of disease at diagnosis, age at diagnosis (+/- 5 years), months of survival from date of diagnosis to last menstrual period prior to conception from date of diagnosis and disease status at time of conception of subsequent pregnancy (recurrence, no recurrence)</p> <p>Post-diagnosis pregnancy survived at least as long as the interval from diagnosis to estimated date of conception of their matched case</p> <p>Not controlled for hormonal tumour markers</p> <p>Women were diagnosed with BC under the age of 46 years between 1968 and 1995</p>

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
	disease developed prior to conception				<p><i>Source of funding:</i> U.S. Army Medical Research and Materiel Command</p> <p>Level of evidence 4</p>
<p>AUTHOR: Kroman et al.</p> <p>YEAR: 2008</p> <p>JOURNAL: Acta Oncologica</p> <p>[180]</p>	<p>Nation-wide cohort study</p> <p>N=10,236 women with breast cancer</p> <p>Mean/median age: n. a.</p> <p>Inclusion criteria: resected unilateral invasive carcinoma of the breast and no signs of distant metastasis as determined by routine examination, diagnosed before June 1st 2005</p> <p>Exclusion criteria: pregnancy at the time of diagnosis (childbirth less than 10 months after BC diagnosis, or abortion with a gestational age indicating that)</p>	Pregnancy subsequent to breast cancer treatment	<p>Survival analysis</p> <p>Follow-up: 10 years</p>	<p><u>No pregnancy: n=9,865</u></p> <p><u>Median time between BC diagnosis and pregnancy:</u></p> <p><u>Full-term pregnancy (n=236):</u> 390 months (10-228 mo)</p> <p><u>Spontaneous abortion (n=36):</u> 26 months (5-204 mo)</p> <p><u>Induced abortion (n=193):</u> 23 months (3-200 mo)</p> <p><u>Relative Risk* of dying:</u></p> <p>Full-term pregnancy: RR=0.73 (95% CI 0.54-0.99)</p> <p>Induced abortion: RR=0.84 (95% CI 0.64-1.11)</p> <p>Spontaneous abortion: RR=0.35 (95% CI 0.15-0.85)</p> <p>*adjusted for age at diagnosis, tumour size, nodal status, histologic type and grading, year of treatment, protocol</p>	<p>No information if women wanted to get pregnant/want to have another child</p> <p>Big sample size</p> <p>Long follow-up period</p> <p>No information about breast feeding</p> <p>Wide 95% CI</p> <p>No information if assisted reproduction was used to get pregnant</p> <p>Population-based study</p> <p><i>Source of funding:</i> n. a.</p> <p>Due to methodological constraints (e.g. no information on child wish) we propose to downgrade the level of evidence from 1b to 2a</p>

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding									
				allocation, and time since last previous childbirth <i>Subgroup analysis of women with low-risk BC not receiving adjuvant systemic treatment (n=2,091): RR=0.56 (95% CI 0.29-1.11)</i> Adding relapse to the multivariate analysis did not change results (<i>no data shown</i>)										
AUTHOR: Kalousidou et al. YEAR: 2015 JOURNAL: Z Geburtsh Neonatol [181]	Retrospective cohort study (IMS Disease Analyzer database) N=179 women were included (n=65 from 2000-2002, and n=114 from 2010-2012) Mean age: 33.8 yrs (2000-2002) 34.2 yrs (2010-2012) Inclusion criteria: women between 20-45 yrs with a BC diagnosis, subsequent pregnancy	Women who got pregnant after primary BC	Time from diagnosed BC to diagnosed pregnancy	<i>Interval from BC diagnosis to pregnancy:</i> 2000-2002: 896 days (SD: 690) 2010-2012: 552 days (SD: 696) (p<0.01) Duration from BC diagnosis to pregnancy: <table border="1"> <tr> <td></td> <td>2000-2002</td> <td>2010-2012</td> </tr> <tr> <td><2 yrs</td> <td>52.2%</td> <td>72.7%</td> </tr> <tr> <td>2-<3 yrs</td> <td>13%</td> <td>7.6%</td> </tr> </table>		2000-2002	2010-2012	<2 yrs	52.2%	72.7%	2-<3 yrs	13%	7.6%	Women from two intervals (2000-2002, 2010-2012) were analysed No information on miscarriage, abortion No information if women used assisted reproduction to get pregnant No information on tumour stage, therapy, BRCA <i>Source of funding: n.a.</i> Level of evidence 4
	2000-2002	2010-2012												
<2 yrs	52.2%	72.7%												
2-<3 yrs	13%	7.6%												

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
				3- <4yrs	8.7% 8.0%
				4- <5yrs	4.4% 5.2%
				>=5yrs	21.7% 6.4%

Tabelle 45: Evidenztabelle zum Thema Mammakarzinom der älteren Patientin

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
AUTHOR: Becker et al. YEAR: 2012 JOURNAL: Journal of the American Geriatrics Society [182]	Systematic review of 11 RCTs A total of n=37,819 postmenopausal women with early BC were included Mean age range: 59.9-65 yrs Inclusion criteria: RCT, postmenopausal women with early invasive unilateral BC, adjuvant treatment with AI, in case of multiple treatment arm studies only single-therapy arm was eligible, English publications Exclusion criteria: prior treatment with aromatase inhibitors 11 trials included in meta-analysis Bone turnover markers/bone mineral density: 669 patients Fracture rates: 23,683 patients	Aromatase inhibitors (AI) exemestane compared to tamoxifen (Primary) AI compared to tamoxifen after a 4-yr of tamoxifen only treatment (sequential) AI compared to placebo after 5 years of tamoxifen only treatment (extended)	Changes in Bone turnover markers, bone mineral density (BMD), Fracture rates Follow-up range: 24 and 100 months	Aromatase inhibitors are associated with significantly increased bone turnover markers in subgroups (of n=4 studies)(no data shown) Significant lower bone mineral density (irrespective of type of aromatase inhibitor or sequence) Fracture rates (of AI vs tamoxifen/placebo): Primary (n=2 trials): ATAC: 11 vs 7.7 (p<0.01) BIG 1-98: 9.3 vs 6.5 (p=0.02) Sequential (n=5 trials): 2 trials showed higher chance of fracture in AI group: ABCSCG: 2 vs 1 (p=0.01); IES: 7 vs 4.9 (p=0.003) 2 trials showed no difference (2.2 vs 2.2 (p=0.97), 0.9 vs 0.9 (p=0.99)) or a less chance of fractures in the AI group (1.4 vs 2.6 (p=0.29), but those	Limited data on bone health and risk factors for fractures at study baseline Bone health was no primary outcome in RCTs No information on calcium or vitamin D intake of the main trials Bone turnover marker and BMD results based on subgroup analyses In the ATAC study osteoporosis or osteopenia was at participants' discretion to report Fracture data were not uniformly collected in most studies Lacking data on BL risk for fracture and non-bone-related predictors of fracture (falling or other health conditions, medications) <i>Source of funding:</i> (Government of Ontario) Level of evidence 1b

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
				results remained not significant Extended: Goss: 5.3 vs 4.6 (p=0.25) Mamounas: 3.5 vs 2.5 (p=0.33)	
AUTHOR: Brollo et al. YEAR: 2013 JOURNAL: Cancer Treatment Reviews [183]	Systematic review and meta-analysis of 5 RCTs A total of n=1,084 HER2-positive women older than 60 yrs were included Mean/median age: n.a. Inclusion criteria: English language, published studies, RCTs, original articles, intention-to-treat principle Exclusion criteria: abstracts, letters, reviews, meta-analyses	Adjuvant trastuzumab + chemotherapy compared to chemotherapy only	disease free survival Proportion of cardiac events Follow-up range 1 to 3.75 years	DFS (2 trials with n=1,084 patients): HR= 0.53 (95% CI 0.36-0.77) no significant heterogeneity p=0.17 Cardiac events (3 trial with n=612 patients and 31 events): HR=5.12 (95% CI 3.59-7.10); no significant heterogeneity p=0.36	Short follow up time Different definitions of cardiac events, treatment regimes, eligibility criteria between studies Subgroup analysis limited to patients older than 60 years Results on cardiac events only for hypotheses generating due to comparison with patients <60 years in control group Only intention-to-treat analyses were included <i>Source of funding: n. a.</i> Due to above mentioned limitations (short follow-up, subgroup analysis) the level of evidence is downgraded from 1a to 1b
AUTHOR: Morgan et al.	Cochrane Review and meta-analysis of 7 RCTs	Surgery (with or without endocrine therapy)	Primary outcomes: Overall survival,	<u>Surgery versus primary endocrine therapy:</u>	Evidence of single studies was graded with level 3 of the Harbour and Miller system

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
YEAR: 2014 JOURNAL: Cochrane Database of Systematic Reviews [184]	A total of n=1,081 women with operable BC aged 70 years were included Mean/median age: n.a. Inclusion criteria: RCT, women aged >=70 years, clinically-defines operable primary BC (T1-T3, T4b), minor skin involvement, N0-1, mobile lymph nodes	compared to primary endocrine therapy	Progression-free survival Secondary outcomes: adverse effects, local disease control, distant metastasis-free interval, Quality of Life Follow-up range: 0-28 years	<u>OS (3 trials, 495 women):</u> HR= 0.98 (95% CI 0.81-1.20); no heterogeneity I ² =25%, p=0.26 <u>PFS (EORTC trial, 164 women):</u> HR= 0.55 (95% CI=0.39-0.77) <u>Adverse effects (insufficient data):</u> In one trial (St Georges) no participant discontinued, 10 participants had side effects (hot flushes, skin rash, vaginal discharge, indigestion, breast pain, sleepiness) <u>Local disease control (3 trials, no analysis due to considerable risk of bias)</u> <u>Distant metastasis-free survival (2 trials, no meta-analysed data due to heterogeneity and competing risks)</u> <u>QoL (no trial reported data on QoL)</u> <u>Surgery plus endocrine therapy versus primary endocrine therapy</u>	Different doses of tamoxifen between trials (20mg/d, 40mg/d) Age-related subgroup meta-analysis was not possible on basis of published data Results from a small number of individually underpowered studies Interval validity was in some cases affected by competing risks and heterogeneity Due to above mentioned methodological constraints we propose to downgrade the level of evidence from 1a to 1b

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
				<p><u>OS (3 trials, 1,076 women):</u> HR=0.86 (95% CI 0.73-1.00); no heterogeneity I²=3%, p=0.36</p> <p>Subgroup analyses: <u>OS by oestrogen receptor status (limited data):</u> Nottingham 2 trial all patients with positive status: HR= 0.80 (95% CI 0.28-2.32) CRC and GRETA trials with unknown status: HR= 0.86 (95% CI 0.73-1.00); no heterogeneity I²=50.9%, p=0.15</p> <p><u>PFS (GRETA trial, 474 women):</u> HR=0.65 (95% CI 0.53-0.81)</p> <p><u>Adverse effects (insufficient data):</u> CRC trial reported that women had to drop out due to endocrine therapy-related adverse effects</p> <p><u>Local disease control (2 trials, 929 women):</u> HR=0.28 (95% CI 0.23-0.35), heterogeneity I²=66%, p=0.09</p>	

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
				<p><u>Distant metastasis-free survival (no data due to unreliable data)</u></p> <p><u>QoL (CRC trial):</u> More psychosocial morbidity (p=0.03) in surgery group, but no differences between groups at 2 years</p>	
<p>AUTHOR: van de Water et al.</p> <p>YEAR: 2014</p> <p>JOURNAL: Annals of Surgical Oncology [185]</p>	<p>Systematic Review and meta-analysis of 5 RCT</p> <p>Median age: 65 yrs</p> <p>A total of n=3,190 patients was included in the analysis</p> <p>Inclusion criteria : primary research article, addressing outcomes of breast-conserving surgery with or without radiotherapy in early stage breast cancer, RCT</p> <p>Exclusion criteria: review, meta-analysis, not in English published</p>	<p>Patients who received radiotherapy after surgery compared to those who did not</p>	<p>Primary outcome (in most studies) Loco-regional recurrence</p> <p>Secondary outcome (in most studies): distant recurrence/distant disease-free survival, overall survival</p> <p>Follow-up range: 4.5-13.7</p>	<p>Loco-regional recurrence (all trials): OR=0.36 (95% CI 0.25-0.50); no heterogeneity I²=44%, p=0.130</p> <p>Distant recurrence (all trials): OR=0.96 (95% CI 0.68-1.36); no heterogeneity I²=23%, p=0.266</p> <p>Overall survival (all trials): OR=0.92 (95% CI 0.74-1.15);no heterogeneity I²=7.7%, p=0.363</p> <p>Sensitivity analyses: Non-postmenopausal women from one trial (Fyles et al.) were excluded; no change in results (data not shown)</p>	<p>Older patients were defined as post-menopausal women</p> <p>Data were obtained from intention-to-treat analyses</p> <p>No substantial heterogeneity between trials</p> <p>39% of the patients included were 70 years or older</p> <p>Studies included patients with favourable tumour characteristics (majority had T1 tumours without nodal involvement, positive hormone receptor status)</p> <p>All patients received adjuvant systemic therapy (majority received tamoxifen, 1 trial gave chemotherapy or tamoxifen depending on hormone receptor status)</p>

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
				<p>Excluding results from two trials (Hughes et al., Ford et al.) due to twice as long follow-up compared to other studies. A former publication with a 5-year follow-up of Hughes et al. was included instead. No change in results (data not shown)</p> <p>Absolute risk: <u>LR (after 5-years):</u> Received RT: 2.2% (33 of 1,490, 95% CI 1.6-3.1) compared to No-RT group: 6.5% (97 of 1,495, 95% CI 5.3-7.9) Absolute Risk difference: 4.3 (95% CI 2.9-5.7); NNT=24 (to prevent 1 loco-regional recurrence in 5-years)</p> <p><u>DM (after 5-years):</u> Received RT: 2.7% (40 of 1,490, 95 % CI 1.9-3.5) compared to <i>No-RT group</i>: 2.3 % (35 of 1,495, 95 % CI 1.6-3.1)</p> <p><u>OS:</u> In both groups: 7.7% (115 of 1,490, 95 % CI</p>	<p><i>Source of funding:</i> Dutch Cancer Society</p> <p>Level of evidence 1a</p>

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
				6.4-9.1; 115 of 1,495, 95 % CI 6.3-9.0)	

13.5. Recherchestrategien und Ergebnisse der Recherchen

13.5.1. Kapitel 3.3 Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs

Recherchestrategie

Tabelle 46: Recherchestrategie der SF 3.3-1 in MEDLINE (via Ovid) (8. Juli 2016)

#	Searches
1	*Genetic Testing/
2	counseling/ or *genetic counseling/
3	Genetic services/
4	risk assessment/
5	Heterozygote/
6	*genetic disease, inborn/
7	BRCA1 protein/
8	BRCA2 protein/
9	(BRCA1 or BRCA2 or ATM or CDH1 or CHEK2 or NBN or PALB2 or FANCN or PTEN or RAD51C or FANCO or RAD51D or TP53 or MLH1 or MSH2 or MSH6 or PMS2 or ((famil* history or carrier probability) adj6 breast cancer)).ti,ab,kw.
10	*Neoplasm Proteins/ge [Genetics]
11	*Breast Neoplasms/ge, pc [Genetics, Prevention & Control]
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 10 or 11
13	9 and 12
14	breast neoplasms/ or carcinoma, ductal, breast/ or "hereditary breast and ovarian cancer syndrome"/ or Breast Neoplasms, Male/
15	breast/ or mammary glands, human/ or nipples/ or Breast Diseases/
16	Neoplasms/ or Adenocarcinoma/ or Carcinoma/
17	15 and 16
18	(brca or (breast adj4 (adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or metasta* or neoplasm* or tumo?r or HER2 or PgR or ER)).ti,ab,kw.
19	14 or 17 or 18
20	13 and 19
21	*ultrasonography, mammary/
22	ultrasonography/
23	mammography/
24	Palpation/
25	"Early Detection of Cancer"/
26	diagnostic imaging/ or MAGNETIC RESONANCE IMAGING/
27	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26
28	Randomized Controlled Trials as Topic/
29	randomized controlled trial/
30	Random Allocation/

31	Single Blind Method/
32	clinical trial/
33	clinical trial, phase i.pt.
34	clinical trial, phase ii.pt.
35	clinical trial, phase iii.pt.
36	clinical trial, phase iv.pt.
37	controlled clinical trial.pt.
38	randomized controlled trial.pt.
39	multicenter study.pt.
40	clinical trial.pt.
41	exp Clinical Trials as topic/
42	Double Blind Method/
43	28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42
44	(clinical adj trial\$.tw.
45	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
46	PLACEBOS/
47	placebo\$.tw.
48	randomly allocated.tw.
49	(allocated adj2 random\$.tw.
50	44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49
51	43 or 50
52	case report.tw.
53	letter/
54	historical article/
55	52 or 53 or 54
56	51 not 55
57	Epidemiologic studies/
58	exp case control studies/
59	exp cohort studies/
60	Case control.tw.
61	(cohort adj (study or studies)).tw.
62	Cohort analy\$.tw.
63	(Follow up adj (study or studies)).tw.
64	(observational adj (study or studies)).tw.
65	Longitudinal.tw.
66	Retrospective.tw.
67	Cross sectional.tw.
68	Cross-sectional studies/
69	57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68
70	Meta-Analysis as Topic/
71	meta analy\$.tw.

72	metaanaly\$.tw.
73	Meta-Analysis/
74	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.
75	exp Review Literature as Topic/
76	or/70-75
77	cochrane.ab.
78	embase.ab.
79	(psychlit or psyclit).ab.
80	(psychinfo or psycinfo).ab.
81	(cinahl or cinhal).ab.
82	science citation index.ab.
83	bids.ab.
84	cancerlit.ab.
85	or/77-84
86	reference list\$.ab.
87	bibliograph\$.ab.
88	hand-search\$.ab.
89	relevant journals.ab.
90	manual search\$.ab.
91	or/86-90
92	selection criteria.ab.
93	data extraction.ab.
94	92 or 93
95	Review/
96	94 and 95
97	Comment/
98	Letter/
99	Editorial/
100	animal/
101	human/
102	100 not (100 and 101)
103	or/97-99,102
104	76 or 85 or 91 or 96
105	104 not 103
106	20 and 27
107	limit 106 to yr="2007 -Current"
108	limit 107 to english
109	limit 107 to german
110	108 or 109
111	56 and 110
112	69 and 110

113	105 and 110
114	111 or 112 or 113

Anzahl der Treffer: n=119

Die Suche in MEDLINE (via Ovid) In-Process & Other Non-Indexed Citations Datenbank ergab n=0 Treffer. Die Recherchestrategie wurde für die Datenbanken CDSR und CENTRAL der Cochrane Library und für die Suche nach DARE Reviews via PubMed Health entsprechend modifiziert. Die Suche in der Cochrane Library ergab n=6 und in Pubmed Health n=5 Treffer

Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 47: Ein- und Ausschlusskriterien für die Volltextdurchsicht (SF 3.3-1)

Einschlussgründe	
E1: Zielgruppe	Wie PICO
E2: Publikationstyp	Systematische Übersichtsarbeiten, RCT, Observational Studies
E3: Suchzeitraum	2007 - Aktuell
E4: Sprachen	Deutsch und Englisch
E5: Intervention	Wie PICO
E6: Kontrolle(n)	Wie PICO
Ausschlussgründe	
A1	andere Zielgruppe/Thema (Erkrankung bzw. Patientenpopulation)
A2	Andere Intervention (nicht PICO)
A3	Andere Kontrolle (nicht PICO)
A4	Anderes Outcome (nicht PICO)
A5	Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.) (nicht PICO)
A6	Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

Ergebnis der Recherche

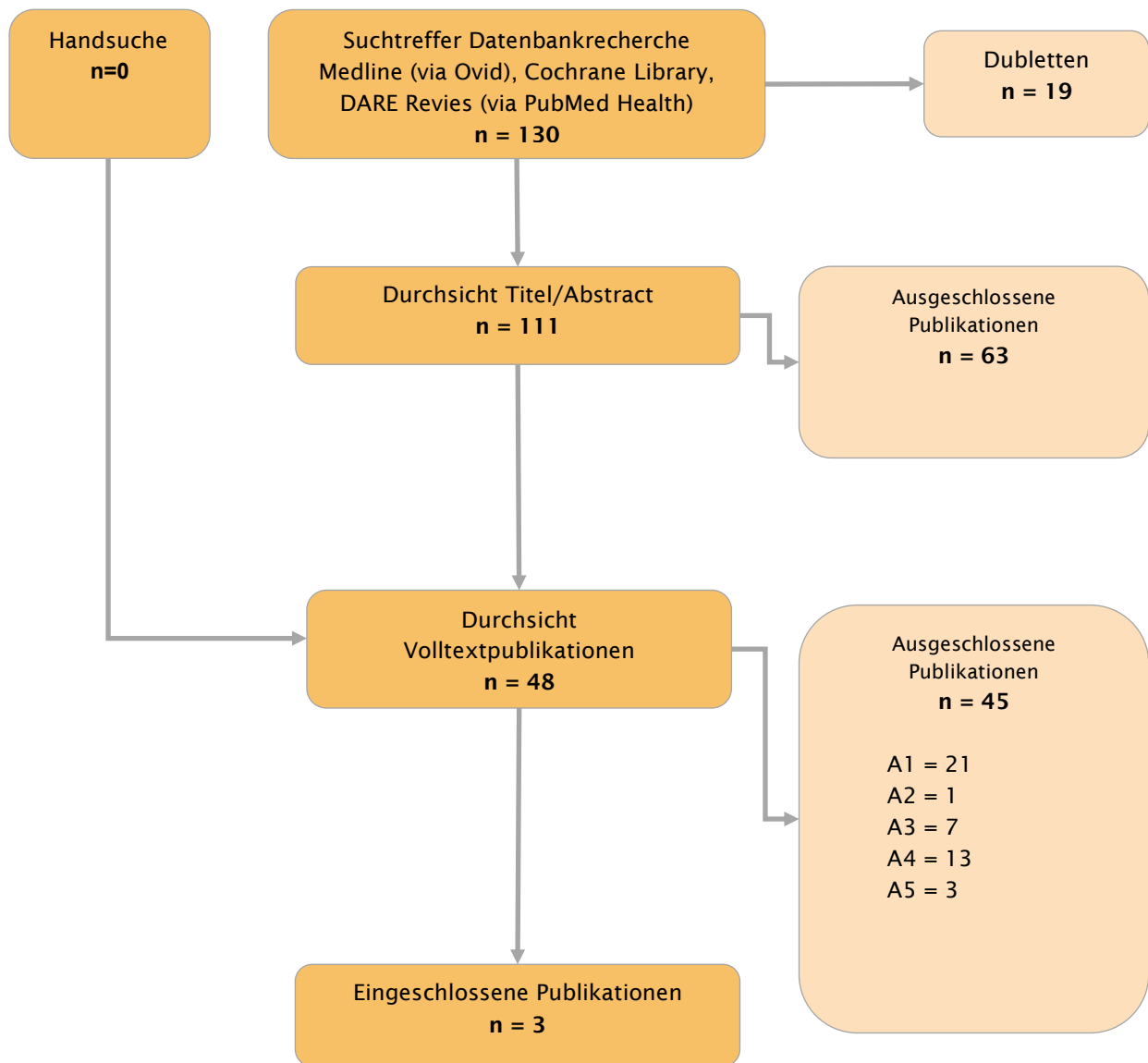


Abbildung 3: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Recherche SF 3.3-1 (Flussdiagramm)

Eingeschlossene Publikationen

D. G. Evans, F. Lennard, L. J. Pointon, S. J. Ramus, S. A. Gayther, N. Sodha, G. E. Kwan-Lim, M. O. Leach, R. Warren, D. Thompson, D. F. Easton, R. Eeles and U. K. S. o. M. S. f. B. C. i. W. a. H. Risk, 2009: 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

I. M. Obdeijn, G. A. Winter-Warnars, R. M. Mann, M. J. Hooning, M. G. Hunink and M. M. Tilanus-Linthorst, 2014: Should we screen BRCA1 mutation carriers only with MRI? A multicenter study

S. Saadatmand, I. M. Obdeijn, E. J. Rutgers, J. C. Oosterwijk, R. A. Tollenaar, G. H. Woldringh, E. Bergers, C. Verhoef, E. A. Heijnsdijk, M. J. Hooning, H. J. de Koning and M. M. Tilanus-Linthorst, 2015: Survival benefit in women with BRCA1 mutation or familial risk in the MRI screening study (MRISC)

Ausgeschlossene Publikationen**Ausschlussgrund A1: Anderes Thema (nicht Fragestellung)**

F. J. Gilbert, R. M. Warren, G. Kwan-Lim, D. J. Thompson, R. A. Eeles, D. G. Evans, M. O. Leach and G. United Kingdom Magnetic Resonance Imaging in Breast Screening Study, 2009: Cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers and in women at high risk for breast cancer: MR imaging and mammographic features

C. E. Guerra, M. Sherman and K. Armstrong, 2009: Diffusion of breast cancer risk assessment in primary care

G. Haber, N. U. Ahmed and V. Pekovic, 2012: Family history of cancer and its association with breast cancer risk perception and repeat mammography

G. W. Hooker, K. G. Leventhal, T. DeMarco, B. N. Peshkin, C. Finch, E. Wahl, J. R. Joines, K. Brown, H. Valdimarsdottir and M. D. Schwartz, 2011: Longitudinal changes in patient distress following interactive decision aid use among BRCA1/2 carriers: a randomized trial

R. Manchanda, K. Loggenberg, S. Sanderson, M. Burnell, J. Wardle, S. Gessler, L. Side, N. Balogun, R. Desai, A. Kumar, H. Dorkins, Y. Wallis, C. Chapman, R. Taylor, C. Jacobs, I. Tomlinson, A. McGuire, U. Beller, U. Menon and I. Jacobs, 2015: Population testing for cancer predisposing BRCA1/BRCA2 mutations in the Ashkenazi-Jewish community: a randomized controlled trial

L. J. Martin, O. Melnichouk, H. Guo, A. M. Chiarelli, T. G. Hislop, M. J. Yaffe, S. Minkin, J. L. Hopper and N. F. Boyd, 2010: Family history, mammographic density, and risk of breast cancer

A. Pijpe, N. Andrieu, D. F. Easton, A. Kesminiene, E. Cardis, C. Nogues, M. Gauthier-Villars, C. Lasset, J. P. Fricker, S. Peock, D. Frost, D. G. Evans, R. A. Eeles, J. Paterson, P. Manders, C. J. van Asperen, M. G. Ausems, H. Meijers-Heijboer, I. Thierry, 2012: Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK)

S. Saadatmand, M. M. Tilanus-Linthorst, E. J. Rutgers, N. Hoogerbrugge, J. C. Oosterwijk, R. A. Tollenaar, M. Hooning, C. E. Loo, I. M. Obdeijn, E. A. Heijnsdijk and H. J. de Koning, 2013: Cost-effectiveness of screening women with familial risk for breast cancer with magnetic resonance imaging

S. Saadatmand, J. R. Vos, M. J. Hooning, J. C. Oosterwijk, L. B. Koppert, G. H. de Bock, M. G. Ausems, C. J. van Asperen, C. M. Aalfs, E. B. Gomez Garcia, H. Meijers-Heijboer, N. Hoogerbrugge, M. Piek, C. Seynaeve, C. Verhoef, M. Rookus, M. M. Tilanus-Lin, 2014: Relevance and efficacy of breast cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers above 60 years: a national cohort study Obdeijn et al., 2014: Should we screen BRCA1 mutation carriers only with MRI? A multicenter study

F. Sardanelli, F. Podo, G. D'Agnolo, A. Verdecchia, M. Santaquilani, R. Musumeci, G. Trecate, S. Manoukian, S. Morassut, C. de Giacomi, M. Federico, L. Cortesi, S. Corcione, S. Cirillo, V. Marra, T. High Breast Cancer Risk Italian, A. Cilotti, C. Di Maggi, 2007: Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT study): interim results
N. K. Stout, L. Nekhlyudov, L. Li, E. S. Malin, D. Ross-Degnan, D. S. Buist, M. A. Rosenberg, M. Alfisher and S. W. Fletcher, 2014: Rapid increase in breast magnetic resonance imaging use: trends from 2000 to 2011
P. Subramanian, N. O. Oranye, A. M. Masri, N. A. Taib and N. Ahmad, 2013: Breast cancer knowledge and screening behaviour among women with a positive family history: a cross sectional study
K. A. Tracy, J. M. Quillin, D. B. Wilson, J. Borzelleca, R. M. Jones, D. McClish, D. Bowen and J. Bodurtha, 2008: The impact of family history of breast cancer and cancer death on women's mammography practices and beliefs
G. Trecate, S. Manoukian, L. Suman, D. Vergnaghi, M. Marchesini, R. Agresti, C. Ferraris, B. Peissel, D. Scaramuzza and S. Bergonzi, 2010: Is there a specific magnetic resonance phenotype characteristic of hereditary breast cancer?
J. Veltman, R. Mann, T. Kok, I. M. Obdeijn, N. Hoogerbrugge, J. G. Blickman and C. Boetes, 2008: Breast tumor characteristics of BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers on MRI
B. Wilson, N. Qureshi, J. Little, P. Santaguida, J. Carroll, J. Allanson, H. Keshavarz and P. Raina, 2009: Clinical utility of cancer family history collection in primary care
J. Yu, A. Park, E. Morris, L. Liberman, P. I. Borgen and T. A. King, 2008: MRI screening in a clinic population with a family history of breast cancer
H. L. Baltzer, O. Alonzo-Proulx, J. G. Mainprize, M. J. Yaffe, K. A. Metcalfe, S. A. Narod, E. Warner and J. L. Semple, 2014: MRI volumetric analysis of breast fibroglandular tissue to assess risk of the spared nipple in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers
A. J. Stolier and E. A. Levine, 2013: Reducing the risk of nipple necrosis: technical observations in 340 nipple-sparing mastectomies
A. Mislowsky, S. Domchek, C. Stroede, M. R. Bergey, S. S. Sonnad, L. Wu and J. Tchou, 2011: Breast cancer surgery trend changes since the introduction of BRCA1/2 mutation screening: a retrospective cohort analysis of 158 mutation carriers treated at a single institution
R. Manchanda, M. Burnell, A. Abdelraheim, M. Johnson, A. Sharma, E. Benjamin, C. Brunell, E. Saridogan, S. Gessler, D. Oram, L. Side, A. N. Rosenthal, I. Jacobs and U. Menon, 2012: Factors influencing uptake and timing of risk reducing salpingo-oophorectomy in women at risk of familial ovarian cancer: a competing risk time to event analysis

Ausschlussgrund A2: Andere Intervention (nicht PICO)

M. D. Schwartz, C. Isaacs, K. D. Graves, E. Poggi, B. N. Peshkin, C. Gell, C. Finch, S. Kelly, K. L. Taylor and L. Perley, 2012: Long-term outcomes of BRCA1/BRCA2 testing: risk reduction and surveillance

Ausschlussgrund A3: Andere Kontrolle (nicht PICO)

K. Bosse, M. Graeser, A. Gosmann, M. Hackenbroch, R. K. Schmutzler and K. Rhiem, 2014: Supplemental screening ultrasound increases cancer detection yield in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers
E. Couto, E. Banks, G. Reeves, K. Pirie and V. Beral, 2008: Family history and breast cancer tumour characteristics in screened women
D. G. Evans, N. Kesavan, Y. Lim, S. Gadde, E. Hurley, N. J. Massat, A. J. Maxwell, S. Ingham, R. Eeles, M. O. Leach, M. Group, A. Howell and S. W. Duffy, 2014: MRI breast screening in high-risk women: cancer detection and survival analysis.[Erratum appears in Breast Cancer Res Treat. 2014 Oct;147(3):689 Note: Gareth, Evans D [corrected to Evans, D Gareth]; Nisha, Kesavan [corrected to Kesavan, Nisha]; Yit, Lim [corrected to Lim, Yit]; Soujanya, Gadde [corrected to Gadde, Soujanya]; Emma, Hurley [corrected to Hurley, Emma]; Sarah, Ingham [corrected to Ingham, Sarah]; Risalind, Eeles [corrected to Eeles, Rosalind]; Anthony, Howell [corrected to Howell, Anthony]; Stephen, Duffy [corrected to Duffy, Stephen W]]
C. Foster, M. Watson, R. Eeles, D. Eccles, S. Ashley, R. Davidson, J. Mackay, P. J. Morrison, P. Hopwood, D. G. Evans and C. Psychosocial Study, 2007: Predictive genetic testing for BRCA1/2 in a UK clinical cohort: three-year follow-up
G. L. Gierach, H. Li, J. T. Loud, M. H. Greene, C. K. Chow, L. Lan, S. A. Prindiville, J. Eng-Wong, P. W. Soballe, C. Giambartolomei, P. L. Mai, C. E. Galbo, K. Nichols, K. A. Calzone, O. I. Olopade, M. H. Gail and M. L. Giger, 2014: Relationships between computer-extracted mammographic texture pattern features and BRCA1/2 mutation status: a cross-sectional study
A. J. Rijnsburger, I. M. Obdeijn, R. Kaas, M. M. Tilanus-Linthorst, C. Boetes, C. E. Loo, M. N. Wasser, E. Bergers, T. Kok, S. H. Muller, H. Peterse, R. A. Tollenaar, N. Hoogerbrugge, S. Meijer, C. C. Bartels, C. Seynaeve, M. J. Hooning, M. Kriege, P. I., 2010: BRCA1-associated breast cancers present differently from BRCA2-associated and familial cases: long-term follow-up of the Dutch MRISC Screening Study
P. Shah, M. Rosen, J. Stopfer, J. Siegfried, R. Kaltman, B. Mason, K. Armstrong, K. L. Nathanson, M. Schnall and S. M. Domchek, 2009: Prospective study of breast MRI in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: effect of mutation status on cancer incidence

Ausschlussgrund A4: Anderes Outcome (nicht PICO)

L. Brannon Traxler, M. L. Martin, A. S. Kerber, C. A. Bellcross, B. E. Crane, V. Green, R. Matthews, N. M. Paris and S. G. Gabram, 2014: Implementing a screening tool for identifying patients at risk for hereditary breast and ovarian cancer: a statewide initiative
M. Dorval, C. Noguez, P. Berthet, J. Chiquette, M. Gauthier-Villars, C. Lasset, C. Picard, M. Plante, I. BRCA5, G. Cohort, J. Simard and C. Julian-Reynier, 2011: Breast and ovarian cancer screening of non-carriers from BRCA1/2 mutation-positive families: 2-year follow-up of cohorts from France and Quebec
S. W. Duffy, J. Mackay, S. Thomas, E. Anderson, T. H. Chen, I. Ellis, G. Evans, H. Fielder, R. Fox, G. Gui, D. Macmillan, S. Moss, C. Rogers, M. Sibbering, M. Wallis, R. Warren, E. Watson, D. Whynes, P. Allgood and J. Caunt, 2013: Evaluation of mammographic surveillance services in women aged 40-49 years with a moderate family history of breast cancer: a single-arm cohort study
I. E. Fakkert, L. Jansen, K. Meijer, T. Kok, J. C. Oosterwijk, M. J. Mourits and G. H. de Bock, 2011: Breast cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers after risk reducing salpingo-oophorectomy

V. Giannakeas, J. Lubinski, J. Gronwald, P. Moller, S. Armel, H. T. Lynch, W. D. Foulkes, C. Kim-Sing, C. Singer, S. L. Neuhausen, E. Friedman, N. Tung, L. Senter, P. Sun and S. A. Narod, 2014: Mammography screening and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective study
E. J. Granader, B. Dwamena and R. C. Carlos, 2008: MRI and mammography surveillance of women at increased risk for breast cancer: recommendations using an evidence-based approach
J. T. Heshka, C. Palleschi, H. Howley, B. Wilson and P. S. Wells, 2008: A systematic review of perceived risks, psychological and behavioral impacts of genetic testing
C. Julian-Reynier, J. Mancini, E. Mouret-Fourme, M. Gauthier-Villars, V. Bonadona, P. Berthet, J. P. Fricker, O. Caron, E. Luporsi and C. Nogues, 2011: Cancer risk management strategies and perceptions of unaffected women 5 years after predictive genetic testing for BRCA1/2 mutations
J. K. Kam, P. Naidu, A. K. Rose and G. B. Mann, 2013: Five-year analysis of magnetic resonance imaging as a screening tool in women at hereditary risk of breast cancer
S. J. Lord, W. Lei, P. Craft, J. N. Cawson, I. Morris, S. Walleser, A. Griffiths, S. Parker and N. Houssami, 2007: A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer
X. A. Phi, N. Houssami, I. M. Obdeijn, E. Warner, F. Sardanelli, M. O. Leach, C. C. Riedl, I. Trop, M. M. Tilanus-Linthorst, R. Mandel, F. Santoro, G. Kwan-Lim, T. H. Helbich, H. J. de Koning, E. R. Van den Heuvel and G. H. de Bock, 2015: Magnetic resonance imaging improves breast screening sensitivity in BRCA mutation carriers age > 50 years: evidence from an individual patient data meta-analysis
D. B. Portnoy, J. T. Loud, P. K. Han, P. L. Mai and M. H. Greene, 2015: Effects of false-positive cancer screenings and cancer worry on risk-reducing surgery among BRCA1/2 carriers
D. Morgan, H. Sylvester, F. L. Lucas and S. Miesfeldt, 2009: Cancer prevention and screening practices among women at risk for hereditary breast and ovarian cancer after genetic counseling in the community setting

Ausschlussgrund A5: Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)

L. L. Ballinger, 2012: Hereditary gynecologic cancers: risk assessment, counseling, testing and management
K. Rhiem and R. K. Schmutzler, 2014: [Risk-adapted surveillance: focus on familial breast and ovarian cancer]
H. D. Nelson, M. Pappas, B. Zakher, J. P. Mitchell, L. Okinaka-Hu and R. Fu, 2014: Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation

13.5.2. Kapitel 3.3 Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs Recherchestrategie

Tabelle 48: Recherchestrategie SF 3.3-2 in MEDLINE (via Ovid) (17. Juli 2016)

#	Searches
1	*Genetic Testing/
2	counseling/ or *genetic counseling/
3	Genetic services/
4	risk assessment/
5	Heterozygote/
6	*genetic disease, inborn/
7	BRCA1 protein/
8	BRCA2 protein/
9	(BRCA1 or BRCA2 or ATM or CDH1 or CHEK2 or NBN or PALB2 or FANCN or PTEN or RAD51C or FANCO or RAD51D or TP53 or MLH1 or MSH2 or MSH6 or PMS2 or ((famil* history or carrier probability) adj6 breast cancer)).ti,ab,kw.
10	*Neoplasm Proteins/ge [Genetics]
11	*Breast Neoplasms/ge, pc [Genetics, Prevention & Control]
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 10 or 11
13	9 and 12
14	breast neoplasms/ or carcinoma, ductal, breast/ or "hereditary breast and ovarian cancer syndrome"/ or Breast Neoplasms, Male/
15	breast/ or mammary glands, human/ or nipples/ or Breast Diseases/
16	Neoplasms/ or Adenocarcinoma/ or Carcinoma/
17	15 and 16
18	(brca or (breast adj4 (adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or metasta* or neoplasm* or tumo?r or HER2 or PgR or ER))).ti,ab,kw.
19	14 or 17 or 18
20	13 and 19
21	ovariectomy/
22	"Gynecologic Surgical Procedures"/
23	Mastectomy/
24	*Breast Neoplasms/su [Surgery]
25	Mastectomy, Subcutaneous/ or *Mastectomy, Segmental/mt or *Mastectomy, Radical/mt or *Mastectomy, Simple/mt
26	*"Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome"/pc, su [Prevention & Control, Surgery]
27	((prophylac* adj3 (mastecto* or ovariecto*)) or salpingo-oophorectomy).ti,ab,kw.
28	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26
29	27 and 28
30	20 and 29
31	limit 30 to yr="2007 -Current"
32	limit 31 to english
33	limit 31 to german

34	32 or 33
35	Randomized Controlled Trials as Topic/
36	randomized controlled trial/
37	Random Allocation/
38	Single Blind Method/
39	clinical trial/
40	clinical trial, phase i.pt.
41	clinical trial, phase ii.pt.
42	clinical trial, phase iii.pt.
43	clinical trial, phase iv.pt.
44	controlled clinical trial.pt.
45	randomized controlled trial.pt.
46	multicenter study.pt.
47	clinical trial.pt.
48	exp Clinical Trials as topic/
49	Double Blind Method/
50	35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49
51	(clinical adj trial\$.tw.
52	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
53	PLACEBOS/
54	placebo\$.tw.
55	randomly allocated.tw.
56	(allocated adj2 random\$.tw.
57	51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56
58	50 or 57
59	case report.tw.
60	letter/
61	historical article/
62	59 or 60 or 61
63	58 not 62
64	Meta-Analysis as Topic/
65	meta analy\$.tw.
66	metaanaly\$.tw.
67	Meta-Analysis/
68	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.
69	exp Review Literature as Topic/
70	or/64-69
71	cochrane.ab.
72	embase.ab.
73	(psychlit or psyclit).ab.
74	(psychinfo or psycinfo).ab.

75	(cinahl or cinhal).ab.
76	science citation index.ab.
77	bids.ab.
78	cancerlit.ab.
79	or/71-78
80	reference list\$.ab.
81	bibliograph\$.ab.
82	hand-search\$.ab.
83	relevant journals.ab.
84	manual search\$.ab.
85	or/80-84
86	selection criteria.ab.
87	data extraction.ab.
88	86 or 87
89	Review/
90	88 and 89
91	Comment/
92	Letter/
93	Editorial/
94	animal/
95	human/
96	94 not (94 and 95)
97	or/91-93,96
98	70 or 79 or 85 or 90
99	98 not 97
100	34 and 99
101	34 and 63
102	100 or 101

Anzahl der Treffer: n=28

Die Recherchestrategie wurde für die Datenbanken CDSR und CENTRAL der Cochrane Library entsprechend modifiziert und die Suche ergab n=3 Treffer. Zusätzlich wurden nach DARE Reviews (via PubMed Health) gesucht. Es wurden n=2 Treffer ab 2007 identifiziert.

Am 27. Juli 2016 wurde die Suche nach Observational Studies ausgeweitet in MEDLINE (via Ovid). Insgesamt wurden n=68 Treffer identifiziert.

Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 49: Ein- und Ausschlusskriterien für die Volltextdurchsicht (SF 3.3-2)

Einschlussgründe	
E1: Zielgruppe	Wie PICO
E2: Publikationstyp	Systematische Übersichtsarbeiten, RCT, Observational Studies
E3: Suchzeitraum	2007 - Aktuell
E4: Sprachen	Deutsch und Englisch
E5: Intervention	Wie PICO
E6: Kontrolle(n)	Wie PICO
Ausschlussgründe	
A1	andere Zielgruppe/Thema (Erkrankung bzw. Patientenpopulation)
A2	Anderer Intervention (nicht PICO)
A3	Anderer Kontrolle (nicht PICO)
A4	Anderes Outcome (nicht PICO)
A5	Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.) (nicht PICO)
A6	Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

Ergebnis der Recherche

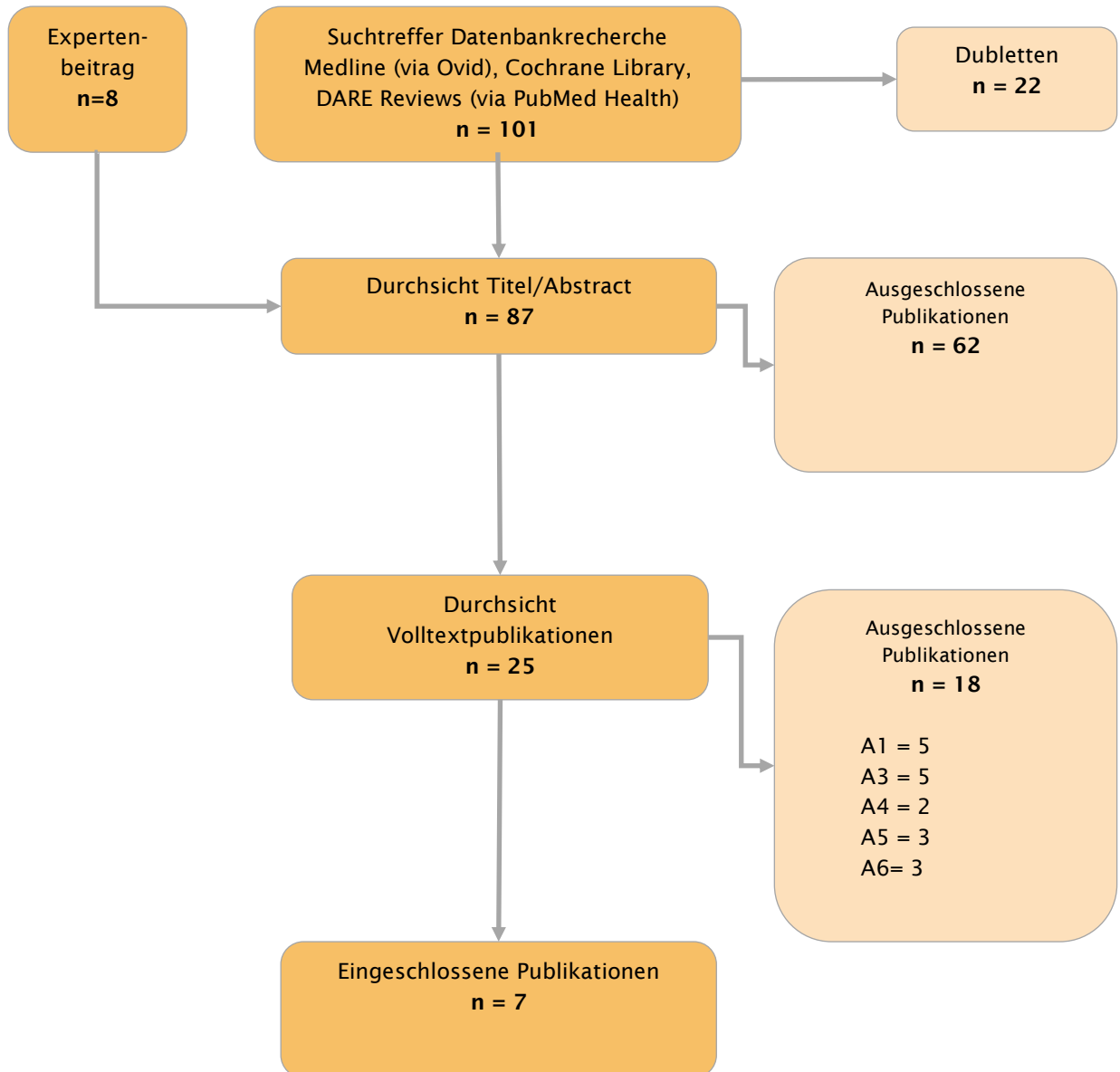


Abbildung 4: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Recherche SF 3.3-2 (Flussdiagramm)

Eingeschlossene Publikationen

F. De Felice, C. Marchetti, A. Musella, I. Palaia, G. Perniola, D. Musio, L. Muzii, V. Tombolini and P. Benedetti Panici, 2015: Bilateral risk-reduction mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis
D. G. Evans, S. L. Ingham, A. Baildam, G. L. Ross, F. Laloo, I. Buchan and A. Howell, 2013: Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer
I. E. Fakkert, M. J. Mourits, L. Jansen, D. M. van der Kolk, K. Meijer, J. C. Oosterwijk, B. van der Vegt, M. J. Greuter and G. H. de Bock, 2012: Breast Cancer Incidence After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers
B. A. Heemskerk-Gerritsen, M. A. Rookus, C. M. Aalfs, M. G. Ausems, J. M. Collee, L. Jansen, C. M. Kets, K. B. Keymeulen, L. B. Koppert, H. E. Meijers-Heijboer, T. M. Mooij, R. A. Tollenaar, H. F. Vasen, M. J. Hooning and C. Seynaeve, 2015: Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis
K. Metcalfe, H. T. Lynch, W. D. Foulkes, N. Tung, C. Kim-Sing, O. I. Olopade, A. Eisen, B. Rosen, C. Snyder, S. Gershman, P. Sun and S. A. Narod, 2015: Effect of Oophorectomy on Survival After Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers
S. M. Domchek, T. M. Friebel, C. F. Singer, D. G. Evans, H. T. Lynch, C. Isaacs, J. E. Garber, S. L. Neuhausen, E. Matloff, R. Eeles, G. Pichert, L. Van t'veer, N. Tung, J. N. Weitzel, F. J. Couch, W. S. Rubinstein, P. A. Ganz, M. B. Daly, O. I. Olopade, 2010: Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality
J. Kotsopoulos, T. Huzarski, J. Gronwald, C. F. Singer, P. Moller, H. T. Lynch, S. Armel, B. Karlan, W. D. Foulkes, S. L. Neuhausen, L. Senter, N. Tung, J. N. Weitzel, A. Eisen, K. Metcalfe, C. Eng, T. Pal, G. Evans, P. Sun, J. Lubinski and S. A. Narod, 2017: Bilateral Oophorectomy and Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers

Ausgeschlossene Publikationen (Volltextscreening)**Ausschlussgrund A1: Anderes Thema (nicht Fragestellung)**

P. A. Carroll, C. Nolan, R. Clarke, M. Farrell, N. Gleeson, T. Boyle, B. Dunne, P. A. Daly, M. J. Kennedy and E. M. Connolly, 2011: Surgical management of an Irish cohort of BRCA-mutation carriers
B. A. Heemskerk-Gerritsen, C. T. Brekelmans, M. B. Menke-Pluymers, A. N. van Geel, M. M. Tilanus-Linthorst, C. C. Bartels, M. Tan, H. E. Meijers-Heijboer, J. G. Klijn and C. Seynaeve, 2007: Prophylactic mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers and women at risk of hereditary breast cancer: long-term experiences at the Rotterdam Family Cancer Clinic
A. W. Kurian, D. Y. Lichtensztajn, T. H. Keegan, D. O. Nelson, C. A. Clarke and S. L. Gomez, 2014: Use of and mortality after bilateral mastectomy compared with other surgical treatments for breast cancer in California, 1998-2011
D. Unukovych, K. Sandelin, M. Wickman, B. Arver, H. Johansson, Y. Brandberg and A. Liljegren, 2012: Breast reconstruction in patients with personal and family history of breast cancer undergoing contralateral prophylactic mastectomy, a 10-year experience
K. Rhiem, C. Engel, M. Graeser, S. Zachariae, K. Kast, M. Kiechle, N. Ditsch, W. Janni, C. Mundhenke, M. Golatta, D. Varga, S. Preisler-Adams, T. Heinrich, U. Bick, D. Gadzicki, S. Briest, A. Meindl and R. K.

Schmutzler, 2012: 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

Ausschlussgrund A3: Andere Kontrolle (nicht PICO)

L. I. Batista, K. H. Lu, E. K. Beahm, B. K. Arun, D. C. Bodurka and F. Meric-Bernstam, 2008: Coordinated prophylactic surgical management for women with hereditary breast-ovarian cancer syndrome

A. E. Isern, N. Loman, J. Malina, H. Olsson and A. Ringberg, 2008: Histopathological findings and follow-up after prophylactic mastectomy and immediate breast reconstruction in 100 women from families with hereditary breast cancer

R. Kaas, S. Verhoef, J. Wesseling, M. A. Rookus, H. S. Oldenburg, M. J. Peeters and E. J. Rutgers, 2010: Prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: very low risk for subsequent breast cancer

K. Metcalfe, S. Gershman, P. Ghadirian, H. T. Lynch, C. Snyder, N. Tung, C. Kim-Sing, A. Eisen, W. D. Foulkes, B. Rosen, P. Sun and S. A. Narod, 2014: Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis

Y. C. T. Ramon, A. Torres, C. Alonso, D. Fisas, B. Ojeda, I. Boguna, J. Prat, M. Baiget and A. Barnadas, 2011: Risk factors associated with the occurrence of breast cancer after bilateral salpingo-oophorectomy in high-risk women

Ausschlussgrund A4: Anderes Outcome (nicht PICO)

T. R. Rebbeck, N. D. Kauff and S. M. Domchek, 2009: Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers

C. B. Powell, L. M. Chen, J. McLennan, B. Crawford, C. Zaloudek, J. T. Rabban, D. H. Moore and J. Ziegler, 2011: Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol

Ausschlussgrund A5: Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)

A. B. Francken, P. C. Schouten, E. M. Bleiker, S. C. Linn and E. J. Rutgers, 2013: Breast cancer in women at high risk: the role of rapid genetic testing for BRCA1 and -2 mutations and the consequences for treatment strategies

D. G. Evans, R. Clayton, P. Donnai, A. Shenton and F. Lalloo, 2009: Risk-reducing surgery for ovarian cancer: outcomes in 300 surgeries suggest a low peritoneal primary risk

K. Rhiem, D. Foth, B. Wappenschmidt, H. Gevensleben, R. Buttner, U. Ulrich and R. K. Schmutzler, 2011: Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers

Ausschlussgrund A6: Doppelpublikation, veraltete Publikation

K. Metcalfe, H. T. Lynch, W. D. Foulkes, N. Tung, C. Kim-Sing, O. I. Olopade, A. Eisen, B. Rosen, C. Snyder, S. Gershman, P. Sun and S. A. Narod, 2015: Effect of Oophorectomy on Survival After Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers

C. Marchetti, F. De Felice, I. Palaia, G. Perniola, A. Musella, D. Musio, L. Muzii, V. Tombolini and P. B. Panici, 2014: 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

N. D. Kauff, S. M. Domchek, T. M. Friebe, M. E. Robson, J. Lee, J. E. Garber, C. Isaacs, D. G. Evans, H. Lynch, R. A. Eeles, S. L. Neuhausen, M. B. Daly, E. Matloff, J. L. Blum, P. Sabbatini, R. R. Barakat, C. Hudis, L. Norton, K. Offit and T. R. Rebbeck, 2008: Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study

13.5.3. Kapitel 4.2 Prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik bei Patientinnen mit auffälligen bzw. suspekten Befunden der Mamma

Recherchestrategie

Tabelle 50: Recherchestrategie SF 4.2-1 in MEDLINE (via Ovid) (25. August 2016)

#	Searches
1	breast neoplasms/ or carcinoma, ductal, breast/ or "hereditary breast and ovarian cancer syndrome"/ or Breast Neoplasms, Male/
2	breast/ or mammary glands, human/ or nipples/ or Breast Diseases/
3	Neoplasms/ or Adenocarcinoma/ or Carcinoma/
4	2 and 3
5	(brca or (breast adj4 (adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or metasta* or neoplasm* or tumo?r or HER2 or PgR or ER)).ti,ab,kw.
6	1 or 4 or 5
7	axilla/ or lymph nodes/ or lymphatic metastasis/
8	(lymph* or lymph nod* or metasta*).ti,ab,kw.
9	7 or 8
10	6 and 9
11	(Core needle or core-needle or CNB or fine-needle or Fine needle or FNB).ti,ab,kw.
12	Biopsy, Fine-Needle/ or Biopsy/ or Biopsy, Needle/ or Biopsy, Large-Core Needle/
13	biops*.ti,ab,kw.
14	11 or 12 or 13
15	(Core needle or core-needle or CNB).ti,ab,kw.
16	(fine-needle or Fine needle or FNB).ti,ab,kw.
17	15 and 16
18	14 and 17
19	10 and 18
20	limit 19 to (yr="2007 -Current" and (english or german))

Anzahl der Treffer: n=30

Die Suche in MEDLINE (via Ovid) In-Process & Other Non-Indexed Citations ergab n=8 Treffer. Die Recherchestrategie wurde für die Cochrane Library (CDSR, DARE und CENTRAL) entsprechend modifiziert. Die Suche ergab weitere n=4 Treffer in der CENTRAL Datenbank.

Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 51: Ein- und Ausschlusskriterien für die Volltextdurchsicht (SF 4.2-1)

Einschlussgründe	
E1: Zielgruppe	Wie PICO
E2: Publikationstyp	Systematische Übersichtsarbeiten + RCT + Observational Studies
E3: Suchzeitraum	2007 - Aktuell
E4: Sprachen	Deutsch und englisch
E5: Intervention	Wie PICO
E6: Kontrolle(n)	Wie PICO
Ausschlussgründe	
A1	andere Zielgruppe/Thema (Erkrankung bzw. Patientenpopulation)
A2	Anderer Intervention (nicht PICO)
A3	Anderer Kontrolle (nicht PICO)
A4	Anderes Outcome (nicht PICO)
A5	Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
A6	Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

Ergebnis der Recherche

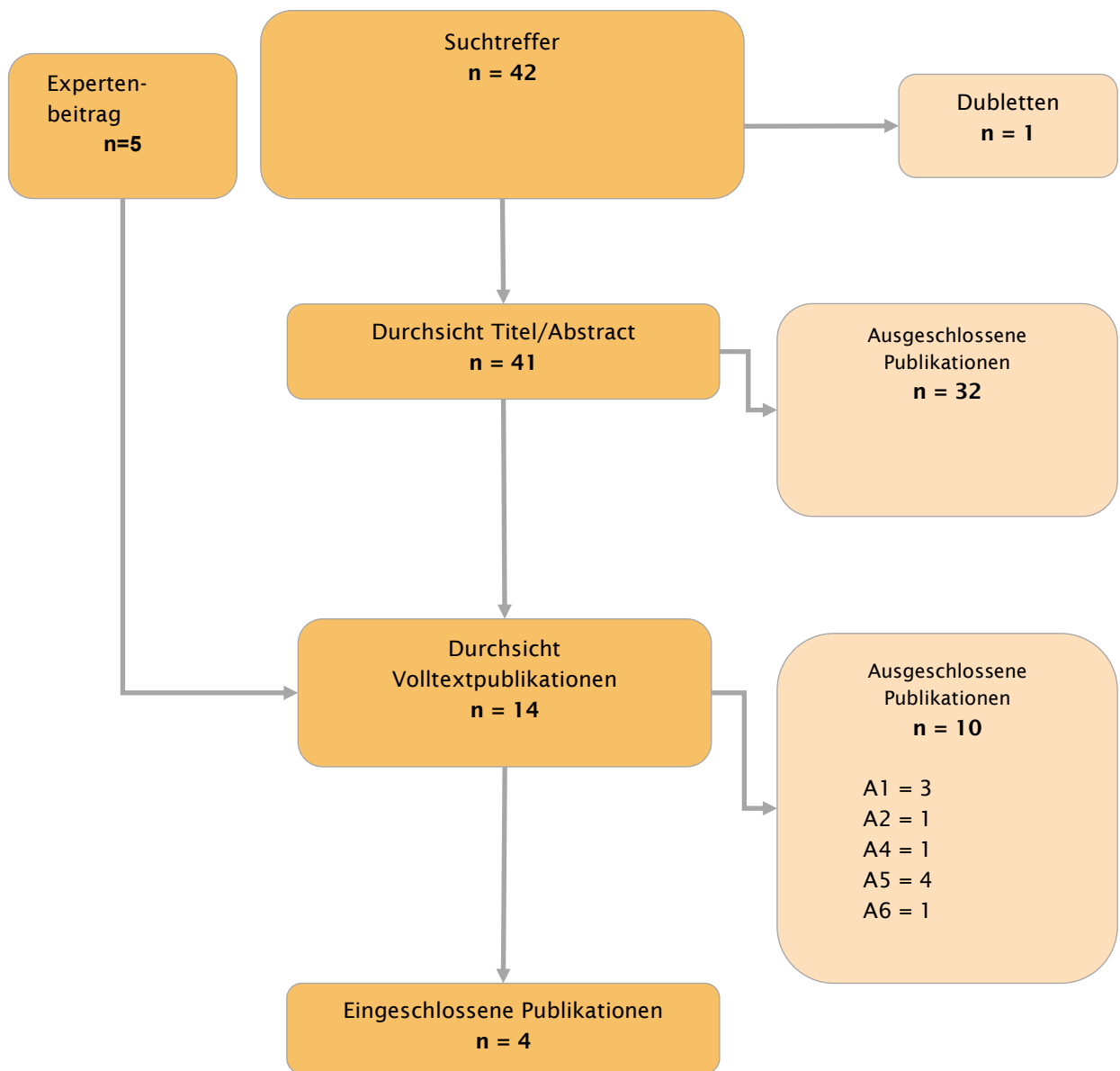


Abbildung 5: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Recherche SF 4.2-1 (Flussdiagramm)

Eingeschlossene Publikationen

H. S. Ahn, S. M. Kim, M. Jang, B. La Yun, S. W. Kim, E. Kang, S. Y. Park, W. K. Moon and H. Y. Choi, 2013: Comparison of sonography with sonographically guided fine-needle aspiration biopsy and core-needle biopsy for initial axillary staging of breast cancer

M. A. Ganott, M. L. Zuley, G. S. Abrams, A. H. Lu, A. E. Kelly, J. H. Sumkin, M. Chivukula, G. Carter, R. M. Austin and A. I. Bandos, 2014: Ultrasound guided core biopsy versus fine needle aspiration for evaluation of axillary lymphadenopathy in patients with breast cancer

S. Rautiainen, A. Masarwah, M. Sudah, A. Sutela, O. Pelkonen, S. Joukainen, R. Sironen, V. Karja and R. Vanninen, 2013: Axillary lymph node biopsy in newly diagnosed invasive breast cancer: comparative accuracy of fine-needle aspiration biopsy versus core-needle biopsy

R. Rao, L. Lilley, V. Andrews, L. Radford and M. Ullissey, 2009: Axillary staging by percutaneous biopsy: sensitivity of fine-needle aspiration versus core needle biopsy

Ausgeschlossene Publikationen (Volltextscreening)**Ausschlussgrund A1: Anderes Thema (nicht Fragestellung)**

A. M. Domanski, N. Monsef, H. A. Domanski, D. Grabau and M. Ferno, 2013: Comparison of the oestrogen and progesterone receptor status in primary breast carcinomas as evaluated by immunohistochemistry and immunocytochemistry: a consecutive series of 267 patients

Moormann et al., 2014: Axillary Ultrasonography in Breast Cancer Patients Helps in Identifying patients Preoperatively with Limited Disease of the Axilla

Lee et al., 2013: The Efficacy of Axillary Ultrasound in the Detection of Nodal Metastasis in breast Cancer

Ausschlussgrund A2: Andere Intervention (nicht PICO)

C. Jankowski, D. Hudry, D. Vaillant, O. Varbedian, N. Mejean, F. Guy, S. Feutray and C. Coutant, 2015: Evaluation of axillary involvement by ultrasound-guided lymph node biopsy: A prospective study

Ausschlussgrund A4: Anderes Outcome (nicht PICO)

J. Liikanen, M. Leidenius, H. Joensuu, J. Vironen, P. Heikkilä and T. Meretoja, 2016: Breast cancer prognosis and isolated tumor cell findings in axillary lymph nodes after core needle biopsy and fine needle aspiration cytology: Biopsy method and breast cancer outcome

Ausschlussgrund A5: Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)

C. Garbar and H. Cure, 2013: Fine-needle aspiration cytology can play a role in neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer

I. Gruber, M. Hahn, T. Fehm, C. Hann von Weyhern, A. Stabler, A. Winckelmann, D. Wallwiener and T. Kuhn, 2012: Relevance and methods of interventional breast sonography in preoperative axillary lymph node staging

Lyman et al., 2014 : ASCO Guideline: Sentinel Lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer

Müller-Schimpfle et al., 2014: Konsensustreffen der Kursleiter in der Mammadiagnostik

Ausschlussgrund A6: Doppelpublikation, veraltete Publikation

M. A. Ganott, M. L. Zuley, G. S. Abrams, A. H. Lu, A. E. Kelly, J. H. Sumkin, M. Chivukula, G. Carter, R. M. Austin and A. I. Bandos, 2014: Ultrasound guided core biopsy versus fine needle aspiration for evaluation of axillary lymphadenopathy in patients with breast cancer

13.5.4. Kapitel 4.5 Pathomorphologische Untersuchungen Recherchestrategie

Tabelle 52: Recherchestrategie SF 4.5-1 in MEDLINE (via Ovid) (14. Juni 2016)

#	Searches
1	*Biomarkers, Tumor/ge [Genetics]
2	*Breast Neoplasms/ge [Genetics]
3	*Gene Expression Profiling/
4	gene expression regulation/ or *gene expression regulation, neoplastic/
5	*Gene Expression Profiling/mt [Methods]
6	*Neoplasm Proteins/an [Analysis]
7	*Microarray Analysis/mt, st, td [Methods, Standards, Trends]
8	*Gene Expression Profiling/st
9	*Genetic Testing/mt, st, td [Methods, Standards, Trends]
10	Risk Assessment/
11	*Neoplasm Recurrence, Local/ge [Genetics]
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11
13	((multi-gene or multigene or panel or gene-expression or microarray*) and (test* or panel* or profil* or assay*)).tw,ab,kw.
14	("RS" or Recurrence Score or "ROR" or Risk of recurrence).tw,ab,kw.
15	breast neoplasms/ or carcinoma, ductal, breast/ or "hereditary breast and ovarian cancer syndrome"/
16	breast/ or mammary glands, human/ or nipples/ or Breast Diseases/
17	Neoplasms/ or Adenocarcinoma/ or Carcinoma/
18	16 and 17
19	(brca or (breast adj4 (adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or metasta* or neoplasm* or tumo?r or HER2 or "PgR-positive" or "PgR-(+)" or "ER-positive" or "ER-(+)" or "node-positive" or "node positive" or pN1))).ti,ab,kw.
20	15 or 18 or 19
21	(Endopredict or Mammaprint or Oncotype or Prosigna or "21-gene" or "70-gene" or "50-gene" or "12-gene" or 21 gen* or 70 gen* or 50 gen* or 12 gen* or PAM50).ti,ab,kw.
22	12 or 13 or 14
23	20 and 22
24	21 and 23
25	Randomized Controlled Trials as Topic/
26	randomized controlled trial/
27	Random Allocation/
28	Single Blind Method/
29	clinical trial/
30	clinical trial, phase i.pt.
31	clinical trial, phase ii.pt.
32	clinical trial, phase iii.pt.
33	clinical trial, phase iv.pt.

34	controlled clinical trial.pt.
35	randomized controlled trial.pt.
36	multicenter study.pt.
37	clinical trial.pt.
38	exp Clinical Trials as topic/
39	Double Blind Method/
40	25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39
41	(clinical adj trial\$.tw.
42	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
43	PLACEBOS/
44	placebo\$.tw.
45	randomly allocated.tw.
46	(allocated adj2 random\$.tw.
47	41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46
48	40 or 47
49	case report.tw.
50	letter/
51	historical article/
52	49 or 50 or 51
53	48 not 52
54	24 and 53
55	limit 54 to yr="2015 -Current"

Anzahl der Treffer: n=19

Die Suche in MEDLINE (via Ovid) In-Process & Other Non-Indexed Citations Datenbank ergab n=6 Treffer. Die Recherchestrategie wurde für die Datenbanken CDSR, CENTAL und DARE der Cochrane Library entsprechend modifiziert und die Suche ergab n=12 Treffer. Zusätzlich wurden die klinischen Register clinicaltrials.gov und EU trials mit den Begriffskombinationen 'breast neoplasms and 21-gene assay', 'breast neoplasms and 12-gene assay', 'breast neoplasms and 50-gene assay', 'breast neoplasms and 70-gene assay', '12-gene or 21-gene or 50-gene or 70-gene' nach Studien ab 2015, die bereits Ergebnisse aufweisen (completed und has results/studies with results), durchsucht. Es wurden n=0 Treffer identifiziert.

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlussgründe	
E1: Zielgruppe	Wie PICO
E2: Publikationstyp	RCTs
E3: Suchzeitraum	2015 - Aktuell
E4: Sprachen	Deutsch oder englisch
E5: Intervention	Wie PICO
E6: Kontrolle(n)	Wie PICO
Ausschlussgründe	
A1	andere Zielgruppe/Thema (Erkrankung bzw. Patientenpopulation)
A2	Andere Intervention (nicht PICO)
A3	Andere Kontrolle (nicht PICO)
A4	Anderes Outcome (nicht PICO)
A5	Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
A6	Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

Ergebnisse der Recherche

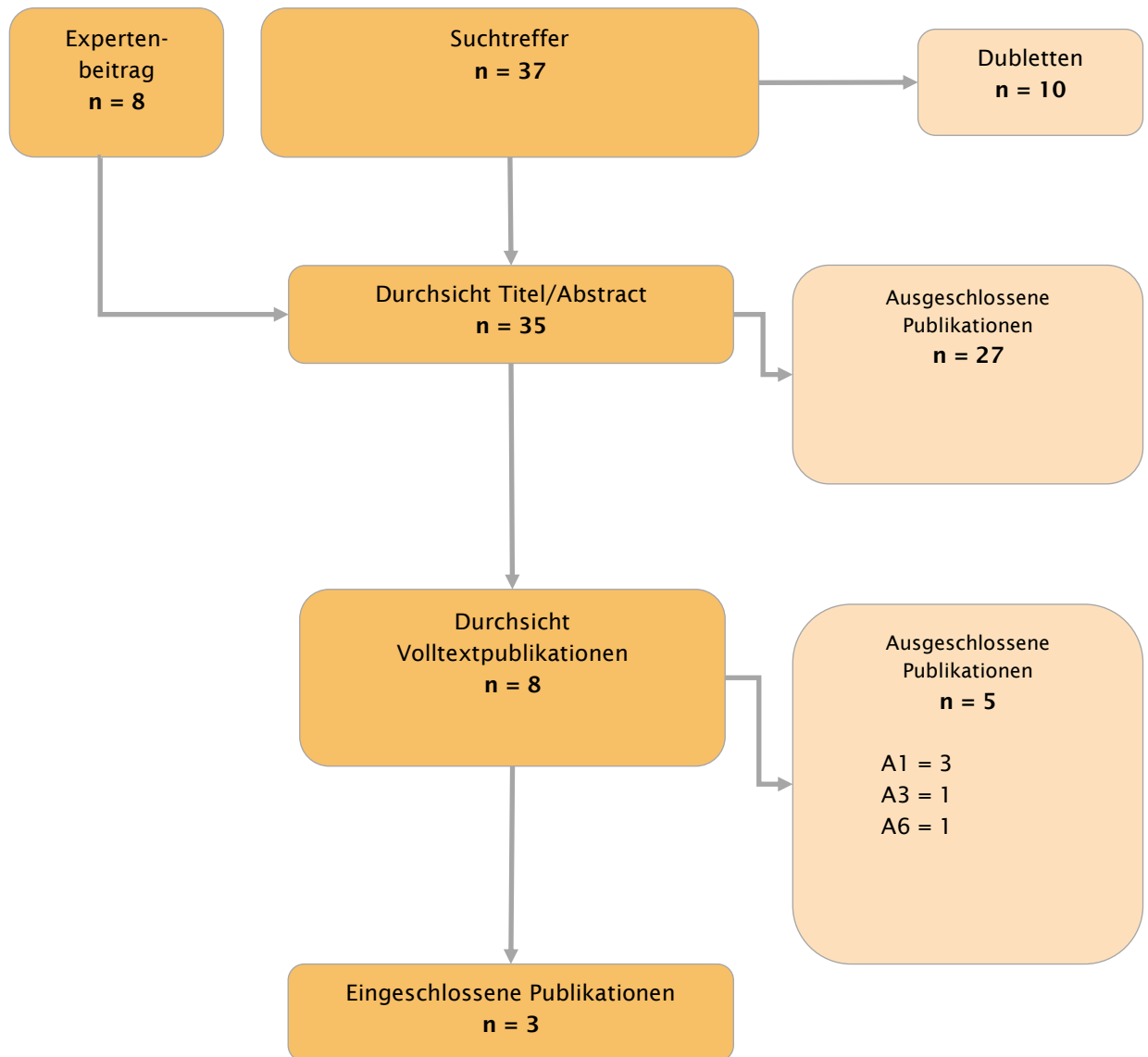


Abbildung 6: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Recherche SF 4.5-1 (Flussdiagramm)

Eingeschlossene Publikationen

R. Buus, I. Sestak, R. Kronenwett, C. Denkert, P. Dubsy, K. Krappmann, M. Scheer, C. Petry, J. Cuzick and M. Dowsett, 2016: Comparison of EndoPredict and EPclin With Oncotype DX Recurrence Score for Prediction of Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy [Expertenbeitrag]

O. Gluz, U. A. Nitz, M. Christgen, R. E. Kates, S. Shak, M. Clemens, S. Kraemer, B. Aktas, S. Kuemmel, T. Reimer, M. Kusche, V. Heyl, F. Lorenz-Salehi, M. Just, D. Hofmann, T. Degenhardt, C. Liedtke, C. Svedman, R. Wuerstlein, H. H. Kreipe and N. Harbeck, 2016: 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 [Expertenbeitrag]

F. Cardoso, L. J. van't Veer, J. Bogaerts, L. Slaets, G. Viale, S. Delalogue, J. Y. Pierga, E. Brain, S. Causeret, M. DeLorenzi, A. M. Glas, V. Golfinopoulos, T. Goulioti, S. Knox, E. Matos, B. Meulemans, P. A. Neijenhuis, U. Nitz, R. Passalacqua, P. Ravdin, I. T. Rubio, M. Saghatchian, T. J. Smilde, C. Sotiriou, L. Stork, C. Straehle, G. Thomas, A. M. Thompson, J. M. van der Hoeven, P. Vuylsteke, R. Bernards, K. Tryfonidis, E. Rutgers and M. Piccart, 2016: 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer [Beitrag Methodenteam]

Ausgeschlossene Publikationen (Volltextscreening)**Ausschlussgrund A1: Anderes Thema (nicht Fragestellung)**

F. Fitzal, M. Filipits, M. Rudas, R. Greil, O. Dietze, H. Samonigg, S. Lax, W. Herz, P. Dubsy, R. Bartsch, R. Kronenwett and M. Gnant, 2015: The genomic expression test EndoPredict is a prognostic tool for identifying risk of local recurrence in postmenopausal endocrine receptor-positive, her2neu-negative breast cancer patients randomised within the prospective ABCSG 8 trial

S. Liu, J. A. Chapman, M. J. Burnell, M. N. Levine, K. I. Pritchard, T. J. Whelan, H. S. Rugo, K. S. Albain, E. A. Perez, S. Virk, G. Barry, D. Gao, P. O'Brien, L. E. Shepherd, T. O. Nielsen and K. A. Gelmon, 2015: Prognostic and predictive investigation of PAM50 intrinsic subtypes in the NCIC CTG MA.21 phase III chemotherapy trial

X. Pivot, L. Mansi, L. Chaigneau, P. Montcuquet, A. Thiery-Vuillemin, F. Bazan, E. Dobi, J. L. Sautiere, F. Rigenbach, M. P. Algros, S. Butler, F. Jamshidian, P. Febbo, C. Svedman, S. Paget-Bailly, F. Bonnetain and C. Villanueva, 2015: In the era of genomics, should tumor size be reconsidered as a criterion for neoadjuvant chemotherapy?

Ausschlussgrund A3: Andere Kontrolle (nicht PICO)

M. Martin, J. C. Brase, A. Ruiz, A. Prat, R. Kronenwett, L. Calvo, C. Petry, P. S. Bernard, M. Ruiz-Borrego, K. E. Weber, C. A. Rodriguez, I. M. Alvarez, M. A. Segui, C. M. Perou, M. Casas, E. Carrasco, R. Caballero and A. Rodriguez-Lescure, 2016: Prognostic ability of EndoPredict compared to research-based versions of the PAM50 risk of recurrence (ROR) scores in node-positive, estrogen receptor-positive, and HER2-negative breast cancer. A GEICAM/9906 sub-study

Ausschlussgrund A6: Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

I. Sestak, J. Cuzick, M. Dowsett, E. Lopez-Knowles, M. Filipits, P. Dubsy, J. W. Cowens, S. Ferree, C. Schaper, C. Fesl and M. Gnant, 2015: 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

Recherchestrategien

Tabelle 53: Recherchestrategie SF 4.5-2 in MEDLINE (via Ovid) (12. -13. Mai 2016)

#	Searches
1	(Ki?67 or MKI67 or proliferation marker).tw,ab,kw.
2	breast neoplasms/ or carcinoma, ductal, breast/ or "hereditary breast and ovarian cancer syndrome"/
3	breast/ or mammary glands, human/ or nipples/ or Breast Diseases/
4	Neoplasms/ or Adenocarcinoma/ or Carcinoma/
5	3 and 4
6	(brca or (breast adj4 (adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or metasta* or neoplasm* or tumo?r or HER2 or "PgR-positive" or "PgR(+)" or "ER-positive" or "ER-(+)"))).ti,ab,kw.
7	2 or 5 or 6
8	Meta-Analysis as Topic/
9	meta analy\$.tw.
10	metaanaly\$.tw.
11	Meta-Analysis/
12	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.
13	exp Review Literature as Topic/
14	or/8-13
15	cochrane.ab.
16	embase.ab.
17	(psychlit or psyclit).ab.
18	(psychinfo or psycinfo).ab.
19	(cinahl or cinhal).ab.
20	science citation index.ab.
21	bids.ab.
22	cancerlit.ab.
23	or/15-22
24	reference list\$.ab.
25	bibliograph\$.ab.
26	hand-search\$.ab.
27	relevant journals.ab.
28	manual search\$.ab.
29	or/24-28
30	selection criteria.ab.
31	data extraction.ab.
32	30 or 31
33	Review/
34	32 or 33
35	Comment/
36	Letter/

37	Editorial/
38	animal/
39	human/
40	38 not (38 and 39)
41	or/35-37,40
42	14 or 23 or 29 or 34
43	42 not 41
44	1 and 7
45	43 and 44
46	limit 45 to yr="2015 -Current"
47	limit 46 to english
48	limit 46 to german
49	47 or 48

Anzahl der Treffer: n=4

Die Suche in MEDLINE (via Ovid) In-Process & Other Non-Indexed Citations Datenbank ergab n=7 Treffer. Die Recherchestrategie wurde für die Datenbanken CDSR, CENTRAL und DARE der Cochrane Library entsprechend modifiziert und die Suche ergab n=2 Treffer. Zusätzlich wurden die klinischen Register clinicaltrials.gov und EU trials mit den Begriffskombinationen - im Abschnitt Targeted Search: Intervention: 'Ki-67 or MKI67 or MKi-67, nach Studien ab 2015, die bereits Ergebnisse aufweisen (*completed* und *has results/studies with results*), durchsucht. Es wurden n=4 Treffer durch diese Suche identifiziert.

Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 54: Ein- und Ausschlusskriterien für die Volltextdurchsicht (SF 4.5-2)

Einschlussgründe	
E1: Zielgruppe	Wie PICO
E2: Publikationstyp	Systematische Übersichtsarbeiten, RCTs
E3: Suchzeitraum	2015 - Aktuell
E4: Sprachen	Deutsch oder Englisch
E5: Intervention	Wie PICO
E6: Kontrolle(n)	Wie PICO
Ausschlussgründe	
A1	andere Zielgruppe/Thema (Erkrankung bzw. Patientenpopulation)
A2	Andere Intervention (nicht PICO)
A3	Andere Kontrolle (nicht PICO)
A4	Anderes Outcome (nicht PICO)
A5	Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
A6	Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden; ggf. zu alte Publikation

Ergebnisse der Recherche

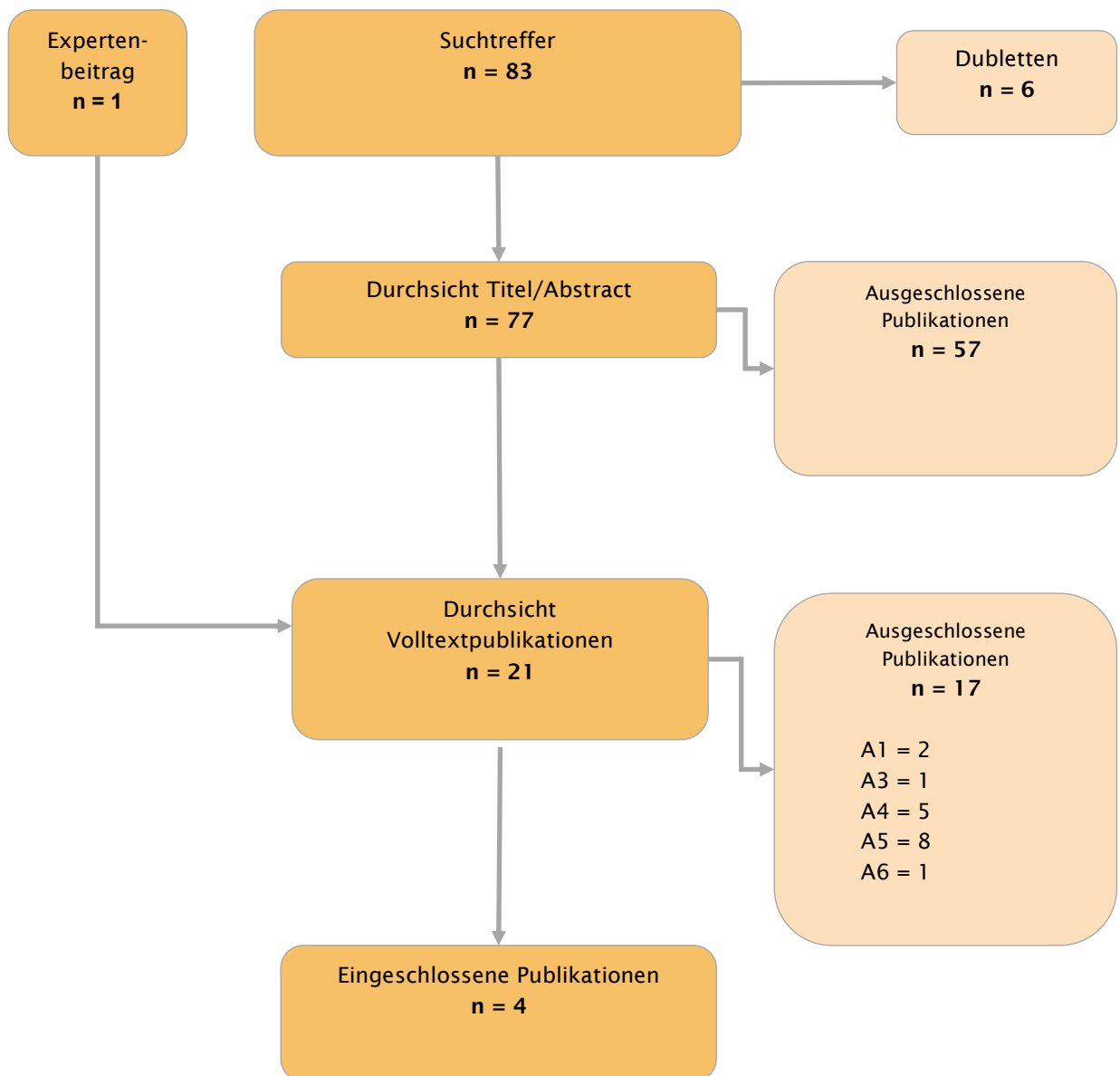


Abbildung 7: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Recherche SF 4.5-2 (Flussdiagramm)

Eingeschlossene Publikationen

F. Petrelli, G. Viale, M. Cabiddu and S. Barni, 2015: Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients

R. Erber, O. Gluz, N. Br nner, H. H. Kreipe, E. Pelz, R. Kates, A. Bartels, J. Huober, S. Mohrmann, Z. Moustafa, C. Liedtke, V. M bus, D. Augustin, C. Thomssen, F. J ncke, M. Kiechle, W. Kuhn, U. Nitz, N. Harbeck and A. Hartmann, 2015: Predictive role of HER2/neu, topoisomerase-II-alpha, and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP-1) for response to adjuvant taxane-based chemotherapy in patients with intermediate-risk breast cancer: results from the WSG-AGO EC-Doc trial

J. O'Shaughnessy, H. Koeppen, Y. Xiao, M. R. Lackner, D. Paul, C. Stokoe, J. Pippen, L. Krekow, F. A. Holmes, S. Vukelja, D. Lindquist, S. Sedlacek, R. Rivera, R. Brooks, K. McIntyre, C. Brownstein, S. Hoersch, J. L. Blum and S. Jones, 2015: Patients with slowly proliferative early breast cancer have low five-year recurrence rates in a phase III adjuvant trial of capecitabine

A. Sonnenblick, P. A. Francis, H. A. Azim, E. Azambuja, B. Nordenskj ld, J. Guti rez, E. Quinaux, M. G. Mastropasqua, L. Ameye, M. Anderson, A. Lluch, M. Gnant, A. Goldhirsch, A. Leo, A. Barnadas, H. Cortes-Funes, M. Piccart and J. Crown, 2015: 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

Ausgeschlossene Publikationen (Volltextscreening)**Ausschlussgrund A1: Anderes Thema (nicht Fragestellung)**

T. Parekh, D. Dodwell, N. Sharma and A. M. Shaaban, 2015: Radiological and Pathological Predictors of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Brief Literature Review

O. Humbert, J. M. Riedinger, C. Charon-Barra, A. Berriolo-Riedinger, I. Desmoulins, V. Lorgis, S. Kanoun, C. Coutant, P. Fumoleau, A. Cochet and F. Brunotte, 2015: Identification of biomarkers including ¹⁸F-FDG-PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer

Ausschlussgrund A3: Andere Kontrolle (nicht PICO)

F. F. Liu, W. Shi, S. J. Done, N. Miller, M. Pintilie, D. Voduc, T. O. Nielsen, S. Nofech-Mozes, M. C. Chang, T. J. Whelan, L. M. Weir, I. A. Olivotto, D. R. McCready and A. W. Fyles, 2015: Identification of a Low-Risk Luminal A Breast Cancer Cohort That May Not Benefit From Breast Radiotherapy

Ausschlussgrund A4: Anderes Outcome (nicht PICO)

E. Alba, A. Lluch, N. Ribelles, A. Anton-Torres, P. Sanchez-Rovira, J. Albanell, L. Calvo, J. A. Garcia-Asenjo, J. Palacios, J. I. Chacon, A. Ruiz, J. De la Haba-Rodriguez, M. A. Segui-Palmer, B. Cirauqui, M. Margeli, A. Plazaola, A. Barnadas, M. Casas, R. Caballero, E. Carrasco and F. Rojo, 2016: High Proliferation Predicts Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Early Breast Cancer

O. Gluz, U. Nitz, H. H. Kreipe, M. Christgen, R. E. Kates, D. Hofmann, S. Shak, M. Clemens, S. Kraemer, B. Aktas, S. Kuemmel, T. Reimer, M. Kusche, V. Heyl, F. Lorenz-Salehi, M. Just, C. Liedtke, R. Wuerstlein and N. Harbeck, 2015: Clinical impact of risk classification by central/local grade or luminal-like subtype vs. Oncotype DX: First prospective survival results from the WSG phase III planB trial

V. G. Kaklamani, J. S. Jeruss, E. Hughes, K. Siziopikou, K. M. Timms, A. Gutin, V. Abkevich, Z. Sangale, C. Solimeno, K. L. Brown, J. Jones, A. R. Hartman, C. Meservey, B. Jovanovic, I. Helenowski, S. A. Khan,

K. Bethke, N. Hansen, R. Uthe, S. Giordano, S. Rosen, K. Hoskins, J. Von Roenn, S. Jain, V. Parini and W. Gradishar, 2015: Phase II neoadjuvant clinical trial of carboplatin and eribulin in women with triple negative early-stage breast cancer (NCT01372579)

V. J. Suman, M. J. Ellis and C. X. Ma, 2015: The ALTERNATE trial: assessing a biomarker driven strategy for the treatment of post-menopausal women with ER+/Her2- invasive breast cancer

T. Yoshioka, M. Hosoda, M. Yamamoto, K. Taguchi, K. C. Hatanaka, E. Takakuwa, Y. Hatanaka, Y. Matsuno and H. Yamashita, 2015: Prognostic significance of pathologic complete response and Ki67 expression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer

Ausschlussgrund A5: Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)

F. Andre, M. Arnedos, A. Goubar, A. Ghouadni and S. Delalogue, 2015: Ki67--no evidence for its use in node-positive breast cancer

C. Denkert, J. Budczies, G. von Minckwitz, S. Wienert, S. Loibl and F. Klauschen, 2015: Strategies for developing Ki67 as a useful biomarker in breast cancer

Z. Kos and D. J. Dabbs, 2016: Biomarker assessment and molecular testing for prognostication in breast cancer

A. Matsumoto, H. Jinno, T. Ando, T. Fujii, T. Nakamura, J. Saito, M. Takahashi, T. Hayashida and Y. Kitagawa, 2016: Biological markers of invasive breast cancer

N. Arima, R. Nishimura, T. Osako, Y. Nishiyama, M. Fujisue, Y. Okumura, M. Nakano, R. Tashima and Y. Toyozumi, 2016: A Comparison of the Hot Spot and the Average Cancer Cell Counting Methods and the Optimal Cutoff Point of the Ki-67 Index for Luminal Type Breast Cancer

M. Ekholm, D. Grabau, P. O. Bendahl, J. Bergh, G. ElMBERGER, H. Olsson, L. Russo, G. Viale and M. Ferno, 2015: Highly reproducible results of breast cancer biomarkers when analysed in accordance with national guidelines - a Swedish survey with central re-assessment

U. Nitz, O. Gluz, R. Schumann, D. Hofmann, R. E. Kates, S. Kuemmel, M. Braun, C. Schumacher, B. Nuding, B. Aktas, H. Forstbauer, N. Maass, M. Rezai, S. Kraemer, M. Warm, R. Wuerstlein and N. Harbeck, 2015: ADAPT - Adjuvant Dynamic marker-Adjusted Personalized Therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer

R. Shui, B. Yu, R. Bi, F. Yang and W. Yang, 2015: An interobserver reproducibility analysis of Ki67 visual assessment in breast cancer

Ausschlussgrund A6: Doppelpublikation, veraltete Publikation (nicht wie zeitl. Einschränkung)

Y. Liu, W. Yin, T. Yan, Y. Du, Z. Shao and J. Lu, 2013: The clinical significance of Ki-67 as a marker of prognostic value and chemosensitivity prediction in hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of the published literature

Recherchestrategien

Tabelle 55: Recherchestrategie SF 4.6-1,2,3 in MEDLINE (via Ovid) (13. Juli 2016)

#	Searches
1	*Dose Fractionation/
2	*Breast Neoplasms/rt [Radiotherapy]
3	Radiotherapy, Adjuvant/
4	Radiotherapy, Intensity-Modulated/ or Radiotherapy/ or Radiotherapy Dosage/
5	*Dose Hypofractionation/
6	*Radiation Oncology/
7	*Brachytherapy/
8	Axilla/
9	*Radiotherapy, dosage/
10	Lymph Nodes/
11	Lymphatic Metastasis/rt [Radiotherapy]
12	(hypofractiona* or "HFRT" or boost or radiation dos* or axilla* radiation).ti,ab,kw.
13	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11
14	12 and 13
15	breast neoplasms/ or carcinoma, ductal, breast/ or "hereditary breast and ovarian cancer syndrome"/ or Breast Neoplasms, Male/
16	breast/ or mammary glands, human/ or nipples/ or Breast Diseases/
17	Neoplasms/ or Adenocarcinoma/ or Carcinoma/
18	16 and 17
19	(brca or (breast adj4 (adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or metasta* or neoplasm* or tumor* or HER2 or PgR or ER)).ti,ab,kw.
20	15 or 18 or 19
21	14 and 20
22	limit 21 to english
23	limit 21 to german
24	22 or 23
25	limit 24 to yr="2011 -Current"
26	Randomized Controlled Trials as Topic/
27	randomized controlled trial/
28	Random Allocation/
29	Single Blind Method/
30	clinical trial/
31	clinical trial, phase i.pt.
32	clinical trial, phase ii.pt.
33	clinical trial, phase iii.pt.
34	clinical trial, phase iv.pt.
35	controlled clinical trial.pt.
36	randomized controlled trial.pt.
37	multicenter study.pt.

38	clinical trial.pt.
39	exp Clinical Trials as topic/
40	Double Blind Method/
41	26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40
42	(clinical adj trial\$.tw.
43	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
44	PLACEBOS/
45	placebo\$.tw.
46	randomly allocated.tw.
47	(allocated adj2 random\$.tw.
48	42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47
49	41 or 48
50	case report.tw.
51	letter/
52	historical article/
53	50 or 51 or 52
54	49 not 53
55	Meta-Analysis as Topic/
56	meta analy\$.tw.
57	metaanaly\$.tw.
58	Meta-Analysis/
59	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.
60	exp Review Literature as Topic/
61	or/55-60
62	cochrane.ab.
63	embase.ab.
64	(psychlit or psyclit).ab.
65	(psychinfo or psycinfo).ab.
66	(cinahl or cinhal).ab.
67	science citation index.ab.
68	bids.ab.
69	cancerlit.ab.
70	or/62-69
71	reference list\$.ab.
72	bibliograph\$.ab.
73	hand-search\$.ab.
74	relevant journals.ab.
75	manual search\$.ab.
76	or/71-75
77	selection criteria.ab.
78	data extraction.ab.

79	77 or 78
80	Review/
81	79 and 80
82	Comment/
83	Letter/
84	Editorial/
85	animal/
86	human/
87	85 not (85 and 86)
88	or/82-84,87
89	61 or 70 or 76 or 81
90	89 not 88
91	25 and 90
92	25 and 54
93	91 or 92

Anzahl der Treffer: n=153

Die Suche in MEDLINE (via Ovid) In-Process & Other Non-Indexed Citations Datenbank ergab n=0 Treffer. Die Recherchestrategie wurde für die Datenbanken CDSR, DARE und CENTRAL der Cochrane Library entsprechend modifiziert und die Suche ergab n=36 Treffer. Zusätzlich wurden die klinischen Register clinicaltrials.gov und EU trials mit den Begriffskombinationen - im Abschnitt Targeted Search: Intervention: 'hypofractionation AND breast cancer, ,brachytherapyAND breast cancer, ,brachytherapy AND radiation AND breast cancer', ,hypofractionation AND radiation AND breast cancer' nach Studien ab 2011, die bereits Ergebnisse aufweisen (*completed* und *has results/studies with results*), durchsucht. Es wurden n=5 Treffer durch diese Suche identifiziert.

Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 56: Ein- und Ausschlusskriterien für die Volltextdurchsicht (SF 4.6-1,2,3)

Einschlussgründe	
E1: Zielgruppe	Wie PICO
E2: Publikationstyp	Systematische Übersichtsarbeiten, RCTs
E3: Suchzeitraum	2011 - Aktuell
E4: Sprachen	Deutsch oder Englisch
E5: Intervention	Wie PICO
E6: Kontrolle(n)	Wie PICO
Ausschlussgründe	
A1	andere Zielgruppe/Thema (Erkrankung bzw. Patientenpopulation)
A2	Andere Intervention (nicht PICO)
A3	Andere Kontrolle (nicht PICO)
A4	Anderes Outcome (nicht PICO)
A5	Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)

Einschlussgründe	
A6	Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden; ggf. zu alte Publikation

Ergebnisse der Recherche

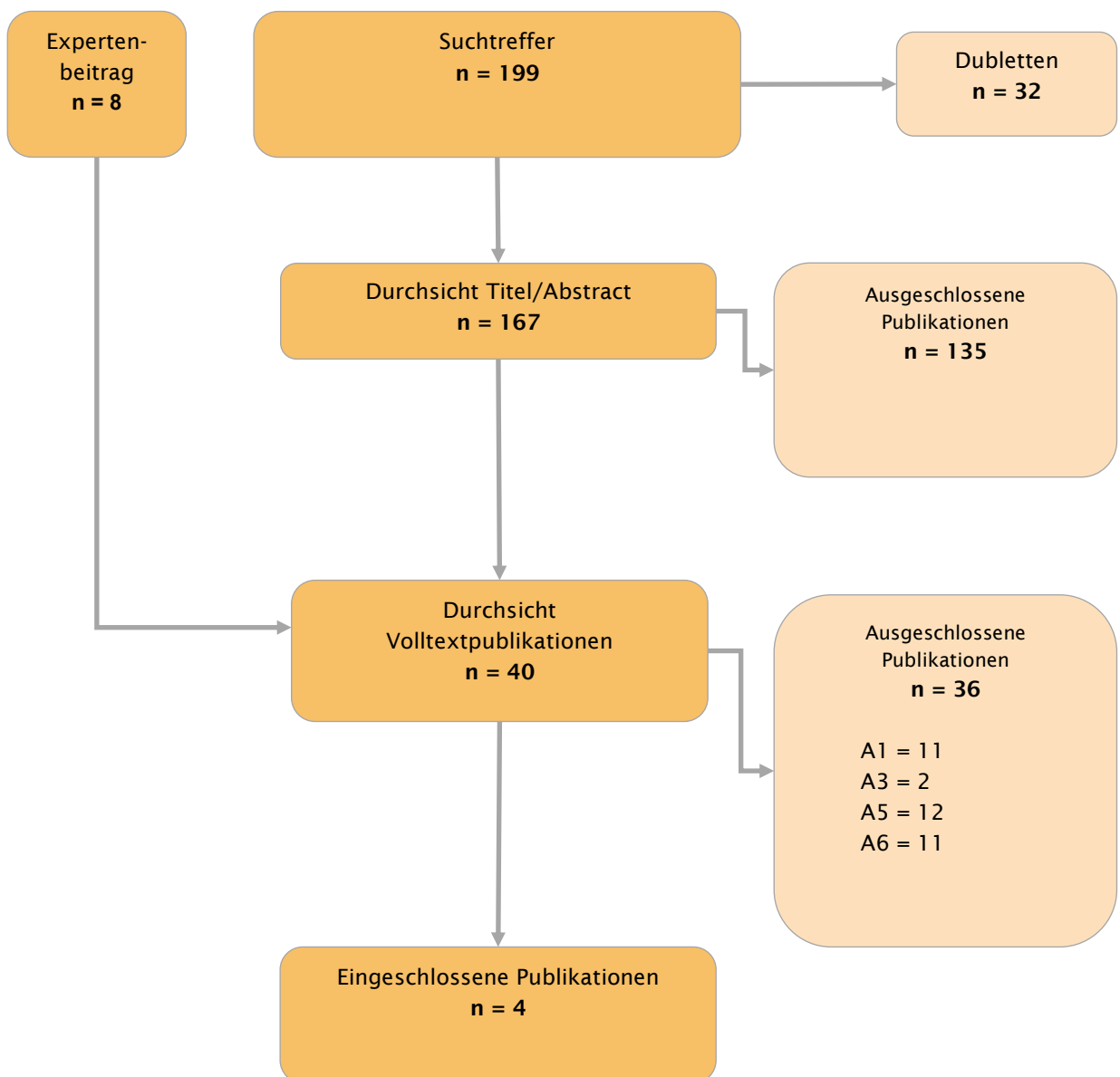


Abbildung 8: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Recherche SF 4.6-1,2,3 (Flussdiagramm)

Eingeschlossene Publikationen

L. Kong, J. Cheng, X. Ding, B. Li, J. Zhang, H. Li, W. Huang, T. Zhou and H. Sun, 2014: Efficacy and safety of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery: a meta-analysis of published comparative studies
M. Lehman, B. E. Hickey, D. P. Francis and A. M. See, 2014: Partial breast irradiation for early breast cancer
B. E. Hickey, M. L. James, M. Lehman, P. N. Hider, M. Jeffery, D. P. Francis and A. M. See, 2016: Fraction size in radiation therapy for breast conservation in early breast cancer
W. Budach, E. Bolke, K. Kammers, P. A. Gerber, C. Nestle-Kramling and C. Matuschek, 2015: Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials- an update

Ausgeschlossene Publikationen (Volltextscreening)**Ausschlussgrund A1: Anderes Thema (nicht Fragestellung)**

V. Askoxylakis, A. D. Jensen, M. F. Hafner, L. Fetzner, F. Sterzing, J. Heil, C. Sohn, J. Husing, U. Tiefenbacher, F. Wenz, J. Debus and H. Hof, 2011: Simultaneous integrated boost for adjuvant treatment of breast cancer--intensity modulated vs. conventional radiotherapy: the IMRT-MC2 trial
G. C. Barnett, C. E. Coles, R. M. Elliott, C. Baynes, C. Luccarini, D. Conroy, J. S. Wilkinson, J. Tyrer, V. Misra, R. Platte, S. L. Gulliford, M. R. Sydes, E. Hall, S. M. Bentzen, D. P. Dearnaley, N. G. Burnet, P. D. Pharoah, A. M. Dunning and C. M. West, 2012: Independent validation of genes and polymorphisms reported to be associated with radiation toxicity: a prospective analysis study
G. C. Barnett, J. S. Wilkinson, A. M. Moody, C. B. Wilson, N. Twyman, G. C. Wishart, N. G. Burnet and C. E. Coles, 2011: The Cambridge Breast Intensity-modulated Radiotherapy Trial: patient- and treatment-related factors that influence late toxicity
Y. Chung, J. W. Kim, K. H. Shin, S. S. Kim, S. J. Ahn, W. Park, H. S. Lee, D. W. Kim, K. C. Lee, H. S. Suh, J. H. Kim, H. S. Shin, Y. B. Kim and C. O. Suh, 2015: Dummy run of quality assurance program in a phase 3 randomized trial investigating the role of internal mammary lymph node irradiation in breast cancer patients: Korean Radiation Oncology Group 08-06 study
R. Ciervide, S. Dhage, A. Guth, R. L. Shapiro, D. M. Axelrod, D. F. Roses and S. C. Formenti, 2012: Five year outcome of 145 patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) after accelerated breast radiotherapy
G. Fastner, F. Sedlmayer, F. Merz, H. Deutschmann, R. Reitsamer, C. Menzel, C. Stierle, A. Farmini, T. Fischer, A. Ciabattini, A. Mirri, E. Hager, G. Reinartz, C. Lemanski, R. Orecchia and V. Valentini, 2013: IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: long term results of an ISORT pooled analysis
L. Hathout, T. Hijal, V. Theberge, B. Fortin, H. Vulpe, J. C. Hogue, C. Lambert, H. Bahig, L. Provencher, P. Vavassis and M. Yassa, 2013: Hypofractionated radiation therapy for breast ductal carcinoma in situ
E. Hau, L. H. Browne, S. Khanna, S. Cail, G. Cert, Y. Chin, C. Clark, S. Inder, A. Szwajcer and P. H. Graham, 2012: Radiotherapy breast boost with reduced whole-breast dose is associated with improved cosmesis: the results of a comprehensive assessment from the St. George and Wollongong randomized breast boost trial

M. B. Mukesh, G. C. Barnett, J. S. Wilkinson, A. M. Moody, C. Wilson, L. Dorling, C. Chan Wah Hak, W. Qian, N. Twyman, N. G. Burnet, G. C. Wishart and C. E. Coles, 2013: Randomized controlled trial of intensity-modulated radiotherapy for early breast cancer: 5-year results confirm superior overall cosmesis

M. B. Mukesh, E. Harris, S. Collette, C. E. Coles, H. Bartelink, J. Wilkinson, P. M. Evans, P. Graham, J. Haviland, P. Poortmans, J. Yarnold and R. Jena, 2013: Normal tissue complication probability (NTCP) parameters for breast fibrosis: pooled results from two randomised trials

T. Mulliez, L. Veldeman, A. Greveling, B. Speleers, S. Sadeghi, D. Berwouts, F. Decoster, T. Vercauteren, W. Gersem, R. Broecke and W. Neve, 2013: Hypofractionated whole breast irradiation for patients with large breasts: a randomized trial comparing prone and supine positions

Ausschlussgrund A3: Andere Kontrolle (nicht PICO)

J. L. Guinot, M. I. Tortajada, M. Carrascosa, V. Crispin, A. Otero, B. Rios, E. Rivin, M. Santos, P. Soler and L. Arribas, 2012: Ten-year results of a phase II study with a single fraction of high-dose-rate brachytherapy (FAST-boost) after whole breast irradiation in invasive breast carcinoma

M. Donker, G. van Tienhoven, M. E. Straver, P. Meijnen, C. J. van de Velde, R. E. Mansel, L. Cataliotti, A. H. Westenberg, J. H. Klinkenbijn, L. Orzalesi, W. H. Bouma, H. C. van der Mijle, G. A. Nieuwenhuijzen, S. C. Veltkamp, L. Slaets, N. J. Duez, P. W., 2014: 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

Ausschlussgrund A5: Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)

K. S. Corbin, P. L. Dorn, S. K. Jain, H. A. Al-Hallaq, Y. Hasan and S. J. Chmura, 2014: Hypofractionated radiotherapy does not increase acute toxicity in large-breasted women: results from a prospectively collected series

M. Dore, B. Cutuli, P. Cellier, L. Champion and M. Le Blanc, 2015: Hypofractionated irradiation in elderly patients with breast cancer after breast conserving surgery and mastectomy : Analysis of 205 cases

G. M. Freedman, J. R. White, D. W. Arthur, X. Allen Li and F. A. Vicini, 2013: Accelerated fractionation with a concurrent boost for early stage breast cancer

T. Ishihara, E. Yoden, K. Konishi, N. Nagase, K. Yoshida, J. Kurebayashi, H. Sonoo, N. Murashima, R. Sasaki and J. Hiratsuka, 2014: Long-term outcome of hypofractionated radiotherapy to the whole breast of Japanese women after breast-conserving surgery

R. Jagsi, K. A. Griffith, T. P. Boike, E. Walker, T. Nurusev, I. S. Grills, J. M. Moran, M. Feng, J. Hayman and L. J. Pierce, 2015: Differences in the Acute Toxic Effects of Breast Radiotherapy by Fractionation Schedule: Comparative Analysis of Physician-Assessed and Patient-Reported Outcomes in a Large Multicenter Cohort

K. Karasawa, H. Kunogi, T. Hirai, H. Hojo, H. Hirowatari, H. Izawa, K. Ito, K. Sasai, M. Kawashima, T. Furuya, S. Sugimoto, C. Kurokawa, S. Ozawa and M. Saito, 2014: Comparison of hypofractionated and conventionally fractionated whole-breast irradiation for early breast cancer patients: a single-institute study of 1,098 patients

S. F. Shaitelman, P. J. Schlembach, I. Arzu, M. Ballo, E. S. Bloom, D. Buchholz, G. M. Chronowski, T. Dvorak, E. Grade, K. E. Hoffman, P. Kelly, M. Ludwig, G. H. Perkins, V. Reed, S. Shah, M. C. Stauder, E.

A. Strom, W. Tereffe, W. A. Woodward, J. Ensor,, 2015: Acute and Short-term Toxic Effects of Conventionally Fractionated vs Hypofractionated Whole-Breast Irradiation: A Randomized Clinical Trial
V. Strnad, O. J. Ott, G. Hildebrandt, D. Kauer-Dorner, H. Knauerhase, T. Major, J. Lyczek, J. L. Guinot, J. Dunst, C. Gutierrez Miguelez, P. Slampa, M. Allgauer, K. Lossl, B. Polat, G. Kovacs, A. R. Fishedick, T. G. Wendt, R. Fietkau, M. Hindemith, A. Re, 2016: 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 ran
L. M. van Roozendaal, J. H. de Wilt, T. van Dalen, J. A. van der Hage, L. J. Strobbe, L. J. Boersma, S. C. Linn, M. B. Lobbes, P. M. Poortmans, V. C. Tjan-Heijnen, K. K. Van de Vijver, J. de Vries, A. H. Westenberg, A. G. Kessels and M. L. Smidt, 2015: The value of completion axillary treatment in sentinel node positive breast cancer patients undergoing a mastectomy: a Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-07)
U. Veronesi, R. Orecchia, P. Maisonneuve, G. Viale, N. Rotmensz, C. Sangalli, A. Luini, P. Veronesi, V. Galimberti, S. Zurrada, M. C. Leonardi, R. Lazzari, F. Cattani, O. Gentilini, M. Intra, P. Caldarella and B. Ballardini, 2013: Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial
W. Budach, E. Bolke and C. Matuschek, 2015: Hypofractionated Radiotherapy as Adjuvant Treatment in Early Breast Cancer. A Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials
L. B. Thorsen, B. V. Offersen, H. Dano, M. Berg, I. Jensen, A. N. Pedersen, S. J. Zimmermann, H. J. Brodersen, M. Overgaard and J. Overgaard, 2016: DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer

Ausschlussgrund A6: Doppelpublikation, veraltete Publikation (nicht wie zeitl. Einschränkung)

F. T. group, R. K. Agrawal, A. Alhasso, P. J. Barrett-Lee, J. M. Bliss, P. Bliss, D. Bloomfield, J. Bowen, A. M. Brunt, E. Donovan, M. Emson, A. Goodman, A. Harnett, J. S. Haviland, R. Kaggwa, J. P. Morden, A. Robinson, S. Simmons, A. Stewart, M. A. Syden, 2011: First results of the randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015)
J. S. Haviland, J. R. Owen, J. A. Dewar, R. K. Agrawal, J. Barrett, P. J. Barrett-Lee, H. J. Dobbs, P. Hopwood, P. A. Lawton, B. J. Magee, J. Mills, S. Simmons, M. A. Sydenham, K. Venables, J. M. Bliss and J. R. Yarnold, 2013: 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
L. Livi, I. Meattini, L. Marrazzo, G. Simontacchi, S. Pallotta, C. Saieva, F. Paiar, V. Scotti, C. De Luca Cardillo, P. Bastiani, L. Orzalesi, D. Casella, L. Sanchez, J. Nori, M. Fambrini and S. Bianchi, 2015: Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial
C. Polgár, J. Fodor, T. Major, Z. Sulyok and M. Kásler, 2013: Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial
Y. Tsang, J. Haviland, K. Venables and J. Yarnold, 2012: The impact of dose heterogeneity on late normal tissue complication risk after hypofractionated whole breast radiotherapy
J. S. Vaidya, M. Baum, J. S. Tobias, F. Wenz, S. Massarut, M. Keshtgar, B. Hilaris, C. Saunders, N. R. Williams, C. Brew-Graves, T. Corica, M. Roncadin, U. Kraus-Tiefenbacher, M. Sutterlin, M. Bulsara and D.

Joseph, 2011: Long-term results of targeted intraoperative radiotherapy (Targit) boost during breast-conserving surgery
B. Yang, X. D. Wei, Y. T. Zhao and C. M. Ma, 2014: Dosimetric evaluation of integrated IMRT treatment of the chest wall and supraclavicular region for breast cancer after modified radical mastectomy
T. J. Whelan, I. A. Olivotto, W. R. Parulekar, I. Ackerman, B. H. Chua, A. Nabid, K. A. Vallis, J. R. White, P. Rousseau, A. Fortin, L. J. Pierce, L. Manchul, S. Chafe, M. C. Nolan, P. Craighead, J. Bowen, D. R. McCready, K. I. Pritchard, K. Gelmon, Y. Mu, 2015: Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer
J. S. Vaidya, F. Wenz, M. Bulsara, J. S. Tobias, D. J. Joseph, M. Keshtgar, H. L. Flyger, S. Massarut, M. Alvarado, C. Saunders, W. Eiermann, M. Metaxas, E. Sperk, M. Sutterlin, D. Brown, L. Esserman, M. Roncadin, A. Thompson, J. A. Dewar, H. M. Holtveg,, 2014: 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.[Erratum appears in Lancet. 2014 Feb 15;383(9917):602]
P. M. Poortmans, S. Collette, C. Kirkove, E. Van Limbergen, V. Budach, H. Struikmans, L. Collette, A. Fourquet, P. Maingon, M. Valli, K. De Winter, S. Marnitz, I. Barillot, L. Scandolaro, E. Vonk, C. Rodenhuis, H. Marsiglia, N. Weidner, G. van Tienhoven,, 2015: Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer
T. J. Whelan, I. A. Olivotto, W. R. Parulekar, I. Ackerman, B. H. Chua, A. Nabid, K. A. Vallis, J. R. White, P. Rousseau, A. Fortin, L. J. Pierce, L. Manchul, S. Chafe, M. C. Nolan, P. Craighead, J. Bowen, D. R. McCready, K. I. Pritchard, K. Gelmon, Y. Mu, 2015: Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer

13.5.5. Kapitel 4.7.5 Antikörpertherapie

Recherchestrategie

Tabelle 57: Recherchestrategie SF 4.7.5-1,2 in MEDLINE (via Ovid) (24. August 2016)

#	Searches
1	breast neoplasms/ or carcinoma, ductal, breast/ or "hereditary breast and ovarian cancer syndrome"/ or Breast Neoplasms, Male/
2	breast/ or mammary glands, human/ or nipples/ or Breast Diseases/
3	Neoplasms/ or Adenocarcinoma/ or Carcinoma/
4	2 and 3
5	(brca or (breast adj4 (adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or metasta* or neoplasm* or tumor?r or HER2 or PgR or ER)).ti,ab,kw.
6	1 or 4 or 5
7	("HER2-positive" or "HER2-(+)").ti,ab,kw.
8	6 and 7
9	antibodies, monoclonal, humanized/ or antineoplastic agents/
10	(antineoplastic or monoclonal antibod*).ti,ab,kw.
11	9 or 10
12	trastuzumab/
13	(trastuzumab or Herceptin or hertin or kadcyla).ti,ab,kw.
14	12 or 13
15	11 and 14
16	8 and 15
17	limit 16 to yr="2006 -Current"
18	limit 17 to (english or german)
19	Meta-Analysis as Topic/
20	meta analy\$.tw.
21	metaanaly\$.tw.
22	Meta-Analysis/
23	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.
24	exp Review Literature as Topic/
25	or/19-24
26	cochrane.ab.
27	embase.ab.
28	(psychlit or psyclit).ab.
29	(psychinfo or psycinfo).ab.
30	(cinahl or cinhal).ab.
31	science citation index.ab.
32	bids.ab.
33	cancerlit.ab.
34	or/26-33

35	reference list\$.ab.
36	bibliograph\$.ab.
37	hand-search\$.ab.
38	relevant journals.ab.
39	manual search\$.ab.
40	or/35-39
41	selection criteria.ab.
42	data extraction.ab.
43	41 or 42
44	Review/
45	43 and 44
46	Comment/
47	Letter/
48	Editorial/
49	animal/
50	human/
51	49 not (49 and 50)
52	or/46-48,51
53	25 or 34 or 40 or 45
54	53 not 52
55	18 and 54

Anzahl der Treffer in MEDLINE (via Ovid): **n=63**

Die Recherche in MEDLINE In Process & Other non-indexed Citations (via Ovid) ergab n=1 Treffer. Für die Recherche in der Cochrane Library (CDSR, DARE) wurde die oben genannte Strategie entsprechend angepasst und die Suche ergab n=23 Treffer in den Datenbanken Cochrane Reviews und Other Reviews.

Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 58: Ein- und Ausschlusskriterien für die Volltextdurchsicht (SF 4.7.5-1,2)

Einschlussgründe	
E1: Zielgruppe	Wie in PICO definiert
E2: Publikationstyp	Wie in PICO definiert
E3: Suchzeitraum	2006 - Aktuell
E4: Sprachen	Deutsch und englisch
E5: Intervention	Wie in PICO definiert
E6: Kontrolle(n)	Wie in PICO definiert
Ausschlussgründe	
A1	andere Zielgruppe/Thema (Erkrankung bzw. Patientenpopulation)
A2	Andere Intervention (nicht PICO)
A3	Andere Kontrolle (nicht PICO)
A4	Anderes Outcome (nicht PICO)
A5	Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)

Einschlussgründe	
A6	Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

Ergebnisse der Recherche

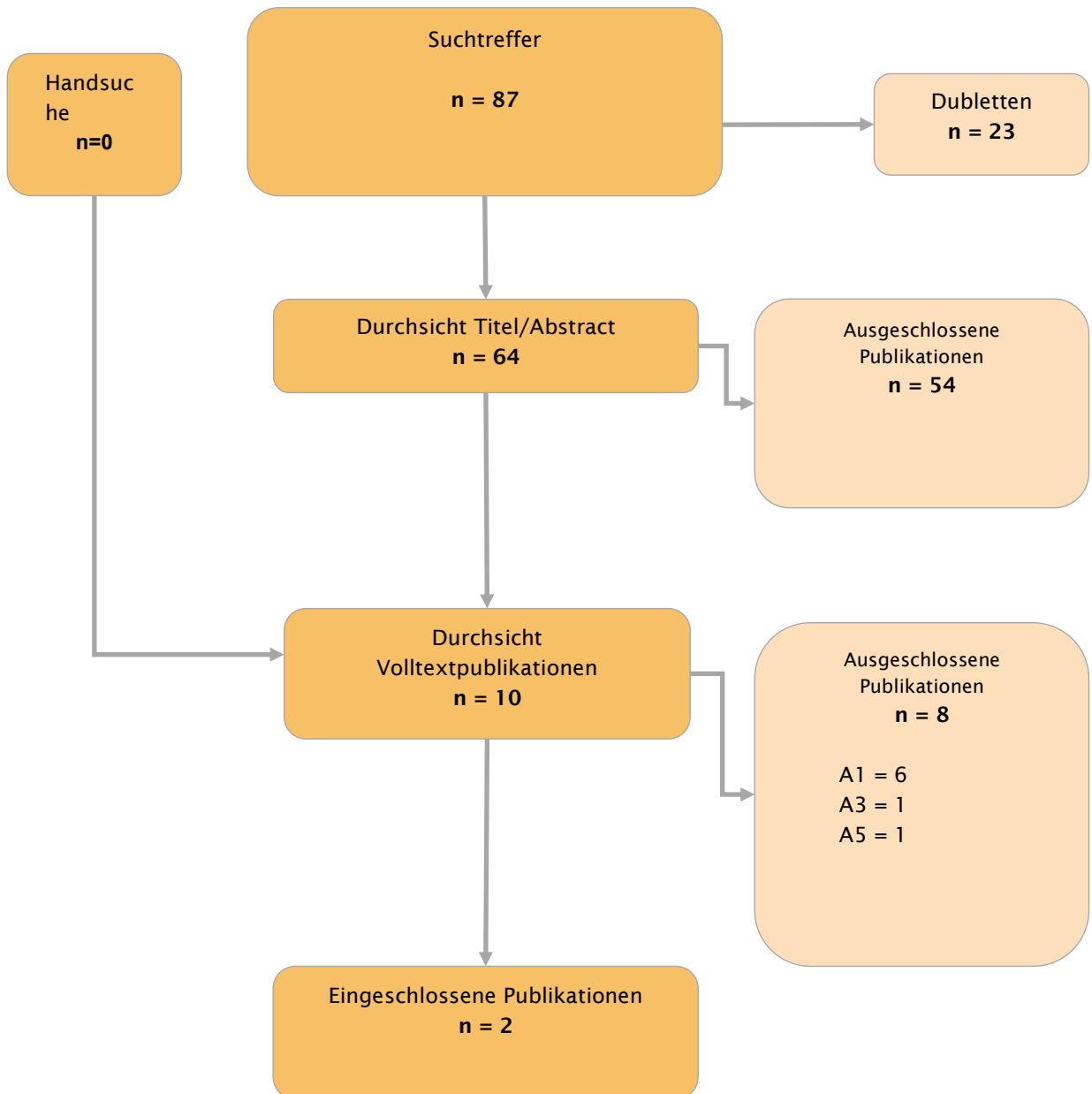


Abbildung 9: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Recherche SF 4.7.5-1,2 (Flussdiagramm)

Eingeschlossene Publikationen

L. Moja, L. Tagliabue, S. Balduzzi, E. Parmelli, V. Pistotti, V. Guarneri and R. D'Amico, 2012: Trastuzumab containing regimens for early breast cancer

Q. Zhou, W. Yin, Y. Du and J. Lu, 2014: For or against adjuvant trastuzumab for pT1a-bN0M0 breast cancer patients with HER2-positive tumors: a meta-analysis of published literatures

Ausgeschlossene Publikationen (Volltextscreening)**Ausschlussgrund A1: Andere(s) Zielgruppe/ Thema (nicht Fragestellung)**

J. Brollo, G. Curigliano, D. Disalvatore, B. F. Marrone, C. Criscitiello, V. Bagnardi, M. C. Kneubil, L. Fumagalli, M. Locatelli, S. Manunta and A. Goldhirsch, 2013: Adjuvant trastuzumab in elderly with HER-2 positive breast cancer: a systematic review of randomized controlled trials

I. J. Dahabreh, H. Linardou, F. Siannis, G. Fountzilas and S. Murray, 2008: Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (Structured abstract)

C. A. Harris, R. L. Ward, T. A. Dobbins, A. K. Drew and S. Pearson, 2011: The efficacy of HER2-targeted agents in metastatic breast cancer: a meta-analysis

C. C. O'Sullivan, I. Bradbury, C. Campbell, M. Spielmann, E. A. Perez, H. Joensuu, J. P. Costantino, S. Delaloge, P. Rastogi, D. Zardavas, K. V. Ballman, E. Holmes, E. de Azambuja, M. Piccart-Gebhart, J. A. Zujewski and R. D. Gelber, 2015: Efficacy of Adjuvant Trastuzumab for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer and Tumors < 2 cm: A Meta-Analysis of the Randomized Trastuzumab Trials

W. Yin, Y. Jiang, Z. Shen, Z. Shao and J. Lu, 2011: Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials

F. Du, P. Yuan, W. Zhu, J. Wang, F. Ma, Y. Fan and B. Xu, 2014: Is it safe to give anthracyclines concurrently with trastuzumab in neo-adjuvant or metastatic settings for HER2-positive breast cancer? A meta-analysis of randomized controlled trials

Ausschlussgrund A3: Andere Kontrolle (nicht PICO)

G. A. Viani, S. L. Afonso, E. J. Stefano, L. I. De Fendi and F. V. Soares, 2007: Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials

Ausschlussgrund A5: Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)

A. Templeton, A. Ocana, B. Seruga, F. Vera-Badillo, L. Carlsson, P. Bedard and E. Amir, 2012: Management of small HER2 overexpressing tumours

13.5.6. Kapitel 5.3 Therapie der lokoregionalen Rezidivs

Recherchestrategien

Tabelle 59: Recherchestrategie SF 5.3-1 in MEDLINE (via Ovid) (29. Juni 2016)

#	Searches
1	breast neoplasms/ or carcinoma, ductal, breast/ or Breast Neoplasms, Male/ or inflammatory breast neoplasms/
2	breast/ or mammary glands, human/ or nipples/ or Breast Diseases/
3	Neoplasms/ or Adenocarcinoma/ or Carcinoma/
4	2 and 3
5	(brca or (breast adj4 (adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or metasta* or neoplasm* or tumor?r))).ti,ab,kw.
6	1 or 4 or 5
7	Neoplasms, Second Primary/ or Neoplasm Recurrence, Local/ or clavicle/ or recurrence/ or axilla/ or lymph nodes/ or lymphatic metastasis/
8	((ipsilateral or contralateral or supraclavicular or internal mamma*) adj3 (lymph* or lymph nod* or metasta*)).ti,ab,kw.
9	7 and 8
10	6 and 9
11	limit 10 to yr="2007 -Current"
12	limit 11 to english
13	limit 11 to german
14	12 or 13
15	Meta-Analysis as Topic/
16	meta analy\$.tw.
17	metaanaly\$.tw.
18	Meta-Analysis/
19	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.
20	exp Review Literature as Topic/
21	or/15-20
22	cochrane.ab.
23	embase.ab.
24	(psychlit or psyclit).ab.
25	(psychinfo or psycinfo).ab.
26	(cinahl or cinhal).ab.
27	science citation index.ab.
28	bids.ab.
29	cancerlit.ab.
30	or/22-29
31	reference list\$.ab.
32	bibliograph\$.ab.
33	hand-search\$.ab.

34	relevant journals.ab.
35	manual search\$.ab.
36	or/31-35
37	selection criteria.ab.
38	data extraction.ab.
39	37 or 38
40	Review/
41	39 and 40
42	Comment/
43	Letter/
44	Editorial/
45	animal/
46	human/
47	45 not (45 and 46)
48	or/42-44,47
49	21 or 30 or 36 or 41
50	49 not 48
51	14 and 50

Anzahl der Treffer: n=11

Die Recherche in MEDLINE In Process & Other non-indexed Citations (via Ovid) ergab n=0 Treffer. Für die Recherche in den Datenbanken CDSR der Cochrane Library wurde die oben genannte Strategie entsprechend angepasst und die Suche ergab n=0 Treffer in den Datenbanken Cochrane Reviews und Other Reviews. Die Suche nach DARE Reviews via PubMed Health ergab n=11 Treffer (Publikationen ab 2007).

Tabelle 60: Recherchestrategie SF 5.3-1 in MEDLINE (via Ovid) (29. Juni 2016)

Searches	Results
1	breast neoplasms/ or carcinoma, ductal, breast/ or Breast Neoplasms, Male/ or inflammatory breast neoplasms/
2	breast/ or mammary glands, human/ or nipples/ or Breast Diseases/
3	Neoplasms/ or Adenocarcinoma/ or Carcinoma/
4	2 and 3
5	((brca or (breast adj4 (adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or metasta* or neoplasm* or tumo?r))).ti,ab,kw.
6	1 or 4 or 5
7	Neoplasms, Second Primary/ or Neoplasm Recurrence, Local/ or clavicle/ or recurrence/ or axilla/ or lymph nodes/ or lymphatic metastasis/
8	((ipsilateral or contralateral or supraclavicular or internal mamma*) adj3 (lymph* or lymph nod* or metasta*)).ti,ab,kw.
9	7 and 8
10	6 and 9

11	limit 10 to yr="2007 -Current"
12	limit 11 to english
13	limit 11 to german
14	12 or 13
15	Randomized Controlled Trials as Topic/
16	randomized controlled trial/
17	Random Allocation/
18	Single Blind Method/
19	clinical trial/
20	clinical trial, phase i.pt.
21	clinical trial, phase ii.pt.
22	clinical trial, phase iii.pt.
23	clinical trial, phase iv.pt.
24	controlled clinical trial.pt.
25	randomized controlled trial.pt.
26	multicenter study.pt.
27	clinical trial.pt.
28	exp Clinical Trials as topic/
29	Double Blind Method/
30	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29
31	(clinical adj trial\$.tw.
32	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
33	PLACEBOS/
34	placebo\$.tw.
35	randomly allocated.tw.
36	(allocated adj2 random\$.tw.
37	31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36
38	30 or 37
39	case report.tw.
40	letter/
41	historical article/
42	39 or 40 or 41
43	38 not 42
44	14 and 43

Anzahl der Treffer: n=20

Die Recherche in MEDLINE In Process & Other non-indexed Citations (via Ovid) ergab n=0 Treffer. Für die Recherche in der Cochrane Library (CENTRAL) wurde die oben genannte Strategie entsprechend angepasst und die Suche ergab n=8 Treffer im Cochrane Centre Register of Controlled Trials (CENTRAL). Zusätzlich wurden die klinischen Register clinicaltrials.gov und EU trials mit den Begriffskombinationen ‚lymph node AND recurrence AND metastases AND breast cancer‘, und ‚lymph node AND recurrent AND metastasis AND breast cancer ‘ und ‚lymphatic recurrence AND metastasis AND breast cancer‘ ab 2007

nach Studien, die bereits Ergebnisse aufweisen (completed und has results), durchsucht. Es wurde n=2 Treffer durch diese Suche identifiziert.

Tabelle 61: Recherchestrategie SF 5.3-1 in MEDLINE (via Ovid) (08. Juli.2016)

Searches	Results
1	breast neoplasms/ or carcinoma, ductal, breast/ or Breast Neoplasms, Male/ or inflammatory breast neoplasms/
2	breast/ or mammary glands, human/ or nipples/ or Breast Diseases/
3	Neoplasms/ or Adenocarcinoma/ or Carcinoma/
4	2 and 3
5	(brca or (breast adj4 (adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or metastas* or neoplasm* or tumor?r))).ti,ab,kw.
6	1 or 4 or 5
7	Neoplasms, Second Primary/ or Neoplasm Recurrence, Local/ or clavicle/ or recurrence/ or axilla/ or lymph nodes/ or lymphatic metastasis/
8	((ipsilateral or contralateral or supraclavicular or internal mamma*) adj3 (lymph* or lymph nod* or metastas*)).ti,ab,kw.
9	7 and 8
10	6 and 9
11	limit 10 to yr="2007 -Current"
12	limit 11 to english
13	limit 11 to german
14	12 or 13
15	Epidemiologic studies/
16	exp case control studies/
17	exp cohort studies/
18	Case control.tw.
19	(cohort adj (study or studies)).tw.
20	Cohort analy\$.tw.
21	(Follow up adj (study or studies)).tw.
22	(observational adj (study or studies)).tw.
23	Longitudinal.tw.
24	Retrospective.tw.
25	Cross sectional.tw.
26	Cross-sectional studies/
27	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26
28	14 and 27

Anzahl der Treffer: n=91

Die Recherche in MEDLINE In Process & Other non-indexed Citations (via Ovid) ergab n=0 Treffer

Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 62: Ein- und Ausschlusskriterien für die Volltextdurchsicht (SF 5.3-1)

Einschlussgründe	
E1: Zielgruppe	Wie PICO
E2: Publikationstyp	Systematische Übersichtsarbeiten, RCTs, Observational Studies
E3: Suchzeitraum	2007 - Aktuell
E4: Sprachen	Deutsch oder Englisch
E5: Intervention	Wie PICO
E6: Kontrolle(n)	Wie PICO
Ausschlussgründe	
A1	andere Zielgruppe/Thema (Erkrankung bzw. Patientenpopulation)
A2	Andere Intervention (nicht PICO)
A3	Andere Kontrolle (nicht PICO)
A4	Anderes Outcome (nicht PICO)
A5	Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
A6	Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden; ggf. zu alte Publikation

Ergebnisse der Recherche

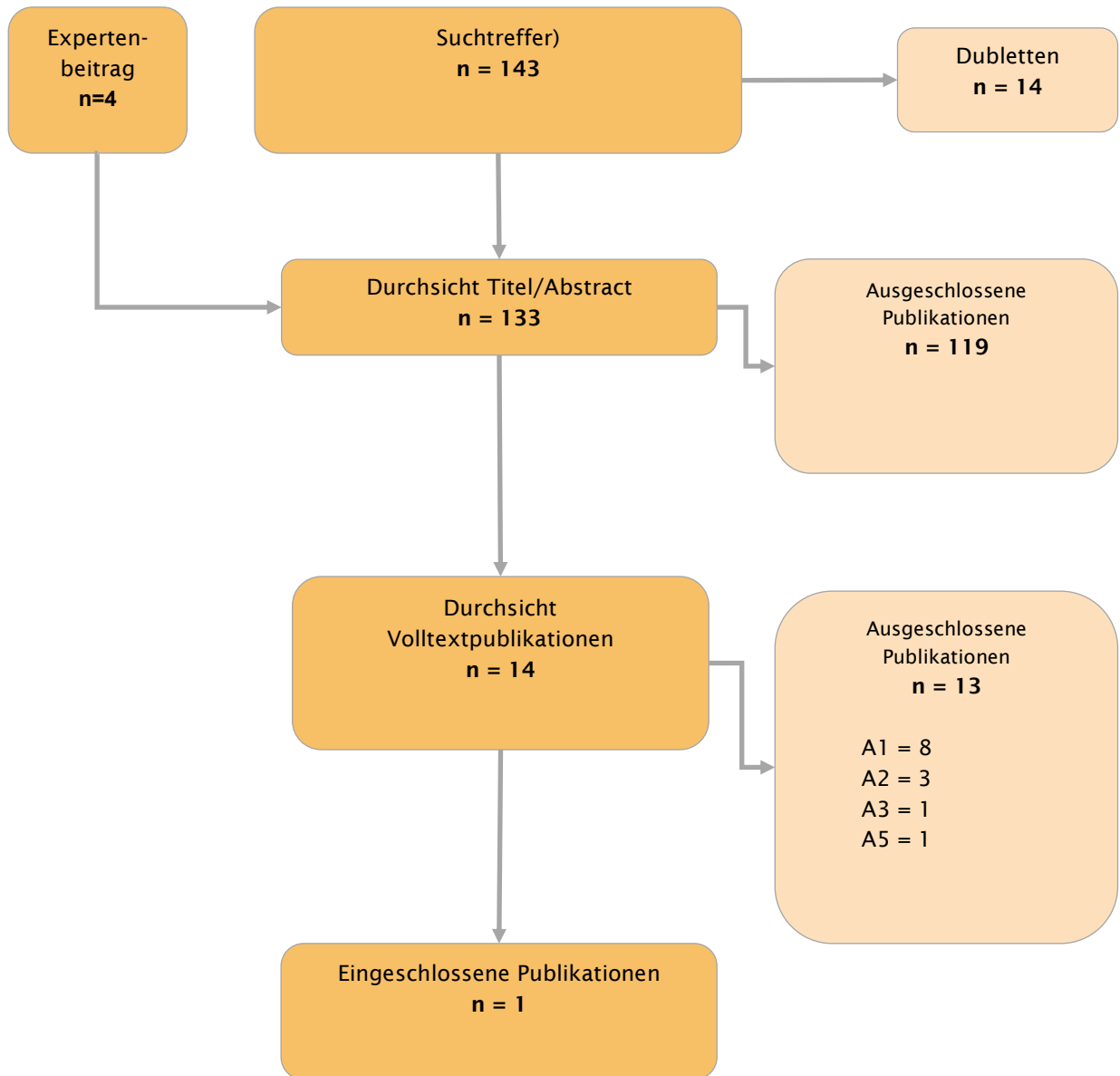


Abbildung 10: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Recherche SF 5.3-1 (Flussdiagramm)

Eingeschlossene Publikationen

S. Aebi, S. Gelber, S. J. Anderson, I. Lang, A. Robidoux, M. Martin, J. W. Nortier, A. H. Paterson, M. F. Rimawi, J. M. Canada, B. Thurlimann, E. Murray, E. P. Mamounas, C. E. Geyer, Jr., K. N. Price, A. S. Coates, R. D. Gelber, P. Rastogi, N. Wolmark and I. L. Wapnir, 2014: Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial

Ausgeschlossene Publikationen (Volltextscreening)**Ausschlussgrund A1: Anderes Thema (nicht Fragestellung)**

W. Wang, P. Yuan, J. Wang, F. Ma, P. Zhang, Q. Li and B. Xu, 2014: Management of contralateral axillary lymph node metastasis from breast cancer: a clinical dilemma

L. Chen, Y. Gu, S. Leaw, Z. Wang, P. Wang, X. Hu, J. Chen, J. Lu and Z. Shao, 2010: Internal mammary lymph node recurrence: rare but characteristic metastasis site in breast cancer

V. Fulga, L. Rudico, A. R. Balica, A. M. Cimpean, L. Saptefrati and M. Raica, 2015: Invasive ductal carcinoma of no special type and its corresponding lymph node metastasis: do they have the same immunophenotypic profile?

S. Lanitis, K. A. Behranwala, R. Al-Mufti and D. Hadjiminias, 2009: Axillary metastatic disease as presentation of occult or contralateral breast cancer

S. Ohsumi, T. Inoue, S. Kiyoto, F. Hara, M. Takahashi, D. Takabatake, S. Takashima, K. Aogi and S. Takashima, 2011: Detection of isolated ipsilateral regional lymph node recurrences by F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-CT in follow-up of postoperative breast cancer patients

M. Moosdorff, G. Vugts, A. J. Maaskant-Braat, L. J. Strobbe, A. C. Voogd, M. L. Smidt and G. A. Nieuwenhuijzen, 2015: Contralateral lymph node recurrence in breast cancer: Regional event rather than distant metastatic disease. A systematic review of the literature

B. J. van Wely, S. Teerenstra, D. A. Schinagel, T. J. Aufenacker, J. H. de Wilt and L. J. Strobbe, 2011: Systematic review of the effect of external beam radiation therapy to the breast on axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy

P. Kaur, J. V. Kiluk, T. Meade, D. Ramos, W. Koeppel, J. Jara, J. King and C. E. Cox, 2011: Sentinel lymph node biopsy in patients with previous ipsilateral complete axillary lymph node dissection

Ausschlussgrund A2: Andere Intervention (nicht PICO)

L. Z. Braunstein, A. Niemierko, M. N. Shenouda, L. Truong, B. T. Sadek, R. Abi Raad, J. S. Wong, R. S. Punglia, A. G. Taghian and J. R. Bellon, 2015: Outcome following local-regional recurrence in women with early-stage breast cancer: impact of biologic subtype

A. N. Pedersen, S. Moller, K. D. Steffensen, V. Haahr, M. Jensen, M. M. Kempel, S. L. Jepsen, E. L. Madsen, A. Roslind, E. Sandberg, C. Schollkopf, P. G. Sorensen, K. M. Windfeldt and M. Andersson, 2011: Supraclavicular recurrence after early breast cancer: a curable condition?

Y. Fan, B. Xu, Y. Liao, S. Yao and Y. Sun, 2010: A retrospective study of metachronous and synchronous ipsilateral supraclavicular lymph node metastases in breast cancer patients

Ausschlussgrund A3: Andere Kontrolle (nicht PICO)

X. Z. Chang, J. Yin, J. Sun, X. H. Zhang and X. C. Cao, 2013: A retrospective study of different local treatments in breast cancer patients with synchronous ipsilateral supraclavicular lymph node metastasis

Ausschlussgrund A5: Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)

M. Moosdorff, L. M. van Roozendaal, L. J. Strobbe, S. Aebi, D. A. Cameron, J. M. Dixon, A. E. Giuliano, B. G. Haffty, B. E. Hickey, C. A. Hudis, V. S. Klimberg, B. Koczwara, T. Kuhn, M. E. Lippman, A. Lucci, M. Piccart, B. D. Smith, V. C. Tjan-Heijnen, C. J. van de Velde, K. J. Van Zee, J. B. Vermorken, G. Viale, A. C. Voogd, I. L. Wapnir, J. R. White and M. L. Smidt, 2014: Maastricht Delphi consensus on event definitions for classification of recurrence in breast cancer research

13.5.7. Kapitel 5.4 Fernmetastasen

Recherchestrategien

Tabelle 63: Recherchestrategie SF 5.4-1 in MEDLINE (via Ovid) (06. April 2016)

#	Searches
1	breast neoplasms/ or carcinoma, ductal, breast/ or "hereditary breast and ovarian cancer syndrome"/ or Breast Neoplasms, Male/
2	breast/ or mammary glands, human/ or nipples/ or Breast Diseases/
3	Neoplasms/ or Adenocarcinoma/ or Carcinoma/
4	2 and 3
5	(brca or (breast adj4 (adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or metasta* or neoplasm* or tumo?r or HER2 or PgR or ER))).ti,ab,kw.
6	1 or 4 or 5
7	Meta-Analysis as Topic/
8	meta analy\$.tw.
9	metaanaly\$.tw.
10	Meta-Analysis/
11	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.
12	exp Review Literature as Topic/
13	or/7-12
14	cochrane.ab.
15	embase.ab.
16	(psychlit or psyclit).ab.
17	(psychinfo or psycinfo).ab.
18	(cinahl or cinhal).ab.
19	science citation index.ab.
20	bids.ab.
21	cancerlit.ab.
22	or/14-21
23	reference list\$.ab.
24	bibliograph\$.ab.
25	hand-search\$.ab.
26	relevant journals.ab.
27	manual search\$.ab.
28	or/23-27
29	selection criteria.ab.
30	data extraction.ab.
31	29 or 30
32	Review/
33	31 or 32
34	Comment/
35	Letter/
36	Editorial/

37	animal/
38	human/
39	37 not (37 and 38)
40	or/34-36,39
41	13 or 22 or 28 or 33
42	41 not 40
43	therapeutics/ or biological therapy/ or combined modality therapy/ or drug therapy/ or Enzyme Therapy/ or aromatase inhibitors/ or topoisomerase inhibitors/ or estrogen antagonists/ or estrogen receptor antagonists/ or estrogen receptor modulators/
44	Antineoplastic Agents/dt, tu [Drug Therapy, Therapeutic Use]
45	43 or 44
46	(regim* or intervention* or treat* or therap* or pharmacotherap*).ti,ab,kw.
47	("anti tumor" or "anti tumour" or antineoplastic or drug or prodrug* or chemo or "anti hormone" or "anti hormones" or enzyme* or systemic or endocr* or enzyme blocker or aromatase inhibitor* or "LHRH agonist" or "Luteinising hormone releasing hormone" or ((estrogen or oestrogen) and receptor*).ti,ab,kw.
48	46 and 47
49	("endocrine therapy" or "endocrine therapies" or chemotherapy*).ti,ab,kw.
50	45 or 48 or 49
51	brain/
52	(brain* or head* or metasta* or spread*).ti,ab,kw.
53	51 or 52
54	*Neoplasm Metastasis/
55	53 and 54
56	(brain metasta* or CNS metasta* or cerebral metasta*).ti,ab,kw.
57	Brain Neoplasms/sc, th
58	55 or 56 or 57
59	6 and 58
60	50 and 59
61	42 and 60
62	limit 61 to yr="2007 -Current"
63	limit 62 to english
64	limit 62 to german

Anzahl der Treffer: n=166

Die Suche in MEDLINE (via Ovid) In-Process & Other Non-Indexed Citations Datenbank ergab n=6 Treffer. Die Recherchestrategie wurde für die Cochrane Library (CDSR) entsprechend modifiziert und die Suche ergab n=18 Treffer (Cochrane Reviews und Other Reviews). Die Suche nach DARE Reviews (via PubMed Health) ergab n=15 Treffer ab 2007.

Recherchestrategien nach RCTs

Tabelle 64: Recherchestrategie SF 5.4-1 in MEDLINE (via Ovid) (21. April 2016)

1	breast neoplasms/ or carcinoma, ductal, breast/ or "hereditary breast and ovarian cancer syndrome"/ or Breast Neoplasms, Male/
2	breast/ or mammary glands, human/ or nipples/ or Breast Diseases/
3	Neoplasms/ or Adenocarcinoma/ or Carcinoma/
4	2 and 3
5	(brca or (breast adj4 (adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or metasta* or neoplasm* or tumo?r or HER2 or PgR or ER)).ti,ab,kw.
6	1 or 4 or 5
7	therapeutics/ or biological therapy/ or combined modality therapy/ or drug therapy/ or Enzyme Therapy/ or aromatase inhibitors/ or topoisomerase inhibitors/ or estrogen antagonists/ or estrogen receptor antagonists/ or estrogen receptor modulators/
8	Antineoplastic Agents/dt, tu [Drug Therapy, Therapeutic Use]
9	7 or 8
10	(regim* or intervention* or treat* or therap* or pharmacotherap*).ti,ab,kw.
11	("anti tumor" or "anti tumour" or antineoplastic or drug or prodrug* or chemo or "anti hormone" or "anti hormones" or enzyme* or systemic or endocr* or enzyme blocker or aromatase inhibitor* or "LHRH agonist" or "Luteinising hormone releasing hormone" or ((estrogen or oestrogen) and receptor*).ti,ab,kw.
12	10 and 11
13	("endocrine therapy" or "endocrine therapies" or chemotherapy*).ti,ab,kw.
14	9 or 12 or 13
15	brain/
16	(brain* or head* or metasta* or spread*).ti,ab,kw.
17	15 or 16
18	*Neoplasm Metastasis/
19	17 and 18
20	(brain metasta* or CNS metasta* or cerebral metasta*).ti,ab,kw.
21	Brain Neoplasms/sc, th
22	19 or 20 or 21
23	6 and 22
24	14 and 23
25	Randomized Controlled Trials as Topic/
26	randomized controlled trial/
27	Random Allocation/
28	Single Blind Method/
29	clinical trial/
30	clinical trial, phase i.pt.
31	clinical trial, phase ii.pt.
32	clinical trial, phase iii.pt.
33	clinical trial, phase iv.pt.
34	controlled clinical trial.pt.

35	randomized controlled trial.pt.
36	multicenter study.pt.
37	clinical trial.pt.
38	exp Clinical Trials as topic/
39	Double Blind Method/
40	25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39
41	(clinical adj trial\$.tw.
42	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
43	PLACEBOS/
44	placebo\$.tw.
45	randomly allocated.tw.
46	(allocated adj2 random\$.tw.
47	41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46
48	40 or 47
49	case report.tw.
50	letter/
51	historical article/
52	49 or 50 or 51
53	48 not 52
54	24 and 53
55	limit 54 to yr="2007 -Current"
56	limit 55 to english
57	limit 56 to german
58	56 or 57
59	limit 58 to yr="2007 - 2016"

Anzahl der Treffer: n=180

Die Suche in MEDLINE (via Ovid) In-Process & Other Non-Indexed Citations Datenbank ergab n=6 Treffer. Die Recherchestrategie wurde für die Cochrane Library (CENTRAL) entsprechend modifiziert und die Suche ergab n=86 Treffer. Zusätzlich wurden die klinischen Register clinicaltrials.gov und EU trials mit den Begriffskombinationen ‚metastatic breast cancer AND brain‘, ‚breast cancer AND brain metastases‘, ‚breast cancer AND brain metastasis‘ nach Studien ab 2015, die bereits Ergebnisse aufweisen (completed und has results/studies with results), durchsucht. Es wurden n=7 Treffer durch diese Suche identifiziert.

Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 65: Ein- und Ausschlusskriterien für die Volltextdurchsicht (SF 5.4-1)

Einschlussgründe	
E1: Zielgruppe	Wie PICO
E2: Publikationstyp	Systematische Übersichtsarbeiten, RCTs
E3: Suchzeitraum	2007 – Aktuell
E4: Sprachen	Deutsch und Englisch
E5: Intervention	Wie PICO
E6: Kontrolle(n)	Wie PICO
Ausschlussgründe	
A1	andere Zielgruppe/Thema (Erkrankung bzw. Patientenpopulation)
A2	Andere Intervention (nicht PICO)
A3	Andere Kontrolle (nicht PICO)
A4	Anderes Outcome (nicht PICO)
A5	Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
A6	Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

Ergebnisse der Recherche

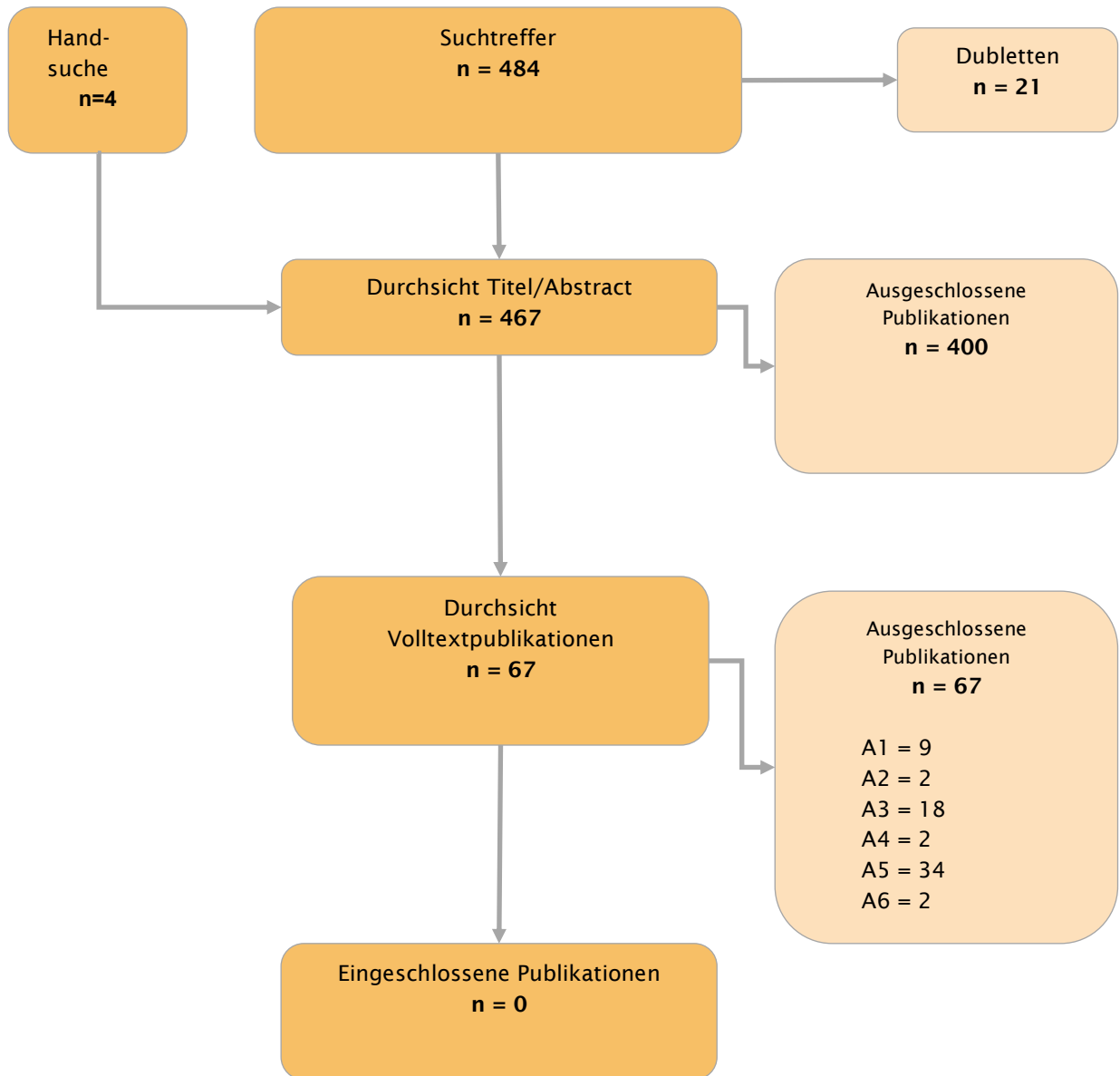


Abbildung 11: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Recherche SF 5.4-1 (Flussdiagramm)

Eingeschlossene Publikationen

--

Ausgeschlossene Publikationen (Volltextscreening)**Ausschlussgrund A1: Anderes Thema (nicht Fragestellung)**

E. Bria, F. Cuppone, M. Fournier, C. Nistico, P. Carlini, M. Milella, I. Sperduti, E. Terzoli, F. Cognetti and D. Giannarelli, 2008: Cardiotoxicity and incidence of brain metastases after adjuvant trastuzumab for early breast cancer: the dark side of the moon? A meta-analysis of the randomized trials
B. A. G. de, T. K. Taskila, S. J. Tamminga, M. Feuerstein, M. H. Frings-Dresen and J. H. Verbeek, 2015: Interventions to enhance return-to-work for cancer patients
R. Liu, X. Wang, B. Ma, K. Yang, Q. Zhang and J. Tian, 2010: Concomitant or adjuvant temozolomide with whole-brain irradiation for brain metastases: a meta-analysis
X. Zhu, A. Bensoussan, E. D. McNicol, H. Chen and W. Lu, 2013: Acupuncture for treatment-related side effects in women with breast cancer
J. Ro, S. Park, S. Kim, T. Y. Kim, Y. H. Im, S. Y. Rha, J. S. Chung, H. Moon and S. Santillana, 2012: Clinical outcomes of HER2-positive metastatic breast cancer patients with brain metastasis treated with lapatinib and capecitabine: an open-label expanded access study in Korea
R. Duchnowska, R. Dziadziuszko, T. Trojanowski, T. Mandat, W. Och, B. Czartoryska-Arlukowicz, B. Radecka, W. Olszewski, F. Szubstarski, W. Kozlowski, B. Jarosz, W. Rogowski, A. Kowalczyk, J. Limon, W. Biernat, J. Jassem and C. Polish Brain Metastasis, 2012: Conversion of epidermal growth factor receptor 2 and hormone receptor expression in breast cancer metastases to the brain
N. Niikura, N. Hayashi, N. Masuda, S. Takashima, R. Nakamura, K. Watanabe, C. Kanbayashi, M. Ishida, Y. Hozumi, M. Tsuneizumi, N. Kondo, Y. Naito, Y. Honda, A. Matsui, T. Fujisawa, R. Oshitanai, H. Yasojima, Y. Tokuda, S. Saji and H. Iwata, 2014: Treatment outcomes and prognostic factors for patients with brain metastases from breast cancer of each subtype: a multicenter retrospective analysis
A. J. Huang, K. E. Huang, B. R. Page, D. N. Ayala-Peacock, J. T. Lucas, Jr., G. J. Lesser, A. W. Laxton, S. B. Tatter and M. D. Chan, 2014: Risk factors for leptomeningeal carcinomatosis in patients with brain metastases who have previously undergone stereotactic radiosurgery
S. M. Swain, J. Baselga, D. Miles, Y. H. Im, C. Quah, L. F. Lee and J. Cortés, 2014: Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: results from the randomized phase III study CLEOPATRA

Ausschlussgrund A2: Andere Intervention (nicht PICO)

G. A. Viani, G. B. Manta, E. C. Fonseca, L. I. De Fendi, S. L. Afonso and E. J. Stefano, 2009: Whole brain radiotherapy with radiosensitizer for brain metastases
K. I. Cao, N. Lebas, S. Gerber, C. Levy, R. Le Scodan, C. Bourgier, J. Y. Pierga, A. Gobillion, A. Savignoni and Y. M. Kirova, 2015: Phase II randomized study of whole-brain radiation therapy with or without concurrent temozolomide for brain metastases from breast cancer

Ausschlussgrund A3: Andere Kontrolle (nicht PICO)

M. Ammirati, C. S. Cobbs, M. E. Linskey, N. A. Paleologos, T. C. Ryken, S. H. Burri, A. L. Asher, J. S. Loeffler, P. D. Robinson, D. W. Andrews, L. E. Gaspar, D. Kondziolka, M. McDermott, M. P. Mehta, T. Mikkelsen, J. J. Olson, R. A. Patchell and S. N. Kalkanis, 2010: The role of Tretreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline
R. J. Bowater, P. E. Lilford and R. J. Lilford, 2011: Estimating changes in overall survival using progression-free survival in metastatic breast and colorectal cancer
S. Balduzzi, S. Mantarro, V. Guarneri, L. Tagliabue, V. Pistotti, L. Moja and R. D'Amico, 2014: Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer
P. R. Blank, K. J. Dedes and T. D. Szucs, 2010: Cost effectiveness of cytotoxic and targeted therapy for metastatic breast cancer: a critical and systematic review
D. Gherzi, M. L. Willson, M. M. K. Chan, J. Simes, E. Donoghue and N. Wilcken, 2015: Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer
Q. Li, H. Yan, P. Zhao, Y. Yang and B. Cao, 2015: Efficacy and Safety of Bevacizumab Combined with Chemotherapy for Managing Metastatic Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials
D. Mauri, N. P. Polyzos, G. Salanti, N. Pavlidis and J. P. Ioannidis, 2008: Multiple-treatments meta-analysis of chemotherapy and targeted therapies in advanced breast cancer
R. Riemsma, C. A. Forbes, M. M. Amonkar, K. Lykopoulos, J. R. Diaz, J. Kleijnen and D. W. Rea, 2012: Systematic review of lapatinib in combination with letrozole compared with other first-line treatments for hormone receptor positive(HR+) and HER2+ advanced or metastatic breast cancer(MBC)
R. Riemsma, C. A. Forbes, A. Kessels, K. Lykopoulos, M. M. Amonkar, D. W. Rea and J. Kleijnen, 2010: Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer
X. Pivot, A. Manikhas, B. Zurawski, E. Chmielowska, B. Karaszewska, R. Allerton, S. Chan, A. Fabi, P. Bidoli, S. Gori, E. Ciruelos, M. Dank, L. Hornyak, S. Margolin, A. Nusch, R. Parikh, F. Nagi, M. DeSilvio, S. Santillana, R. F. Swaby and V. Semiglazov, 2015: CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer
T. Bachelot, G. Romieu, M. Campone, V. Dieras, C. Cropet, F. Dalenc, M. Jimenez, E. Le Rhun, J. Y. Pierga, A. Goncalves, M. Leheurteur, J. Domont, M. Gutierrez, H. Cure, J. M. Ferrero and C. Labbe-Devilliers, 2013: Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study
H. Iwata, M. Narabayashi, Y. Ito, S. Saji, Y. Fujiwara, S. Usami, K. Katsura and Y. Sasaki, 2013: A phase II study of lapatinib for brain metastases in patients with HER2-overexpressing breast cancer following trastuzumab based systemic therapy and cranial radiotherapy: subset analysis of Japanese patients
P. B. Larsen, I. Kumler and D. L. Nielsen, 2013: A systematic review of trastuzumab and lapatinib in the treatment of women with brain metastases from HER2-positive breast cancer

R. Addeo, C. De Rosa, V. Faiola, L. Leo, G. Cennamo, L. Montella, R. Guarrasi, B. Vincenzi, M. Caraglia and S. Del Prete, 2008: Phase 2 trial of temozolomide using protracted low-dose and whole-brain radiotherapy for nonsmall cell lung cancer and breast cancer patients with brain metastases

S. Siena, L. Crino, M. Danova, S. Del Prete, S. Cascinu, S. Salvagni, I. Schiavetto, M. Vitali and E. Bajetta, 2010: Dose-dense temozolomide regimen for the treatment of brain metastases from melanoma, breast cancer, or lung cancer not amenable to surgery or radiosurgery: a multicenter phase II study

L. Bian, T. Wang, S. Zhang and Z. Jiang, 2013: Trastuzumab plus capecitabine vs. lapatinib plus capecitabine in patients with trastuzumab resistance and taxane-pretreated metastatic breast cancer

N. U. Lin, R. A. Freedman, N. Ramakrishna, J. Younger, A. M. Storniolo, J. R. Bellon, S. E. Come, R. S. Gelman, G. J. Harris, M. A. Henderson, S. M. Macdonald, A. Mahadevan, E. Eisenberg, J. A. Ligibel, E. L. Mayer, B. Moy, A. F. Eichler and E. P. Winer, 2013: A phase I study of lapatinib with whole brain radiotherapy in patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-positive breast cancer brain metastases

I. Witzel, E. J. Kantelhardt, K. Milde-Langosch, M. Ihnen, J. Zeitz, N. Harbeck, F. Janicke and V. Muller, 2011: Management of patients with brain metastases receiving trastuzumab treatment for metastatic breast cancer

Ausschlussgrund A4: Anderes Outcome (nicht PICO)

A. F. Eichler and J. S. Loeffler, 2007: Multidisciplinary management of brain metastases

P. B. De Ieso, U. Schick, N. Rosenfelder, K. Mohammed and G. M. Ross, 2015: Breast cancer brain metastases - A 12 year review of treatment outcomes

Ausschlussgrund A5: Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)

C. Arslan, O. Dizdar and K. Altundag, 2010: Systemic treatment in breast-cancer patients with brain metastasis

M. J. Gil-Gil, M. Martinez-Garcia, A. Sierra, G. Conesa, S. Del Barco, S. Gonzalez-Jimenez and S. Villa, 2014: Breast cancer brain metastases: a review of the literature and a current multidisciplinary management guideline

E. C. Kaal and C. J. Vecht, 2007: CNS complications of breast cancer: current and emerging treatment options

D. P. Kodack, V. Askoxylakis, G. B. Ferraro, D. Fukumura and R. K. Jain, 2015: Emerging strategies for treating brain metastases from breast cancer

J. P. Leone and B. A. Leone, 2015: Breast cancer brain metastases: the last frontier

B. Leyland-Jones, 2009: Human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and central nervous system metastases

G. Lombardi, A. L. Di Stefano, P. Farina, V. Zagonel and E. Tabouret, 2014: Systemic treatments for brain metastases from breast cancer, non-small cell lung cancer, melanoma and renal cell carcinoma: an overview of the literature

A. I. Mehta, A. M. Brufsky and J. H. Sampson, 2013: Therapeutic approaches for HER2-positive brain metastases: circumventing the blood-brain barrier
A. Patil and G. V. Sherbet, 2015: Therapeutic approach to the management of HER2-positive breast cancer metastatic to the brain
G. Tomasello, P. L. Bedard, E. de Azambuja, D. Lossignol, D. Devriendt and M. J. Piccart-Gebhart, 2010: Brain metastases in HER2-positive breast cancer: the evolving role of lapatinib
H. Aoyama, 2011: Radiation therapy for brain metastases in breast cancer patients
J. B. Aragon-Ching and J. A. Zujewski, 2007: CNS metastasis: an old problem in a new guise
R. Bartsch, A. S. Berghoff and M. Preusser, 2013: Optimal management of brain metastases from breast cancer. Issues and considerations
M. B. Hemphill and J. A. Lawrence, 2008: Current therapeutic options for breast cancer central nervous system metastases
M. P. Mehta, N. A. Paleologos, T. Mikkelsen, P. D. Robinson, M. Ammirati, D. W. Andrews, A. L. Asher, S. H. Burri, C. S. Cobbs, L. E. Gaspar, D. Kondziolka, M. E. Linskey, J. S. Loeffler, M. McDermott, J. J. Olson, R. A. Patchell, T. C. Ryken and S. N. Kalkanis, 2010: The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline
G. Metro and A. Fabi, 2012: New target therapies for brain metastases from breast cancer
A. J. Tevaarwerk and J. M. Kolesar, 2009: Lapatinib: a small-molecule inhibitor of epidermal growth factor receptor and human epidermal growth factor receptor-2 tyrosine kinases used in the treatment of breast cancer
G. R. Ricciardi, A. Russo, T. Franchina, G. Ferraro and V. Adamo, 2015: Efficacy of nab-paclitaxel plus trastuzumab in a long-surviving heavily pretreated HER2-positive breast cancer patient with brain metastases
A. M. Brufsky, M. Mayer, H. S. Rugo, P. A. Kaufman, E. Tan-Chiu, D. Tripathy, I. C. Tudor, L. I. Wang, M. G. Brammer, M. Shing, M. U. Yood and D. A. Yardley, 2011: Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from registHER
P. Chabot, J. S. Ryu, V. Gorbunova, C. Belda, D. Ball, E. A. Kio, M. Mehta, K. Papp, Q. Qin, J. Qian, K. D. Holen, V. L. Giranda and J. H. Suh, 2015: Results of a randomized, global, multi-center study of whole-brain radiation therapy (WBRT) plus veliparib or placebo in patients (pts) with brain metastases (BM) from non-small cell lung cancer (NSCLC)
A. J. Chien and H. S. Rugo, 2013: Emerging treatment options for the management of brain metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer
E. Lim and N. U. Lin, 2014: Updates on the management of breast cancer brain metastases
N. U. Lin, L. Amiri-Kordestani, D. Palmieri, D. J. Liewehr and P. S. Steeg, 2013: CNS metastases in breast cancer: old challenge, new frontiers
R. Soffiatti, E. Trevisan and R. Ruda, 2012: Targeted therapy in brain metastasis

F. Winkler, M. Reck, D. Miles, P. Mariani, B. Lutiger, V. Nendel, S. Srock, P. Perez-Moreno and W. Wick, 2013: Incidence of brain metastases in patients treated with bevacizumab
D. Bilancia, G. Rosati, A. Dinota, D. Germano, R. Romano and L. Manzione, 2007: Lapatinib in breast cancer
A. D. Seidman, 2010: Brain metastases from breast cancer
R. Soffiatti, W. Akerley, R. L. Jensen, J. Bischoff and A. C. Regierer, 2009: The role of intra-cerebrospinal fluid treatment and prophylaxis in patients with solid tumors
M. S. Ahluwalia and F. Winkler, 2015: Targeted and immunotherapeutic approaches in brain metastases
C. Arslan, O. Dizdar and K. Altundag, 2014: Chemotherapy and biological treatment options in breast cancer patients with brain metastasis: an update
S. Hofer and B. C. Pestalozzi, 2013: Treatment of breast cancer brain metastases
N. U. Lin and E. P. Winer, 2007: Brain metastases: the HER2 paradigm
N. Ramakrishna, S. Temin, S. Chandarlapaty, J. R. Crews, N. E. Davidson, F. J. Esteva, S. H. Giordano, A. M. Gonzalez-Angulo, J. J. Kirshner, I. Krop, J. Levinson, S. Modi, D. A. Patt, E. A. Perez, J. Perlmutter, E. P. Winer and N. U. Lin, 2014: Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline
E. Lim and N. U. Lin, 2012: New insights and emerging therapies for breast cancer brain metastases

Ausschlussgrund A6: Doppelpublikation, veraltete Publikation

P. B. Larsen, I. Kumler and D. L. Nielsen, 2013: A systematic review of trastuzumab and lapatinib in the treatment of women with brain metastases from HER2-positive breast cancer
R. Soffiatti, W. Akerley, R. L. Jensen, J. Bischoff and A. C. Regierer, 2009: The role of intra-cerebrospinal fluid treatment and prophylaxis in patients with solid tumors

Recherchestrategie

Tabelle 66: Recherchestrategie SF 5.4-2 in MEDLINE (via Ovid) (19. April 2016)

#	Searches
1	breast neoplasms/ or carcinoma, ductal, breast/ or "hereditary breast and ovarian cancer syndrome"/ or Breast Neoplasms, Male/
2	breast/ or mammary glands, human/ or nipples/ or Breast Diseases/
3	Neoplasms/ or Adenocarcinoma/ or Carcinoma/
4	2 and 3
5	(brca or (breast adj4 (adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or metasta* or neoplasm* or tumor?r or HER2 or PgR or ER))).ti,ab,kw.
6	1 or 4 or 5
7	Liver/
8	(liver* or hepat* or metasta* or spread*).ti,ab,kw.
9	7 or 8
10	*Neoplasm Metastasis/
11	9 and 10
12	*Liver Neoplasms/sc, th
13	((liver metasta* adj2 breast cancer) or isolated liver or "Secondary breast cancer in the liver").tw,ab,kw.
14	("Non-colorectal" or non colorectal) adj3 liver metastas*).tw,ab,kw.
15	11 or 12 or 13 or 14
16	6 and 15
17	Meta-Analysis as Topic/
18	meta analy\$.tw.
19	metaanaly\$.tw.
20	Meta-Analysis/
21	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.
22	exp Review Literature as Topic/
23	or/17-22
24	cochrane.ab.
25	embase.ab.
26	(psychlit or psyclit).ab.
27	(psychinfo or psycinfo).ab.
28	(cinahl or cinhal).ab.
29	science citation index.ab.
30	bids.ab.
31	cancerlit.ab.
32	or/24-31
33	reference list\$.ab.
34	bibliograph\$.ab.
35	hand-search\$.ab.
36	relevant journals.ab.

37	manual search\$.ab.
38	or/33-37
39	selection criteria.ab.
40	data extraction.ab.
41	39 or 40
42	Review/
43	41 or 42
44	Comment/
45	Letter/
46	Editorial/
47	animal/
48	human/
49	47 not (47 and 48)
50	or/44-46,49
51	23 or 32 or 38 or 43
52	51 not 50
53	*Embolization, Therapeutic/is, mt, st [Instrumentation, Methods, Standards]
54	*Radiopharmaceuticals/ad, ae, st, tu [Administration & Dosage, Adverse Effects, Standards, Therapeutic Use]
55	Yttrium Radioisotopes/ad, ae, re, st, tu [Administration & Dosage, Adverse Effects, Radiation Effects, Standards, Therapeutic Use]
56	("Intra-arterial" or intraarterial or embolization* or Radioembolization or "Selective internal radiation" or Transarterial or "Yttrium-90" or laser* or microwave* or radiofrequenc*).tw,ab,kw.
57	(regim* or intervention* or treat* or therap* or ablation* or technique*).ti,ab,kw.
58	("image-guided tumor ablation" or chemoperfusion or TACP or chemoembolization or TACE or radioembolization or selective internal radiation therap* or SIRT or chemosaturation or thermal ablation* or microwave ablation* or MWA or radiofrequenc* ablation or RFA or "laser-induced thermotherap*" or LITT or cryotherap* or irreversible electroporation or IRE).tw,ab,kw.
59	*Radiation/ad, mt, th [Administration & Dosage, Methods, Therapy]
60	*Hyperthermia, Induced/is, mt, td [Instrumentation, Methods, Trends]
61	53 or 54 or 55 or 59 or 60
62	56 and 57
63	58 or 61 or 62
64	*General Surgery/mt, su [Methods, Surgery]
65	*Liver Neoplasms/rt, su [Radiotherapy, Surgery]
66	63 or 64 or 65
67	16 and 66
68	52 and 67
69	limit 68 to yr="2007 -Current"
70	limit 69 to english
71	limit 69 to german
72	70 or 71

Anzahl der Treffer: n=28

Die Suche in MEDLINE (via Ovid) In Process & Other Non-Indexed Citations Datenbank ergab n=2 Treffer. Die Recherchestrategie wurde für die Cochrane Library (CDSR, DARE) entsprechend modifiziert und die Suche ergab n=0 Treffer. Zusätzlich wurden via PubMed Health nach DARE Reviews gesucht. Diese Suche ergab n=10 Treffer.

Tabelle 67: Recherchestrategie SF 5.4-2 in MEDLINE (via Ovid) (12. Mai 2016)

#	Searches
1	breast neoplasms/ or carcinoma, ductal, breast/ or "hereditary breast and ovarian cancer syndrome"/ or Breast Neoplasms, Male/
2	breast/ or mammary glands, human/ or nipples/ or Breast Diseases/
3	Neoplasms/ or Adenocarcinoma/ or Carcinoma/
4	2 and 3
5	(brca or (breast adj4 (adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or metasta* or neoplasm* or tumo?r or HER2 or PgR or ER)).ti,ab,kw.
6	1 or 4 or 5
7	Liver/
8	(liver* or hepat* or metasta* or spread*).ti,ab,kw.
9	7 or 8
10	*Neoplasm Metastasis/
11	9 and 10
12	*Liver Neoplasms/sc, th
13	((liver metasta* adj2 breast cancer) or isolated liver or "Secondary breast cancer in the liver").tw,ab,kw.
14	("Non-colorectal" or non colorectal) adj3 liver metastas*).tw,ab,kw.
15	11 or 12 or 13 or 14
16	6 and 15
17	*Embolization, Therapeutic/is, mt, st [Instrumentation, Methods, Standards]
18	*Radiopharmaceuticals/ad, ae, st, tu [Administration & Dosage, Adverse Effects, Standards, Therapeutic Use]
19	Yttrium Radioisotopes/ad, ae, re, st, tu [Administration & Dosage, Adverse Effects, Radiation Effects, Standards, Therapeutic Use]
20	("Intra-arterial" or intraarterial or embolization* or Radioembolization or "Selective internal radiation" or Transarterial or "Yttrium-90" or laser* or microwave* or radiofrequenc*).tw,ab,kw.
21	(regim* or intervention* or treat* or therap* or ablation* or technique*).ti,ab,kw.
22	("image-guided tumor ablation" or chemoperfusion or TACP or chemoembolization or TACE or radioembolization or selective internal radiation therap* or SIRT or chemosaturation or thermal ablation* or microwave ablation* or MWA or radiofrequenc* ablation or RFA or "laser-induced thermotherap*" or LITT or cryotherap* or irreversible electroporation or IRE).tw,ab,kw.
23	*Radiation/ad, mt, th [Administration & Dosage, Methods, Therapy]
24	*Hyperthermia, Induced/is, mt, td [Instrumentation, Methods, Trends]
25	17 or 18 or 19 or 23 or 24
26	20 and 21
27	22 or 25 or 26
28	*General Surgery/mt, su [Methods, Surgery]
29	*Liver Neoplasms/rt, su [Radiotherapy, Surgery]
30	27 or 28 or 29
31	16 and 30
32	Randomized Controlled Trials as Topic/
33	randomized controlled trial/

34	Random Allocation/
35	Single Blind Method/
36	clinical trial/
37	clinical trial, phase i.pt.
38	clinical trial, phase ii.pt.
39	clinical trial, phase iii.pt.
40	clinical trial, phase iv.pt.
41	controlled clinical trial.pt.
42	randomized controlled trial.pt.
43	multicenter study.pt.
44	clinical trial.pt.
45	exp Clinical Trials as topic/
46	Double Blind Method/
47	32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46
48	(clinical adj trial\$.tw.
49	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
50	PLACEBOS/
51	placebo\$.tw.
52	randomly allocated.tw.
53	(allocated adj2 random\$.tw.
54	48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53
55	47 or 54
56	case report.tw.
57	letter/
58	historical article/
59	56 or 57 or 58
60	55 not 59
61	Epidemiologic studies/
62	exp case control studies/
63	exp cohort studies/
64	Case control.tw.
65	(cohort adj (study or studies)).tw.
66	Cohort analy\$.tw.
67	(Follow up adj (study or studies)).tw.
68	(observational adj (study or studies)).tw.
69	Longitudinal.tw.
70	Retrospective.tw.
71	Cross sectional.tw.
72	Cross-sectional studies/
73	61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72
74	31 and 73

75	31 and 60
76	limit 74 to (yr="2010 -Current" and (english or german))
77	limit 75 to (yr="2010 -Current" and (english or german))

Anzahl der Treffer: n=14 (RCT) und n=38 (Observational Studies)

Die Suche in MEDLINE (via Ovid) In Process & Other Non-Indexed Citations Datenbank ergab n=3 Treffer (RCT und OS). Die Recherchestrategie wurde für die Cochrane Library (CENTRAL) entsprechend modifiziert und die Suche ergab n=6 Treffer in der TRIALS Datenbank.

Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 68: Ein- und Ausschlusskriterien für die Volltextdurchsicht (SF 5.4-2)

Einschlussgründe	
E1: Zielgruppe	Wie PICO
E2: Publikationstyp	Systematische Übersichtsarbeit, RCT, Observational Studies
E3: Suchzeitraum	2007 – Aktuell (SR) und 2010 – Aktuell (RCT und OS)
E4: Sprachen	Deutsch und englisch
E5: Intervention	Wie PICO
E6: Kontrolle(n)	Wie PICO
Ausschlussgründe	
A1	andere Zielgruppe/Thema (Erkrankung bzw. Patientenpopulation)
A2	Andere Intervention
A3	Andere Kontrolle
A4	Anderes Outcome
A5	Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
A6	Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

Ergebnisse der Recherche

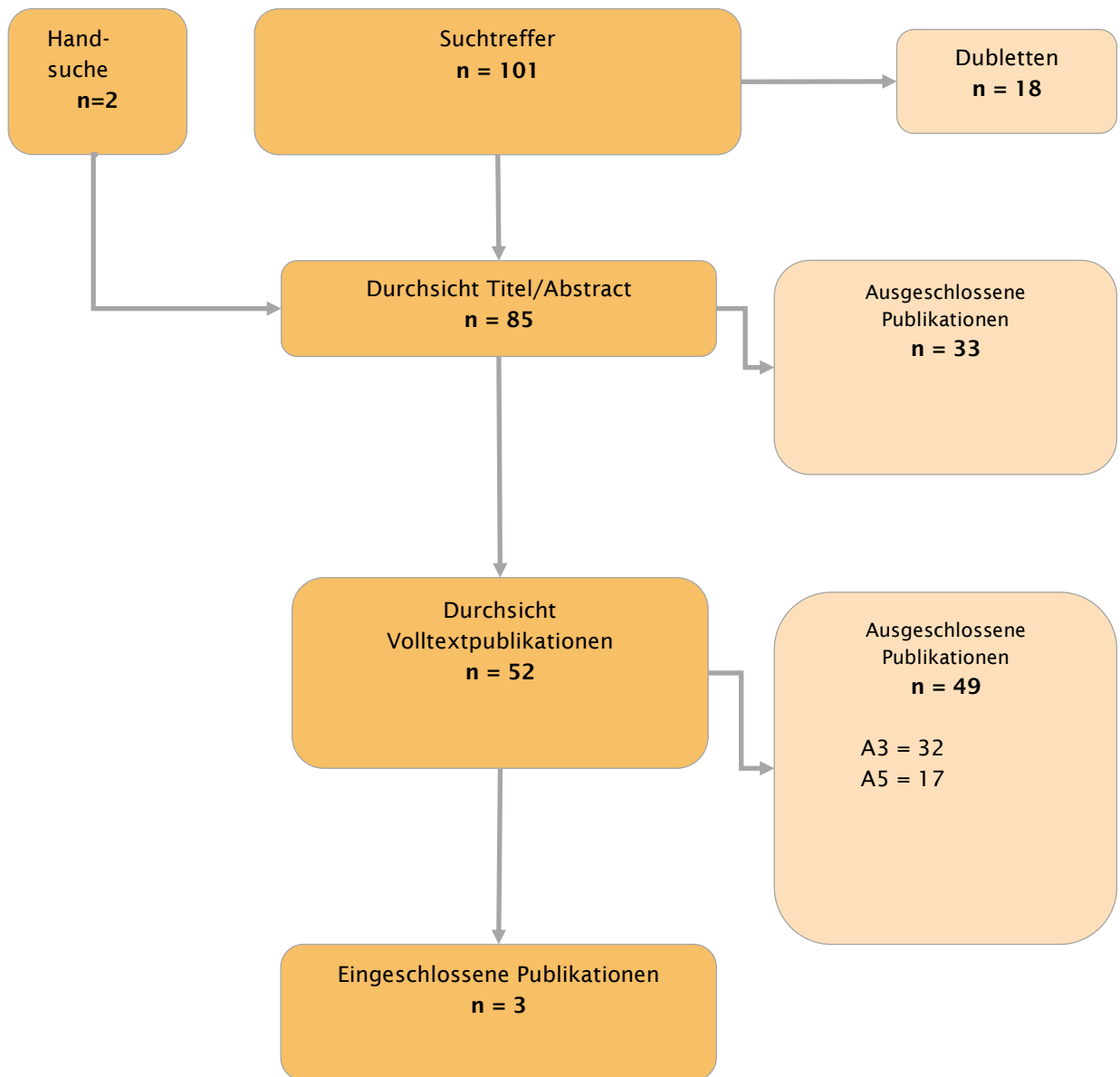


Abbildung 12: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Recherche SF 5.4-2 (Flussdiagramm)

Eingeschlossene Publikationen

X. P. Li, Z. Q. Meng, W. J. Guo and J. Li, 2005: Treatment for liver metastases from breast cancer: results and prognostic factors

P. Mariani, V. Servois, Y. De Rycke, S. P. Bennett, J. G. Feron, M. M. Almubarak, F. Reyal, B. Baranger, J. Y. Pierga and R. J. Salmon, 2013: Liver metastases from breast cancer: Surgical resection or not? A case-matched control study in highly selected patients

Y. Tasci, E. Aksoy, H. E. Taskin, S. Aliyev, H. Moore, O. Agcaoglu, O. Birsen, A. Siperstein and E. Berber, 2013: A comparison of laparoscopic radiofrequency ablation versus systemic therapy alone in the treatment of breast cancer metastasis to the liver

Ausgeschlossene Publikationen (Volltextscreening)**Ausschlussgrund A3: Andere Kontrolle (nicht PICO-Fragestellung)**

Bergensfeldt, B. V. Jensen, B. Skjoldbye and D. Nielsen, 2011: Liver resection and local ablation of breast cancer liver metastases--a systematic review

P. Charalampoudis, D. Mantas, G. C. Sotiropoulos, D. Dimitroulis, G. Kouraklis and C. Markopoulos, 2015: Surgery for liver metastases from breast cancer

T. C. Chua, A. Saxena, W. Liauw, F. Chu and D. L. Morris, 2011: Hepatic resection for metastatic breast cancer: a systematic review

M. Howlader, N. Heaton and M. Rela, 2011: Resection of liver metastases from breast cancer: towards a management guideline

A. Kuei, S. Saab, S. K. Cho, S. T. Kee and E. W. Lee, 2015: Effects of Yttrium-90 selective internal radiation therapy on non-conventional liver tumors

G. Puipe, T. Pfammatter and N. Schaefer, 2015: Arterial Therapies of Non-Colorectal Liver Metastases

M. L. Smits, J. F. Prince, C. E. Rosenbaum, A. F. van den Hoven, J. F. Nijssen, B. A. Zonnenberg, B. A. Seinstra, M. G. Lam and M. A. van den Bosch, 2013: Intra-arterial radioembolization of breast cancer liver metastases: a structured review

F. Uggeri, P. A. Ronchi, P. Goffredo, M. Garancini, L. Degrate, L. Nespoli, L. Gianotti and F. Romano, 2015: Metastatic liver disease from non-colorectal, non-neuroendocrine, non-sarcoma cancers: a systematic review

C. Vertriest, G. Berardi, F. Tomassini, R. Vanden Broucke, H. Depypere, V. Cocquyt, H. Denys, S. Van Belle and R. I. Troisi, 2015: Resection of single metachronous liver metastases from breast cancer stage I-II yield excellent overall and disease-free survival. Single center experience and review of the literature

T. J. Vogl, A. Emam, N. N. Naguib, K. Eichler and S. Zangos, 2015: How Effective Are Percutaneous Liver-Directed Therapies in Patients with Non-Colorectal Liver Metastases?

D. E. Abbott, A. Brouquet, E. A. Mittendorf, A. Andreou, F. Meric-Bernstam, V. Valero, M. C. Green, H. M. Kuerer, S. A. Curley, E. K. Abdalla, K. K. Hunt and J. N. Vauthey, 2012: Resection of liver metastases from breast cancer: estrogen receptor status and response to chemotherapy before metastasectomy define outcome

N. BacalbaSa, I. Balescu, S. Dima and I. Popescu, 2015: Long-term Survivors After Liver Resection for Breast Cancer Liver Metastases
G. Carrafiello, F. Fontana, E. Cotta, M. Petulla, L. Brunese, M. Mangini and C. Fugazzola, 2011: Ultrasound-guided thermal radiofrequency ablation (RFA) as an adjunct to systemic chemotherapy for breast cancer liver metastases
S. W. Cho, K. Kitisin, D. Buck, J. Steel, A. Brufsky, R. Gillespie, A. Tsung, J. W. Marsh, D. A. Geller and T. C. Gambin, 2010: Transcatheter arterial chemoembolization is a feasible palliative locoregional therapy for breast cancer liver metastases
D. Ehrl, K. Rothaug, D. Hempel and H. G. Rau, 2013: Importance of liver resection in case of hepatic breast cancer metastases
K. Eichler, S. Jakobi, T. Gruber-Rouh, R. Hammerstingl, T. J. Vogl and S. Zangos, 2013: Transarterial chemoembolisation (TACE) with gemcitabine: phase II study in patients with liver metastases of breast cancer
A. C. Gordon, W. J. Gradishar, V. G. Kaklamani, A. J. Thuluvath, R. K. Ryu, K. T. Sato, V. L. Gates, R. Salem and R. J. Lewandowski, 2014: Yttrium-90 radioembolization stops progression of targeted breast cancer liver metastases after failed chemotherapy
R. T. Hoffmann, T. F. Jakobs, C. H. Kubisch, H. J. Stemmler, C. Trumm, K. Tatsch, T. K. Helmberger and M. F. Reiser, 2010: Radiofrequency ablation after selective internal radiation therapy with Yttrium90 microspheres in metastatic liver disease-Is it feasible?
J. Joshi, K. Robbins, V. Valek, J. Boudny, T. Andrasina, R. Padr, R. O'Hara, D. Tomalty and I. R. Martin, 2010: Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads loaded with doxorubicin for the treatment of metastatic breast cancer to the liver: Results from a multiinstitutional registry
N. Karunanithy, F. Gordon, M. Hodolic, A. Al-Nahas, H. S. Wasan, N. Habib and N. P. Tait, 2011: Embolization of hepatic arterial branches to simplify hepatic blood flow before yttrium 90 radioembolization: a useful technique in the presence of challenging anatomy
J. Y. Kim, J. S. Park, S. A. Lee, J. K. Kim, J. Jeong, D. S. Yoon and H. D. Lee, 2014: Does liver resection provide long-term survival benefits for breast cancer patients with liver metastasis? A single hospital experience
I. Kumler, V. K. Parner, M. K. Tuxen, B. Skjoldbye, M. Bergenfeldt, K. M. Nelausen and D. L. Nielsen, 2015: Clinical outcome of percutaneous RF-ablation of non-operable patients with liver metastasis from breast cancer
G. Martel, J. Hawel, J. Rekmann, K. P. Croome, K. Bertens, F. K. Balaa and R. Hernandez-Alejandro, 2015: Liver resection for non-colorectal, non-carcinoid, non-sarcoma metastases: a multicenter study
P. M. Paprottka, G. P. Schmidt, C. G. Trumm, R. T. Hoffmann, M. F. Reiser and T. F. Jakobs, 2011: Changes in normal liver and spleen volume after radioembolization with (90)Y-resin microspheres in metastatic breast cancer patients: findings and clinical significance
F. Polistina, G. Costantin, A. Febbraro, E. Robusto and G. Ambrosino, 2013: Aggressive treatment for hepatic metastases from breast cancer: results from a single center

R. Ruhl, L. Ludemann, A. Czarnecka, F. Streitparth, M. Seidensticker, K. Mohnike, M. Pech, P. Wust and J. Ricke, 2010: Radiobiological restrictions and tolerance doses of repeated single-fraction HDR-irradiation of intersecting small liver volumes for recurrent hepatic metastases
A. Saxena, J. Kapoor, B. Meteling, D. L. Morris and L. Bester, 2014: Yttrium-90 radioembolization for unresectable, chemoresistant breast cancer liver metastases: a large single-center experience of 40 patients
M. Seidensticker, B. Garlipp, S. Scholz, K. Mohnike, F. Popp, I. Steffen, R. Seidensticker, P. Stubs, M. Pech, I. M. Powersk, P. Hass, S. D. Costa, H. Amthauer, C. Bruns and J. Ricke, 2015: Locally ablative treatment of breast cancer liver metastases: identification of factors influencing survival (the Mammary Cancer Microtherapy and Interventional Approaches (MAMMA MIA) study)
J. E. Slotta, J. Schuld, S. Distler, S. Richter, M. K. Schilling and O. Kollmar, 2014: Hepatic resection of non-colorectal and non-neuroendocrine liver metastases - survival benefit for patients with non-gastrointestinal primary cancers - a case-controlled study
G. A. van Walsum, J. A. de Ridder, C. Verhoef, K. Bosscha, T. M. van Gulik, E. J. Hesselink, T. J. Ruers, M. P. van den Tol, I. D. Nagtegaal, M. Brouwers, R. van Hillegersberg, R. J. Porte, A. M. Rijken, L. J. Strobbe, J. H. de Wilt and G. Dutch Liver Sur, 2012: Resection of liver metastases in patients with breast cancer: survival and prognostic factors
T. J. Vogl, V. Freier, N. E. Nour-Eldin, K. Eichler, S. Zangos and N. N. Naguib, 2013: Magnetic resonance-guided laser-induced interstitial thermotherapy of breast cancer liver metastases and other noncolorectal cancer liver metastases: an analysis of prognostic factors for long-term survival and progression-free survival
T. J. Vogl, N. N. Naguib, N. E. Nour-Eldin, K. Eichler, S. Zangos and T. Gruber-Rouh, 2010: Transarterial chemoembolization (TACE) with mitomycin C and gemcitabine for liver metastases in breast cancer metastases in breast cancer

Ausschlussgrund A5: Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)

I. Bauerfeind, S. Kahlert, B. Lohrs, V. Heinemann, P. Schaffer, R. T. Hoffmann, G. Loeff and F. Lohe, 2008: [Metastatic breast cancer--surgical possibilities]
M. Caralt, I. Bilbao, J. Cortes, A. Escartin, J. L. Lazaro, C. Dopazo, J. J. Olsina, J. Balsells and R. Charco, 2008: Hepatic resection for liver metastases as part of the "oncosurgical" treatment of metastatic breast cancer
D. Coldwell, B. Sangro, R. Salem, H. Wasan and A. Kennedy, 2012: Radioembolization in the treatment of unresectable liver tumors: experience across a range of primary cancers
Y. Dittmar, A. Altendorf-Hofmann, S. Schule, M. Ardelt, O. Dirsch, I. B. Runnebaum and U. Settmacher, 2013: Liver resection in selected patients with metastatic breast cancer: a single-centre analysis and review of literature
B. Elsberger, C. S. Roxburgh and P. G. Horgan, 2014: Is there a role for surgical resections of hepatic breast cancer metastases?
T. L. Fitzgerald, J. Brinkley, S. Banks, N. Vohra, Z. P. Englert and E. E. Zervos, 2014: The benefits of liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine liver metastases: a systematic review

C. D. Gadaleta and G. Ranieri, 2011: Trans-arterial chemoembolization as a therapy for liver tumours: New clinical developments and suggestions for combination with angiogenesis inhibitors
C. F. Gonsalves and D. B. Brown, 2009: Chemoembolization of hepatic malignancy
R. Illing and A. Gillams, 2010: Radiofrequency ablation in the treatment of breast cancer liver metastases
B. Kuvshinoff and Y. Fong, 2007: Surgical therapy of liver metastases
E. Lermite, E. Marzano, E. Chereau, R. Rouzier and P. Pessaux, 2010: Surgical resection of liver metastases from breast cancer
J. Ruiterkamp and M. F. Ernst, 2011: The role of surgery in metastatic breast cancer
T. J. Vogl, P. Farshid, N. N. Naguib and S. Zangos, 2013: Thermal ablation therapies in patients with breast cancer liver metastases: a review
T. J. Vogl, M. G. Mack, K. Eichler, S. Zangos, N. N. Naguib and T. Gruber-Rouh, 2011: [Chemoperfusion and embolization in the treatment of liver metastases]
S. Zani and B. M. Clary, 2011: A role for hepatic metastasectomy in stage IV melanoma and breast cancer: reestablishing the surgical modality
M. Bergenfeldt, 2013: Palliative surgery in liver metastases from breast cancer: Is there evidence? An overview
T. J. Vogl, N. N. Naguib, N. E. Nour-Eldin, M. G. Mack, S. Zangos, J. E. Abskharon and A. Jost, 2011: Repeated chemoembolization followed by laser-induced thermotherapy for liver metastasis of breast cancer

Recherchestrategie

Tabelle 69: Recherchestrategie SF 5.4-3 in MEDLINE (via Ovid) (28. Juli 2016)

#	Searches
1	Drug Administration Schedule/st [Standards]
2	Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ad [Administration & Dosage]
3	Antineoplastic Agents/ad [Administration & Dosage]
4	chemotherapy, adjuvant/
5	Anthracyclines/ad [Administration & Dosage]
6	Cyclophosphamide/ad [Administration & Dosage]
7	Paclitaxel/ad [Administration & Dosage]
8	Taxoids/ad [Administration & Dosage]
9	(chemotherap* or antineoplastic).ti,ab,kw.
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9
11	("single-agent" or "mono-therap*" or monotherap* or monochemotherap* or polytherap* or "poly-therap*" or polychemotherap or sequential or combined).ti,ab,kw.
12	10 and 11
13	breast neoplasms/ or "Triple Negative Breast Neoplasms"/ or Breast Neoplasms, Male/ or Unilateral Breast Neoplasms/ or Inflammatory Breast Neoplasms/
14	breast/ or mammary glands, human/ or nipples/ or Breast Diseases/
15	Neoplasms/ or Adenocarcinoma/ or Carcinoma/
16	14 and 15
17	(brca or (breast adj4 (adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or metasta* or neoplasm* or tumo?r))).ti,ab,kw.
18	13 or 16 or 17
19	12 and 18
20	limit 19 to yr="2010 -Current"
21	limit 20 to (clinical trial, phase iii or meta analysis or systematic reviews)
22	limit 21 to english
23	limit 21 to german
24	(metastatic breast cancer or metastas*).ti,ab,kw.
25	22 and 24
26	limit 25 to (meta analysis or systematic reviews)

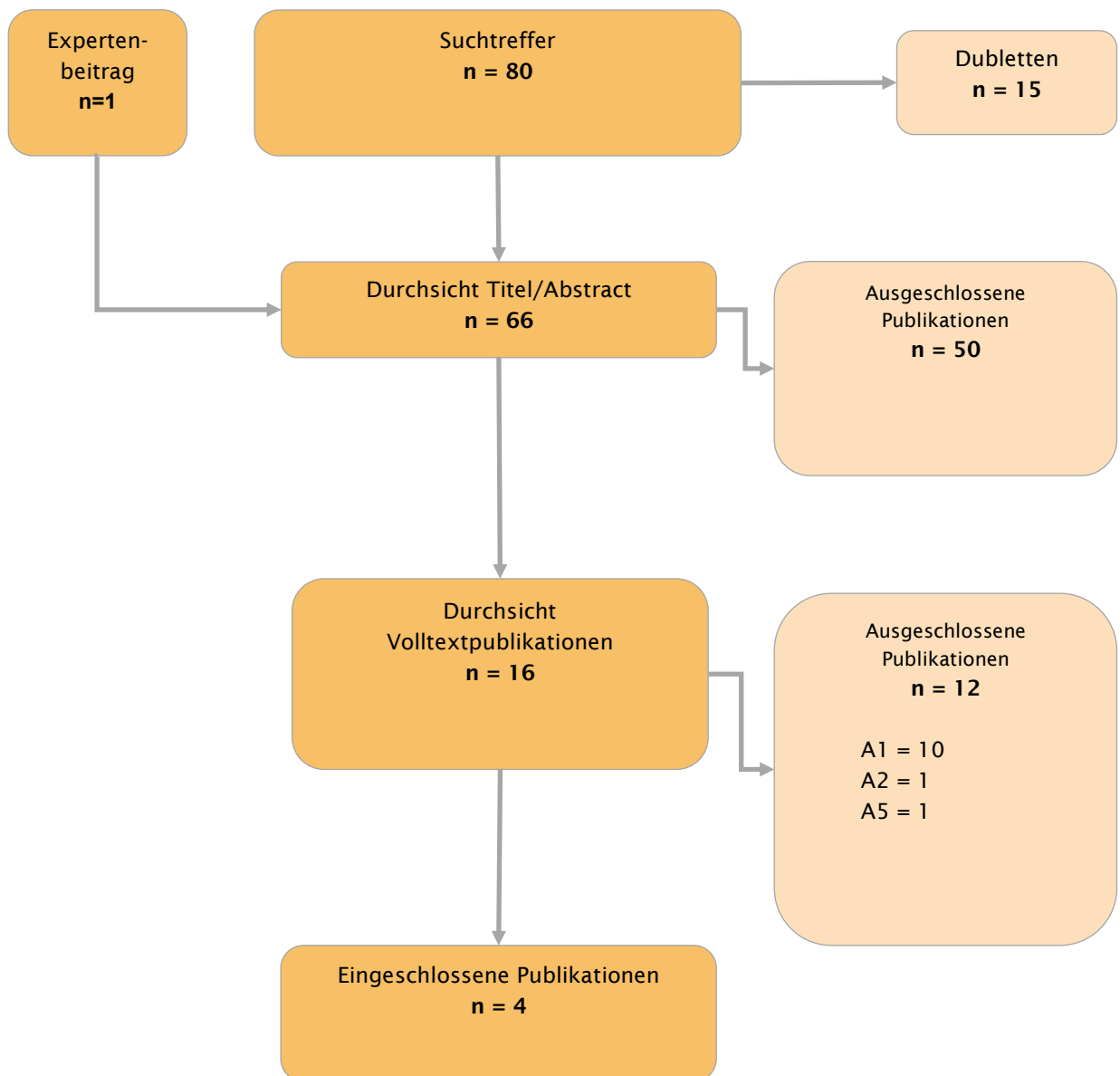
Anzahl der Treffer: n=43

Die Recherche in MEDLINE In Process & Other non-indexed Citations (via Ovid) ergab n=13 Treffer. Für die Recherche in der Datenbank CDSR der Cochrane Library wurde die oben genannte Strategie entsprechend angepasst und die Suche ergab n=24 Treffer in den Datenbanken Cochrane Reviews und Other Reviews.

Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 70: Ein- und Ausschlusskriterien für die Volltextdurchsicht (SF 5.4-3)

Einschlussgründe	
E1: Zielgruppe	Wie PICO
E2: Publikationstyp	Systematische Übersichtsarbeit
E3: Suchzeitraum	2010 - Aktuell
E4: Sprachen	Deutsch und Englisch
E5: Intervention	Wie PICO
E6: Kontrolle(n)	Wie PICO
Ausschlussgründe	
A1	andere Zielgruppe/Thema (Erkrankung bzw. Patientenpopulation)
A2	Andere Intervention (nicht PICO)
A3	Andere Kontrolle (nicht PICO)
A4	Anderes Outcome (nicht PICO)
A5	Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
A6	Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

Ergebnisse der Recherche**Abbildung 13: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Recherche SF 5.4-3 (Flussdiagramm)**

Eingeschlossene Publikationen

F. Dear Rachel, K. McGeechan, C. Jenkins Marisa, A. Barratt, H. N. Tattersall Martin and N. Wilcken, 2013: Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer
W. X. Qi, L. N. Tang, A. N. He, Z. Shen and Y. Yao, 2013: Comparison between doublet agents versus single agent in metastatic breast cancer patients previously treated with an anthracycline and a taxane: a meta-analysis of four phase III trials
Y. C. Xu, H. X. Wang, L. Tang, Y. Ma and F. C. Zhang, 2013: A systematic review of vinorelbine for the treatment of breast cancer
D. Ghersi, M. L. Willson, M. M. Chan, J. Simes, E. Donoghue and N. Wilcken, 2015: Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer

Ausgeschlossene Publikationen (Volltextscreening)**Ausschlussgrund A1: Anderes Thema (nicht Fragestellung)**

S. E. Al-Batran, M. Guntner, C. Pauligk, M. Scholz, R. Chen, B. Beiss, S. Stopatschinskaja, W. Lerbs, N. Harbeck and E. Jager, 2010: Anthracycline rechallenge using pegylated liposomal doxorubicin in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis using individual data from four prospective trials
J. R. Rossari, O. Metzger-Filho, M. Paesmans, K. S. Saini, A. Gennari, E. de Azambuja and M. Piccart-Gebhart, 2012: Bevacizumab and Breast Cancer: A Meta-Analysis of First-Line Phase III Studies and a Critical Reappraisal of Available Evidence
M. Rodgers, M. Soares, D. Epstein, H. Yang, D. Fox and A. Eastwood, 2011: Bevacizumab in combination with a taxane for the first-line treatment of HER2-negative metastatic breast cancer
A. Valachis, N. P. Polyzos, N. A. Patsopoulos, V. Georgoulas, D. Mavroudis and D. Mauri, 2010: Bevacizumab in metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials
P. Kawalec, S. Lopuch and A. Mikrut, 2015: Effectiveness of targeted therapy in patients with previously untreated metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis
S. Loibl, T. Skacel, V. Nekljudova, H. J. Luck, M. Schwenkglenks, T. Brodowicz, C. Zielinski and G. von Minckwitz, 2011: Evaluating the impact of Relative Total Dose Intensity (RTDI) on patients' short and long-term outcome in taxane- and anthracycline-based chemotherapy of metastatic breast cancer- a pooled analysis
Q. Hu, J. X. Jiang, L. Luo, X. Yang, X. Lin, X. X. Dinglin, W. Zhang, J. Y. Wu and H. R. Yao, 2014: A systematic review of gemcitabine and taxanes combination therapy randomized trials for metastatic breast cancer
D. W. Miles, V. Dieras, J. Cortes, A. A. Duenne, J. Yi and J. O'Shaughnessy, 2013: First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients
F. Puglisi, D. Rea, M. A. Kroes and P. Pronzato, 2016: Second-line single-agent chemotherapy in human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: A systematic review

S. Balduzzi, S. Mantarro, V. Guarneri, L. Tagliabue, V. Pistotti, L. Moja and R. D'Amico, 2014:
Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer

Ausschlussgrund A2: Andere Intervention (nicht PICO)

J. Butters Daria, D. Ghersi, N. Wilcken, J. Kirk Steven and T. Mallon Peter, 2010: Addition of drug/s to a chemotherapy regimen for metastatic breast cancer

Ausschlussgrund A5: Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)

A. H. Partridge, R. B. Rumble, L. A. Carey, S. E. Come, N. E. Davidson, A. Di Leo, J. Galow, G. N. Hortobagyi, B. Moy, D. Yee, S. B. Brundage, M. A. Danso, M. Wilcox and I. E. Smith, 2014:
Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

13.5.8. Kapitel 6.4 Nachsorge

Tabelle 71: Recherchestrategie SF 6.4-1 in MEDLINE (via Ovid) (10. Juni 2016)

#	Searches
1	(ultrasoun* or ultrasonograph*).tw,ab,kw.
2	*Neoplasms, Second Primary/us or *Breast Neoplasms/us
3	*Ultrasonography, Mammary/mt
4	*Neoplasm Recurrence, Local/us [Ultrasonography]
5	1 or 2 or 3 or 4
6	breast neoplasms/ or carcinoma, ductal, breast/ or Breast Neoplasms, Male/
7	breast/ or mammary glands, human/ or nipples/ or Breast Diseases/
8	Neoplasms/ or Adenocarcinoma/ or Carcinoma/
9	7 and 8
10	(brca or (breast adj4 (adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or metasta* or neoplasm* or tumo?r or recurren* or locoregional or loco-recional or secondary breast cancer))).ti,ab,kw.
11	6 or 9 or 10
12	("evaluation of recurrence" or recurrence screening or recurrence prevention or history of breast cancer surgery or follow-up screening or (follow-up adj2 breast cancer)).tw,ab,kw.
13	((additional or supplement* or diagnostic or screening) adj2 ultraso*).tw,ab,kw.
14	5 or 13
15	11 and 14
16	12 and 15
17	limit 16 to yr="2005 -Current"
18	limit 17 to english
19	limit 17 to german
20	18 or 19

Anzahl der Treffer: n=17

Die Suche in MEDLINE (via Ovid) In-Process & Other Non-Indexed Citations Datenbank ergab n=5 Treffer. Die Recherchestrategie wurde für die Cochrane Library (CDSR, CENTRAL, DARE) entsprechend modifiziert und die Suche ergab n=23 Treffer. Zusätzlich wurden die klinischen Register *clinicaltrials.gov* und *EU trials* mit den Begriffskombinationen ‚ultrasound and recurrent breast neoplasm‘, und ‚ultrasound and recurrent breast cancer‘ ab 2005 nach Studien, die bereits Ergebnisse aufweisen (*completed* und *has results/studies with results*), durchsucht. Es wurden n=4 Treffer durch diese Suche identifiziert.

Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 72: Ein- und Ausschlusskriterien für die Volltextdurchsicht (SF 6.4-1)

Einschlussgründe	
E1: Zielgruppe	Wie PICO
E2: Publikationstyp	Systematische Übersichtsarbeiten, RCT, Observational Studies
E3: Suchzeitraum	2005 - Aktuell
E4: Sprachen	Deutsch und englisch
E5: Intervention	Wie PICO
E6: Kontrolle(n)	Wie PICO
Ausschlussgründe	
A1	Andere Zielgruppe/Thema (Erkrankung bzw. Patientenpopulation)
A2	Andere Intervention (nicht PICO)
A3	Andere Kontrolle (nicht PICO)
A4	Anderes Outcome (nicht PICO)
A5	Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
A6	Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

Ergebnisse der Recherche

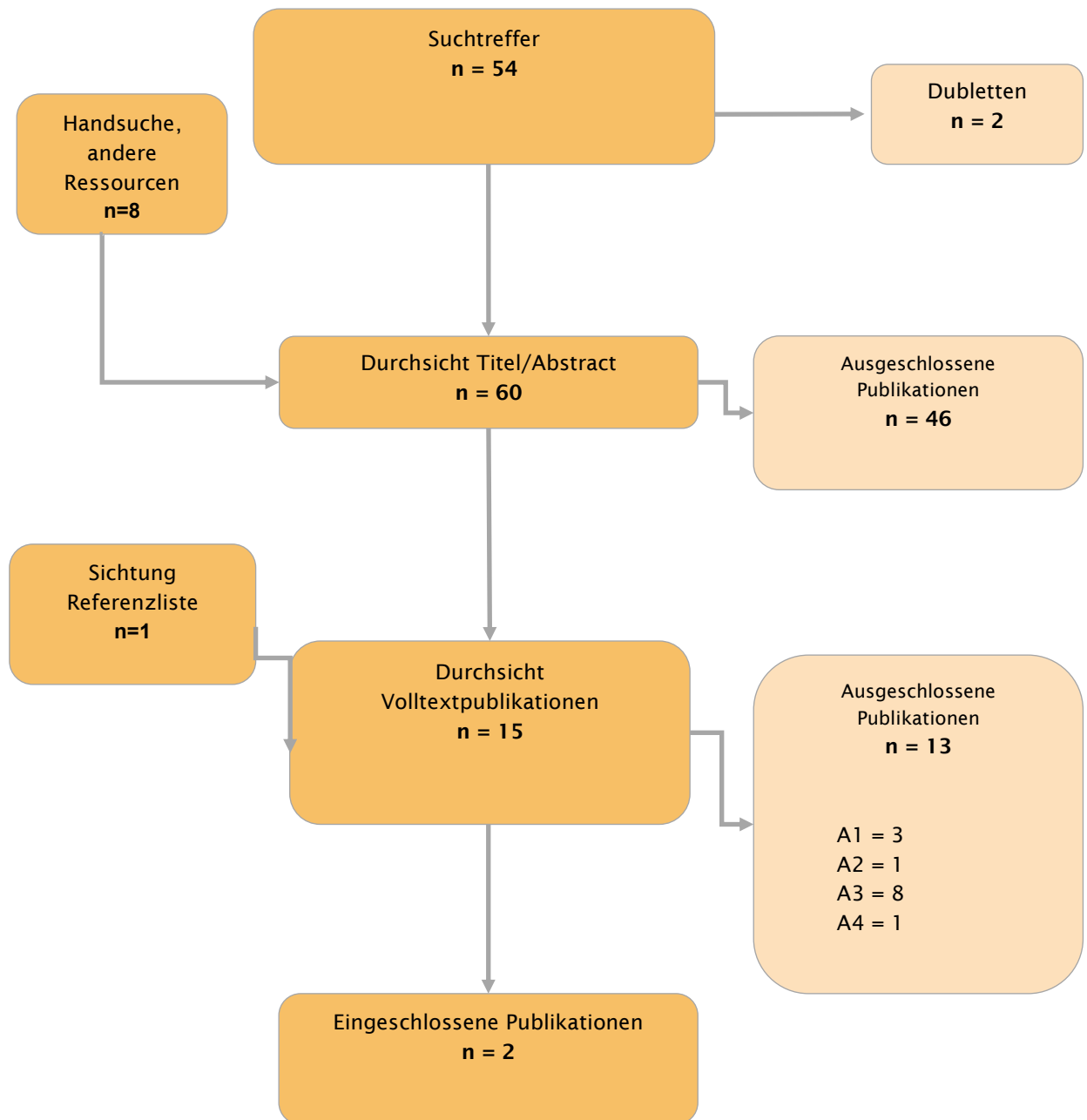


Abbildung 14: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Recherche SF 6.4-1 (Flussdiagramm)

Eingeschlossene Publikationen

Wojcinski et al., 2011: Optimizing breast cancer follow-up: diagnostic value and costs of additional routine breast ultrasound; [Expertenbeitrag]

Riebe et al., 2007: Recurrent Disease after Breast Preserving Therapy (BPT) and Radiation Therapy for Breast Cancer – Diagnostic Yield of Palpation, Mammography and Ultrasonography; [Beitrag aus Referenzlistensichtung]

Ausgeschlossene Publikationen (Volltextscreening)**Ausschlussgrund A1: Andere Zielpopulation (nicht PICO-Fragestellung)**

J. L. Khatcheressian, P. Hurley, E. Bantug, L. J. Esserman, E. Grunfeld, F. Halberg, A. Hantel, N. L. Henry, H. B. Muss, T. J. Smith, V. G. Vogel, A. C. Wolff, M. R. Somerfield, N. E. Davidson and O. American Society of Clinical, 2013: Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update

S. J. Kim, W. K. Moon, N. Cho and J. M. Chang, 2011: The detection of recurrent breast cancer in patients with a history of breast cancer surgery: comparison of clinical breast examination, mammography and ultrasonography

T. Susini, J. Nori, E. Vanzi, L. Livi, S. Pecchioni, M. Bazzocchi, G. Mangialavori, F. Branconi and G. Scarselli, 2007: Axillary ultrasound scanning in the follow-up of breast cancer patients undergoing sentinel node biopsy

Ausschlussgrund A2: Andere Intervention (nicht PICO-Fragestellung)

Robertson et al., 2011: 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

Ausschlussgrund A3: Andere Kontrolle (nicht PICO-Fragestellung)

J. Leikola, T. Saarto, H. Joensuu, K. Sarvas, J. Vironen, K. Von Smitten, P. Virkkunen, B. Vanharanta, P. Makela and M. Leidenius, 2006: Ultrasonography of the axilla in the follow-up of breast cancer patients who have a negative sentinel node biopsy and who avoid axillary clearance

D. A. Montgomery, K. Krupa and T. G. Cooke, 2007: Follow-up in breast cancer: does routine clinical examination improve outcome? A systematic review of the literature

Y. Ogawa, K. Ikeda, T. Izumi, S. Okuma, M. Ichiki, T. Ikeya, J. Morimoto, Y. Nishiguchi and T. Ikehara, 2013: First indicators of relapse in breast cancer: evaluation of the follow-up program at our hospital

H. J. Kim, J. Y. Kwak, J. W. Choi, J. H. Bae, K. M. Shin, H. J. Lee, G. C. Kim, J. H. Jung and J. Y. Park, 2010: Impact of US surveillance on detection of clinically occult locoregional recurrence after mastectomy for breast cancer

J. H. Lee, E. K. Kim, J. Y. Oh, H. C. Kwon, S. H. Kim, D. C. Kim, M. Lee, S. H. Cho and K. J. Nam, 2013: US screening for detection of nonpalpable locoregional recurrence after mastectomy

L. Pan, Y. Han, X. Sun, J. Liu and H. Gang, 2010: FDG-PET and other imaging modalities for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases: a meta-analysis

Y. J. Suh, M. J. Kim, E. K. Kim, H. J. Moon, S. I. Kim and B. W. Park, 2013: Value of ultrasound for postoperative surveillance of asian patients with history of breast cancer surgery: a single-center study

L. Preda, G. Villa, S. Rizzo, L. Bazzi, D. Origgi, E. Cassano and M. Bellomi, 2006: Magnetic resonance mammography in the evaluation of recurrence at the prior lumpectomy site after conservative surgery and radiotherapy

Ausschlussgrund A4: Anderes Outcome (nicht PICO-Fragestellung)

R. J. Bell, M. Schwarz, P. Fradkin and S. R. Davis, 2013: Use of imaging in surveillance of women with early

13.5.9. Kapitel Mammakarzinom in Schwangerschaft und Stillzeit, Schwangerschaft nach Mammakarzinom, Fertilitätserhalt

Recherchestrategie

Tabelle 73: Recherchestrategie SF Schwanger1 in MEDLINE (via Ovid) (23. August 2016)

#	Searches
1	breast neoplasms/ or carcinoma, ductal, breast/ or "hereditary breast and ovarian cancer syndrome"/ or Breast Neoplasms, Male/
2	breast/ or mammary glands, human/ or nipples/ or Breast Diseases/
3	Neoplasms/ or Adenocarcinoma/ or Carcinoma/
4	2 and 3
5	(brca or (breast adj4 (adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or metasta* or neoplasm* or tumor?r or HER2 or PgR or ER)).ti,ab,kw.
6	1 or 4 or 5
7	Pregnancy Complications, Neoplastic/dt [Drug Therapy]
8	6 and 7
9	limit 8 to (yr="2007 -Current" and (english or german))
10	Meta-Analysis as Topic/
11	meta analy\$.tw.
12	metaanaly\$.tw.
13	Meta-Analysis/
14	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.
15	exp Review Literature as Topic/
16	or/10-15
17	cochrane.ab.
18	embase.ab.
19	(psychlit or psychlit).ab.
20	(psychinfo or psycinfo).ab.
21	(cinahl or cinhal).ab.
22	science citation index.ab.
23	bids.ab.
24	cancerlit.ab.
25	or/17-24
26	reference list\$.ab.
27	bibliograph\$.ab.
28	hand-search\$.ab.
29	relevant journals.ab.
30	manual search\$.ab.
31	or/26-30
32	selection criteria.ab.
33	data extraction.ab.
34	32 or 33

35	Review/
36	34 and 35
37	Comment/
38	Letter/
39	Editorial/
40	animal/
41	human/
42	40 not (40 and 41)
43	or/37-39,42
44	16 or 25 or 31 or 36
45	44 not 43
46	9 and 45

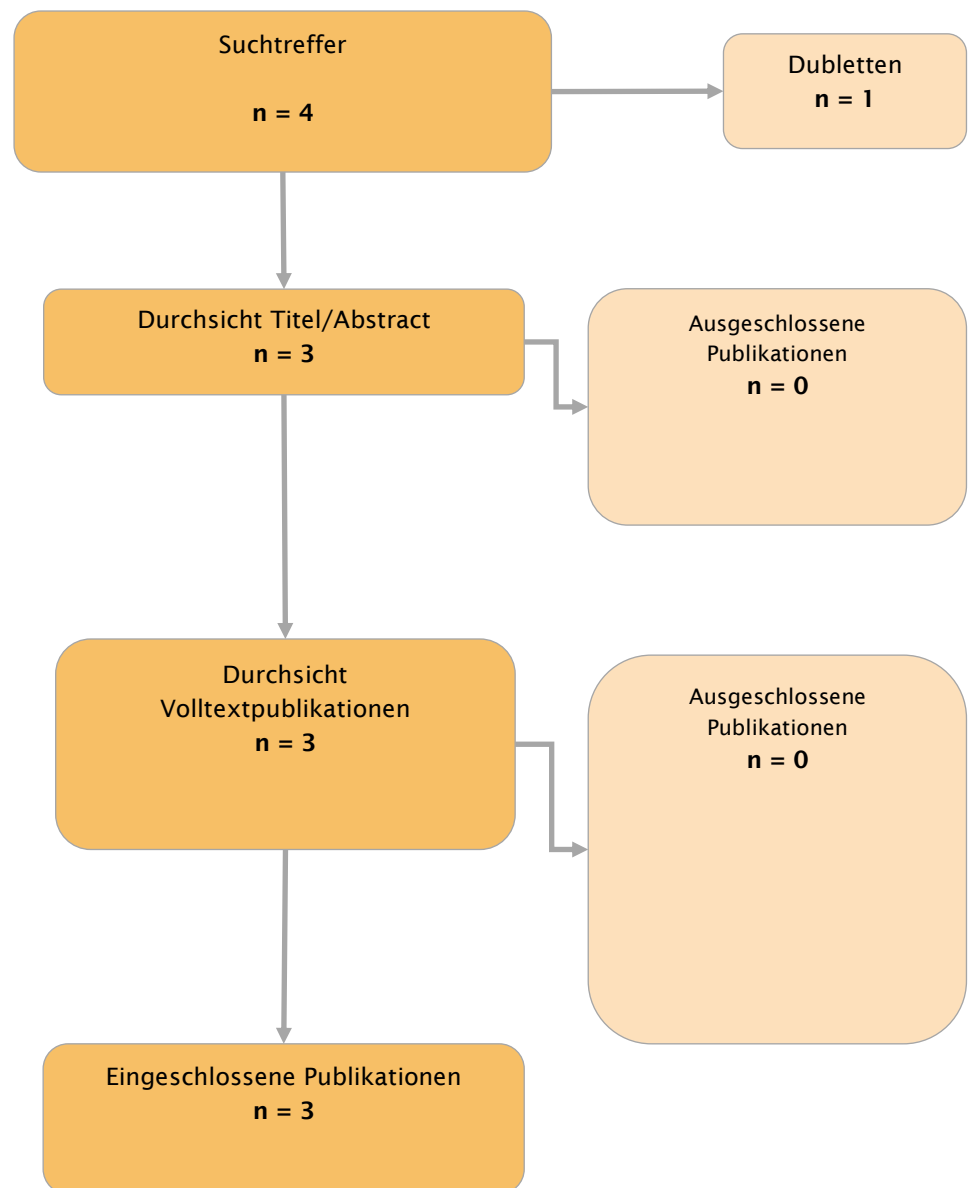
Anzahl der Treffer: n=3

Die Suche in MEDLINE (via Ovid) In-Process & Other Non-Indexed Citations Datenbank ergab n=0 Treffer. Die Recherchestrategie wurde für die Cochrane Library (CDSR, DARE) entsprechend modifiziert und die Suche ergab n=1 Treffer.

Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 74: Ein- und Ausschlusskriterien für die Volltextdurchsicht (SF Schwanger1)

Einschlussgründe	
E1: Zielgruppe	Wie PICO
E2: Publikationstyp	Systematische Übersichtsarbeiten
E3: Suchzeitraum	2007 - Aktuell
E4: Sprachen	Deutsch oder Englisch
E5: Intervention	Wie PICO
E6: Kontrolle(n)	Wie PICO
Ausschlussgründe	
A1	andere Zielgruppe/Thema (Erkrankung bzw. Patientenpopulation)
A2	Andere Intervention (nicht PICO)
A3	Andere Kontrolle (nicht PICO)
A4	Anderes Outcome (nicht PICO)
A5	Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
A6	Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

Ergebnisse der Recherche**Abbildung 15: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Recherche SF Schwanger 1 (Flussdiagramm)**

Eingeschlossene Publikationen

H. A. Azim, Jr., F. A. Peccatori and N. Pavlidis, 2010: Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part I: Solid tumors

F. Zagouri, T. N. Sergentanis, D. Chrysikos, C. Dimitrakakis, A. Tsigginou, C. G. Zografos, M. A. Dimopoulos and C. A. Papadimitriou, 2013: Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review

F. Zagouri, T. N. Sergentanis, D. Chrysikos, C. A. Papadimitriou, M. A. Dimopoulos and R. Bartsch, 2013: Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis

Recherchestrategie

Tabelle 75: Recherchestrategie SF Schwanger 2 in MEDLINE (via Ovid) (24. August 2016)

#	Searches
1	breast/ or mammary glands, human/ or nipples/ or Breast Diseases/
2	Neoplasms/ or Adenocarcinoma/ or Carcinoma/
3	1 and 2
4	(brca or (breast adj4 (adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or metasta* or neoplasm* or tumor?r or HER2 or PgR or ER)).ti,ab,kw.
5	breast neoplasms/ or carcinoma, ductal, breast/ or "hereditary breast and ovarian cancer syndrome"/
6	3 or 4 or 5
7	Pregnancy/ or Pregnancy in Adolescence/
8	pregnancy/
9	7 or 8
10	pregnan*.ti,ab,kw.
11	9 or 10
12	6 and 11
13	((pregnan* after adj3 breast cancer) or pregnan* following) adj3 breast cancer).ti,ab,kw.
14	12 and 13
15	limit 14 to (yr="2000 -Current" and (english or german))
16	Meta-Analysis as Topic/
17	meta analy\$.tw.
18	metaanaly\$.tw.
19	Meta-Analysis/
20	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.
21	exp Review Literature as Topic/
22	or/16-21
23	cochrane.ab.
24	embase.ab.
25	(psychlit or psyclit).ab.
26	(psychinfo or psycinfo).ab.
27	(cinahl or cinhal).ab.
28	science citation index.ab.
29	bids.ab.
30	cancerlit.ab.
31	or/23-30
32	reference list\$.ab.
33	bibliograph\$.ab.
34	hand-search\$.ab.
35	relevant journals.ab.
36	manual search\$.ab.
37	or/32-36

38	selection criteria.ab.
39	data extraction.ab.
40	38 or 39
41	Review/
42	40 and 41
43	Comment/
44	Letter/
45	Editorial/
46	animal/
47	human/
48	46 not (46 and 47)
49	or/43-45,48
50	22 or 31 or 37 or 42
51	50 not 49
52	15 and 51

Anzahl der Treffer: n=3

Die Suche in MEDLINE (via Ovid) In-Process & Other Non-Indexed Citations Datenbank ergab n=0 Treffer. Die Recherchestrategie wurde für die Cochrane Library (CDSR, DARE) entsprechend modifiziert und die Suche ergab n=1 Treffer.

Tabelle 76: Recherchestrategie SF Schwanger 2 in MEDLINE (via Ovid) (02. November 2016)

Searches	Results
1	Epidemiologic studies/
2	exp case control studies/
3	exp cohort studies/
4	Case control.tw.
5	(cohort adj (study or studies)).tw.
6	Cohort analy\$.tw.
7	(Follow up adj (study or studies)).tw.
8	(observational adj (study or studies)).tw.
9	Longitudinal.tw.
10	Retrospective.tw.
11	Cross sectional.tw.
12	Cross-sectional studies/
13	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12
14	breast/ or mammary glands, human/ or nipples/ or Breast Diseases/
15	Neoplasms/ or Adenocarcinoma/ or Carcinoma/
16	14 and 15
17	(brca or (breast adj4 (adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or metasta* or neoplasm* or tumo?r or HER2 or PgR or ER))).ti,ab,kw.
18	breast neoplasms/ or carcinoma, ductal, breast/ or "hereditary breast and ovarian cancer syndrome"/
19	16 or 17 or 18
20	Pregnancy/ or Pregnancy in Adolescence/
21	pregnancy/
22	20 or 21
23	pregnan*.ti,ab,kw.
24	22 or 23
25	19 and 24
26	((pregnan* after adj3 breast cancer) or (pregnan* following adj3 breast cancer)).ti,ab,kw.
27	25 and 26
28	limit 27 to (yr="2000 -Current" and (english or german))
29	13 and 28

Anzahl der Treffer: n=17

Die Suche in MEDLINE (via Ovid) In-Process & Other Non-Indexed Citations Datenbank ergab n=1 Treffer.

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlussgründe	
E1: Zielgruppe	Wie PICO
E2: Publikationstyp	Systematische Übersichtsarbeiten
E3: Suchzeitraum	2000 - Aktuell
E4: Sprachen	Deutsch oder Englisch
E5: Intervention	Wie PICO
E6: Kontrolle(n)	Wie PICO
Ausschlussgründe	
A1	andere Zielgruppe/Thema (Erkrankung bzw. Patientenpopulation)
A2	Andere Intervention (nicht PICO)
A3	Andere Kontrolle (nicht PICO)
A4	Anderes Outcome (nicht PICO)
A5	Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
A6	Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

Ergebnisse der Recherchen

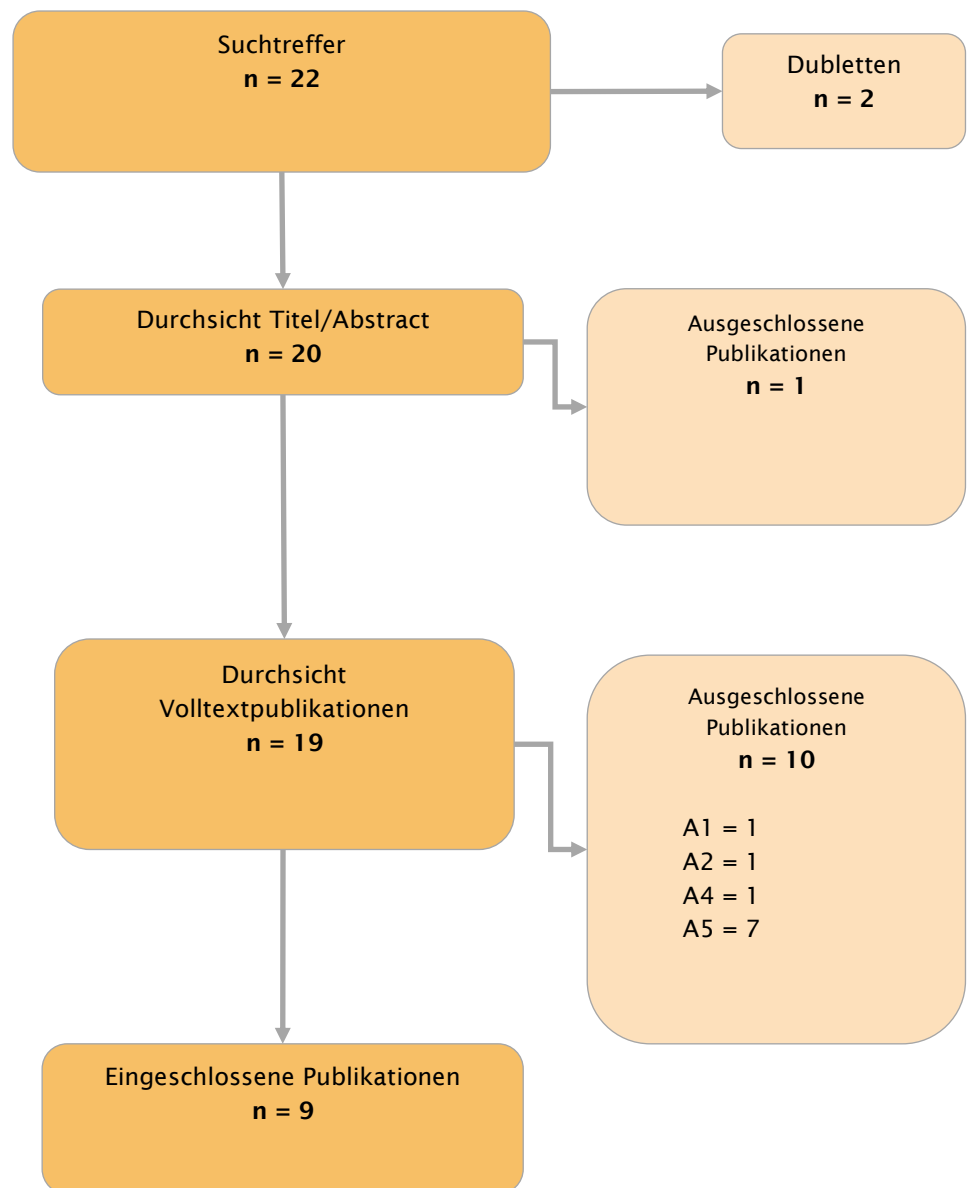


Abbildung 16: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Recherche SF Schwanger 2 (Flussdiagramm)

Eingeschlossene Publikationen (Volltextbewertung)

H. A. Azim, Jr., L. Santoro, N. Pavlidis, S. Gelber, N. Kroman, H. Azim and F. A. Peccatori, 2011: Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies

H. A. Azim, Jr., N. Kroman, M. Paesmans, S. Gelber, N. Rotmensz, L. Aমেয়ে, L. De Mattos-Arruda, B. Pistilli, A. Pinto, M. B. Jensen, O. Cordoba, E. de Azambuja, A. Goldhirsch, M. J. Piccart and F. A. Peccatori, 2013: Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study

R. J. Bell, P. Fradkin, N. Parathithasan, P. J. Robinson, M. Schwarz and S. R. Davis, 2013: Pregnancy-associated breast cancer and pregnancy following treatment for breast cancer, in a cohort of women from Victoria, Australia, with a first diagnosis of invasive breast cancer

O. Cordoba, M. Bellet, X. Vidal, J. Cortes, E. Llubra, I. T. Rubio and J. Xercavins, 2012: Pregnancy after treatment of breast cancer in young women does not adversely affect the prognosis

J. R. Gorman, S. C. Roesch, B. A. Parker, L. Madlensky, N. Saquib, V. A. Newman and J. P. Pierce, 2010: Physical and mental health correlates of pregnancy following breast cancer

N. Kalousidou, I. Kyvernitakis, L. Waehlert, J. Engelhard, K. Kostev and V. Ziller, 2015: [Pregnancy after breast cancer in germany - results of a retrospective database analysis]

J. A. Kranick, C. Schaefer, S. Rowell, M. Desai, J. A. Petrek, R. A. Hiatt and R. T. Senie, 2010: Is pregnancy after breast cancer safe?

N. Kroman, M. B. Jensen, J. Wohlfahrt, B. Ejlersen and G. Danish Breast Cancer Cooperative, 2008: Pregnancy after treatment of breast cancer--a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group

A. Valachis, L. Tsali, L. L. Pesce, N. P. Polyzos, C. Dimitriadis, K. Tsalis and D. Mauri, 2010: Safety of pregnancy after primary breast carcinoma in young women: a meta-analysis to overcome bias of healthy mother effect studies

Ausgeschlossene Publikationen Ausschlussgrund A1 Andere Zielgruppe (Erkrankung bzw. Patientenpopulation)

A. Savignoni, C. Giard, P. Tubert-Bitter and Y. D. Rycke, 2014: Matching methods to create paired survival data based on an exposure occurring over time: a simulation study with application to breast cancer

Ausgeschlossene Publikationen Ausschlussgrund A2: Andere Intervention (nicht PICO)

O. Goldrat, N. Kroman, F. A. Peccatori, O. Cordoba, B. Pistilli, O. Lidegaard, I. Demeestere and H. A. Azim, Jr., 2015: Pregnancy following breast cancer using assisted reproduction and its effect on long-term outcome

Ausgeschlossene Publikationen Ausschlussgrund A4: Anderes Outcome (nicht PICO)

D. K. McCray, A. B. Simpson, R. Flyckt, Y. Liu, C. O'Rourke, J. P. Crowe, S. R. Grobmyer, H. C. Moore and S. A. Valente, 2016: Fertility in Women of Reproductive Age After Breast Cancer Treatment: Practice Patterns and Outcomes

Ausgeschlossene Publikationen Ausschlussgrund A5: Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)

S. S. Upponi, F. Ahmad, I. S. Whitaker and A. D. Purushotham, 2003: Pregnancy after breast cancer
C. Dabrosin, 2015: An overview of pregnancy and fertility issues in breast cancer patients
A. Gadducci, S. Cosio and A. R. Genazzani, 2007: Ovarian function and childbearing issues in breast cancer survivors
B. Lawrenz, M. Banys, M. Henes, E. Neunhoeffler, E. M. Grischke and T. Fehm, 2011: Pregnancy after breast cancer: case report and review of the literature
O. Paganì, A. Partridge, L. Korde, S. Badve, J. Bartlett, K. Albain, R. Gelber, A. Goldhirsch, G. Breast International and G. North American Breast Cancer Group Endocrine Working, 2011: Pregnancy after breast cancer: if you wish, ma'am
E. J. Rutgers, 2004: Follow-up care in breast cancer
T. Strowitzki, 2004: [Pregnancy after treatment of breast cancer]

13.5.10. Kapitel Ältere Patientin

Recherchestrategie

Tabelle 77: Recherchestrategie Kapitel Ältere Patientin in MEDLINE (via Ovid) (23.08.2016)

#	Searches
1	Breast Neoplasms/
2	Carcinoma, Ductal, Breast/
3	Breast Neoplasms, Male/
4	"hereditary breast and ovarian cancer syndrome"/
5	1 or 2 or 3 or 4
6	breast/ or mammary, glands, human/ or Nipples/ or Breast disease/
7	Neoplasms/ or Adenocarcinoma/ or Carcinoma/
8	6 and 7
9	(brca or (breast adj4 (adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or metasta* or neoplasm* or tumor* or HER2 or PgR or ER))).ti,ab,kw.
10	5 or 8 or 9
11	"Aged, 80 and over"/ or Aged/
12	(older adj3women or (older adj3 women) or (older adj3 breast) or elderly or frail).ti,ab,kw.
13	10 and 11
14	12 and 13
15	limit 14 to yr="2007 -Current"
16	Meta-Analysis as Topic/
17	meta analy\$.tw.
18	metaanaly\$.tw.
19	Meta-Analysis/
20	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.
21	exp Review Literature as Topic/
22	or/16-21
23	cochrane.ab.
24	embase.ab.
25	(psychlit or psyclit).ab.
26	(psychinfo or psycinfo).ab.
27	(cinahl or cinhal).ab.
28	science citation index.ab.
29	bids.ab.
30	cancerlit.ab.
31	or/23-30
32	reference list\$.ab.
33	bibliograph\$.ab.
34	hand-search\$.ab.
35	relevant journals.ab.
36	manual search\$.ab.

37	or/32-36
38	selection criteria.ab.
39	data extraction.ab.
40	38 or 39
41	Review/
42	40 and 41
43	Comment/
44	Letter/
45	Editorial/
46	animal/
47	human/
48	46 not (46 and 47)
49	or/43-45,48
50	22 or 31 or 37 or 42
51	50 not 49
52	15 and 51

Anzahl der Treffer n=38.

Die Suche in MEDLINE (via Ovid) In-Process & Other Non-Indexed Citations Datenbank ergab n=0 Treffer. Für die Recherche in den Datenbanken CDSR der Cochrane Library wurde die oben genannte Strategie entsprechend angepasst und die Suche ergab n=7 Treffer in den Datenbanken Cochrane Reviews und Other Reviews.

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlussgründe	
E1: Zielgruppe	Ältere PatientInnen mit Brustkrebs
E2: Publikationstyp	Systematische Übersichtsarbeiten
E3: Suchzeitraum	2007 - Aktuell
E4: Sprachen	Deutsch oder Englisch
E5: Intervention	K. A. (da allgemeine Suche, um zu diesem engen Themengebiet alle publizierten Studien zu finden)
E6: Kontrolle(n)	K. A.
Ausschlussgründe	
A1	andere Zielgruppe/Thema (Erkrankung bzw. Patientenpopulation)
A2	Therapie
A3	Keine Beschränkung
A4	Keine Beschränkung
A5	Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
A6	Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden, Volltext nicht verfügbar

Ergebnisse der Recherchen

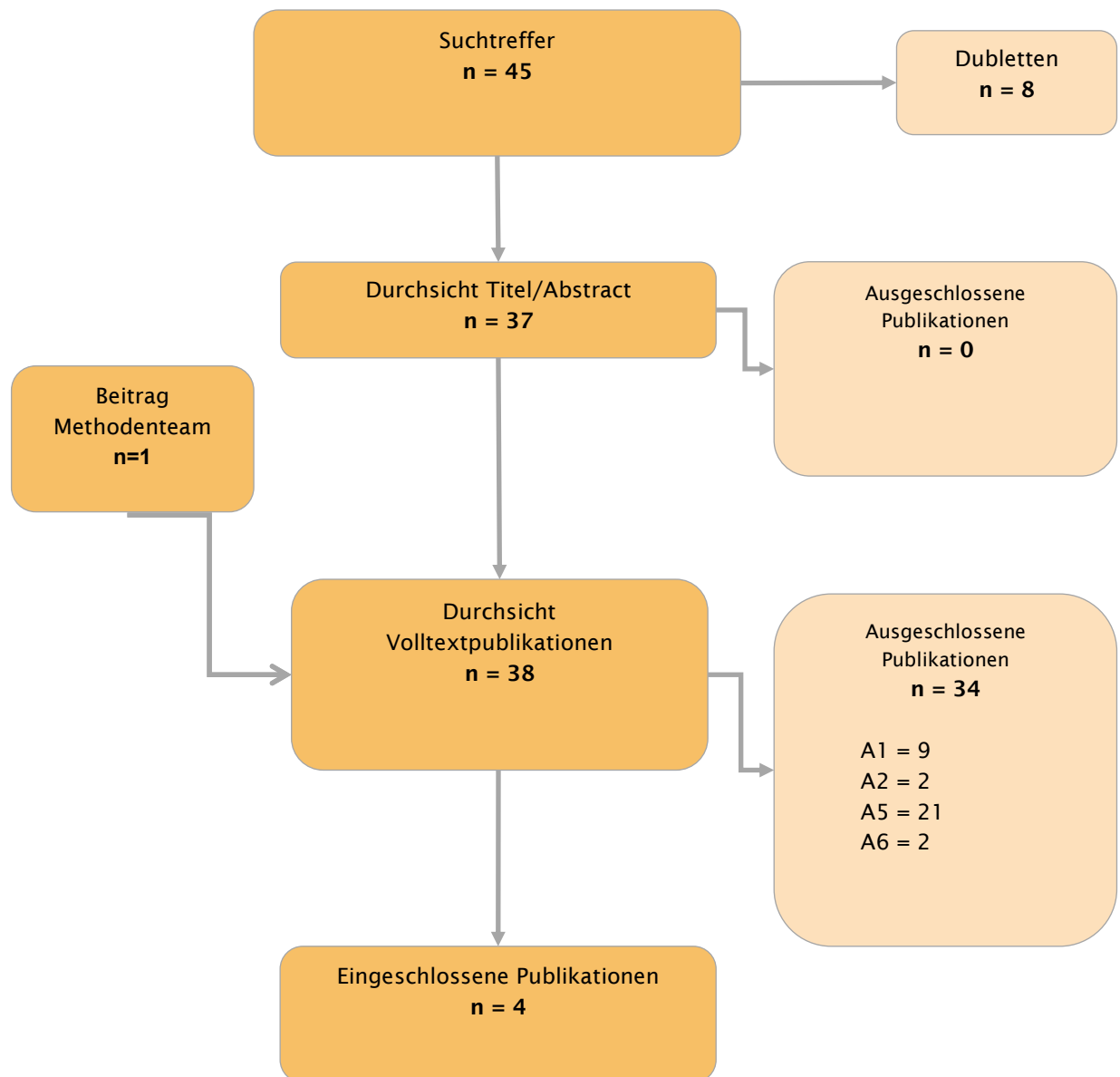


Abbildung 17: Grafische Darstellung der Ergebnisse der allgemeinen Recherche Ältere Patientin (Flussdiagramm)

Eingeschlossene Publikationen (Volltextbewertung)

T. Becker, L. Lipscombe, S. Narod, C. Simmons, G. M. Anderson and P. A. Rochon, 2012: Systematic review of bone health in older women treated with aromatase inhibitors for early-stage breast cancer
J. Morgan, L. Wyld, A. Collins Karen and W. Reed Malcolm, 2014: Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus)
W. van de Water, E. Bastiaannet, A. N. Scholten, M. Kiderlen, A. J. de Craen, R. G. Westendorp, C. J. van de Velde and G. J. Liefers, 2014: Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in older breast patients with early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis
J. Brollo, G. Curigliano, D. Disalvatore, B. F. Marrone, C. Criscitiello, V. Bagnardi, M. C. Kneubil, L. Fumagalli, M. Locatelli, S. Manunta and A. Goldhirsch, 2013: Adjuvant trastuzumab in elderly with HER-2 positive breast cancer: a systematic review of randomized controlled trials

Ausgeschlossene Publikationen (Volltextscreening)**Ausgeschlossene Publikationen Ausschlussgrund A1 Andere Zielgruppe (Erkrankung bzw. Patientenpopulation)**

L. Baglietto, D. R. English, J. L. Hopper, H. A. Morris, W. D. Tilley and G. G. Giles, 2007: Circulating insulin-like growth factor-I and binding protein-3 and the risk of breast cancer
S. S. Bassuk and J. E. Manson, 2015: Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes
H. E. Campbell, D. Epstein, D. Bloomfield, S. Griffin, A. Manca, J. Yarnold, J. Bliss, L. Johnson, H. Earl, C. Poole, L. Hiller, J. Dunn, P. Hopwood, P. Barrett-Lee, P. Ellis, D. Cameron, A. L. Harris, A. M. Gray and M. J. Sculpher, 2011: The cost-effectiveness of adjuvant chemotherapy for early breast cancer: A comparison of no chemotherapy and first, second, and third generation regimens for patients with differing prognoses
C. Farquhar, J. Marjoribanks, A. Lethaby, J. A. Suckling and Q. Lamberts, 2009: Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women
W. Galit, M. S. Green and K. B. Lital, 2007: Routine screening mammography in women older than 74 years: a review of the available data (Structured abstract)
A. Goodwin, S. Parker, D. Ghersi and N. Wilcken, 2013: Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast
K. J. Jorgensen and P. C. Gotzsche, 2009: Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends
R. C. Leonard, P. J. Barrett-Lee, M. A. Gosney, A. M. Willett, M. W. Reed and P. J. Hammond, 2010: Effect of patient age on management decisions in breast cancer: consensus from a national consultation
J. Marjoribanks, C. Farquhar, H. Roberts and A. Lethaby, 2012: Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women
R. M. Parks, R. Lakshmanan, L. Winterbottom, D. Al Morgan, K. Cox and K. L. Cheung, 2012: Comprehensive geriatric assessment for older women with early breast cancer - a systematic review of literature

Ausgeschlossene Publikationen Ausschlussgrund A5: Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)

G. Albrand and C. Terret, 2008: Early breast cancer in the elderly: assessment and management considerations
A. Cappellani, M. Di Vita, A. Zanghi, A. Cavallaro, G. Piccolo, M. Majorana, G. Barbera and M. Berretta, 2013: Prognostic factors in elderly patients with breast cancer
B. Cutuli, 2009: [Breast cancer irradiation in elderly]
N. A. de Glas, M. Kiderlen, A. J. de Craen, M. E. Hamaker, J. E. Portielje, C. J. van de Velde, G. J. Liefers and E. Bastiaannet, 2015: Assessing treatment effects in older breast cancer patients: systematic review of observational research methods
M. Debled, C. Bellera, C. Donamaria and P. Soubeyran, 2011: Chemotherapy treatment for older women with metastatic breast cancer: what is the evidence?
A. Hurria and M. Lachs, 2007: Is cognitive dysfunction a complication of adjuvant chemotherapy in the older patient with breast cancer?
A. Jager, J. Verweij and S. Sleijfer, 2009: Chemotherapy: Adjuvant chemotherapy in older patients with breast cancer
S. J. Johnston and K. L. Cheung, 2015: The role of primary endocrine therapy in older women with operable breast cancer
S. Loibl, C. Jackisch, B. Lederer, M. Untch, S. Paepke, S. Kummel, A. Schneeweiss, J. Huober, J. Hilfrich, C. Hanusch, B. Gerber, H. Eidtmann, C. Denkert, S. D. Costa, J. U. Blohmer, V. Nekljudova, K. Mehta and G. von Minckwitz, 2015: Outcome after neoadjuvant chemotherapy in young breast cancer patients: a pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials
S. Loibl, G. von Minckwitz, N. Harbeck, W. Janni, D. Elling, M. Kaufmann, H. Eggemann, V. Nekljudova, H. Sommer, M. Kiechle and S. Kummel, 2008: Clinical feasibility of (neo)adjuvant taxane-based chemotherapy in older patients: analysis of >4,500 patients from four German randomized breast cancer trials
H. B. Muss, 2010: Coming of age: breast cancer in seniors
H. D. Nelson, K. Tyne, A. Naik, C. Bougatsos, B. K. Chan, L. Humphrey and U. S. P. S. T. Force, 2009: Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force
S. K. Pal and J. Mortimer, 2009: Adjuvant systemic therapy for older adults with early-stage breast cancer
S. Palmeri, M. Berretta and L. Palmeri, 2013: Medical treatment of elderly patients with breast cancer
A. H. Paterson, S. J. Anderson, B. C. Lembersky, L. Fehrenbacher, C. I. Falkson, K. M. King, L. M. Weir, A. M. Brufsky, S. Dakhil, T. Lad, L. Baez-Diaz, J. R. Gralow, A. Robidoux, E. A. Perez, P. Zheng, C. E. Geyer, Jr., S. M. Swain, J. P. Costantino, E., 2012: Oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-34): a multicentre, placebo-controlled, randomised trial

Ausschlussgrund A6: Doppelpublikation, veraltete Publikation

D. Hind, L. Wyld and M. W. Reed, 2007: Surgery, with or without tamoxifen, vs tamoxifen alone for older women with operable breast cancer: cochrane review

J. L. Morgan, M. W. Reed and L. Wyld, 2014: Primary endocrine therapy as a treatment for older women with operable breast cancer - a comparison of randomised controlled trial and cohort study findings

14. Literatur

1. *Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs. IQWiG-Berichte - Nr. 224.*, in Abschlussbericht. 2014.
2. Brouwers, M.C., et al., *AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care*. Cmaj, 2010. **182**(18): p. E839-42.
3. *National German Guideline (S3): Breast reconstruction with autologous tissue, (2015)*, AWMF Registry No. 015/075. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-075I_S3_Brustrekonstruktion_Eigengewebe_2015-04.pdf.
4. *Cancer Australia. Recommendations for the management of early breast cancer in women with an identified BRCA1 or BRCA2 gene mutation or at high risk of a gene mutation.* 2014 Available from: http://guidelines.canceraustralia.gov.au/guidelines/guideline_17.pdf.
5. Lyman, G.H., et al., *Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update.* J Clin Oncol, 2014. **32**(13): p. 1365-83.
6. NICE. *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment.* 2009 [addendum 2014]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/addendum-242246990>.
7. Brackstone, M., et al., *Locoregional therapy of locally advanced breast cancer: a clinical practice guideline.* Curr Oncol, 2014. **22**(Suppl 1): p. S54-66.
8. Eisen, A., et al., *Optimal systemic therapy for early breast cancer in women: a clinical practice guideline.* Curr Oncol, 2015. **22**(Suppl 1): p. S67-81.
9. Robays, J., et al., *Oncogenetic testing and follow-up for women with familial breast/ovarian cancer, Li Fraumeni syndrome and Cowden syndrome* 2015, Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). Brüssel.
10. 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.
11. Moran, M.S., et al., *Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer.* Annals of Surgical Oncology, 2014. **21**(3): p. 704-16.
12. Moy, L., et al., *ACR Appropriateness Criteria stage I breast cancer: initial workup and surveillance for local recurrence and distant metastases in asymptomatic women.* J Am Coll Radiol, 2014. **11**(12 Pt A): p. 1160-8.
13. Ramakrishna, N., et al., *Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline.* Journal of Clinical Oncology, 2014. **32**(19): p. 2100-8.
14. Albrand, G. and C. Terret, *Early breast cancer in the elderly: assessment and management considerations.* Drugs & Aging, 2008. **25**(1): p. 35-45.
15. Burstein, H.J., et al., *Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update.* J Clin Oncol, 2014. **32**(21): p. 2255-69.
16. Partridge, A.H., et al., *Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline.* Journal of Clinical Oncology, 2014. **32**(29): p. 3307-29.
17. *Cancer Australia. Recommendations for the management of central nervous system (CNS) metastases in women with secondary breast cancer.* . 2014 15.06.2015]; Available from: https://canceraustralia.gov.au/sites/default/files/guidelines/cns_metastases_in_women_with_secondary_breast_cancer.pdf.
18. Cardoso, F., et al., *ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2).* Breast, 2014. **23**(5): p. 489-502.
19. Oeffinger, K.C., et al., *Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society.* Jama, 2015. **314**(15): p. 1599-614.
20. Runowicz, C.D., et al., *American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline.* J Clin Oncol, 2016. **34**(6): p. 611-35.
21. Department of Health, *National Clinical Guideline - Diagnosis, staging and treatment of patients with Breast Cancer. National Clinical Guideline No. 7.* 2015.
22. Harris, L.N., et al., *Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline.* J Clin Oncol, 2016. **34**(10): p. 1134-50.

23. *World Cancer research Fund. Diet, nutrition, physical activity and breast cancer survivors.* 2015.
24. Greenlee, H., et al., *Erratum. Clinical Practice Guidelines on the Use of Integrative Therapies as Supportive Care in Patients Treated for Breast Cancer.* J Natl Cancer Inst Monogr, 2015. **2015(51)**: p. 98.
25. Siu, A.L., *Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement.* Ann Intern Med, 2016. **164(4)**: p. 279-96.
26. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Kurzversion 1.0, 2014, AWMF-Registernummer: 032/051OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.* 2014.
27. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen-Konsultationsfassung, Langversion, 2016], AWMF Registernummer: 032-054OL, 2016.*
28. Gradishar, W.J., et al., *Invasive Breast Cancer Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.* J Natl Compr Canc Netw, 2016. **14(3)**: p. 324-54.
29. Kommission, A.d.W.M.F.-S., *Das AWMF-Regelwerk "Leitlinien", in München: Zuckschwerdt.* 2012.
30. Murphy, J.O. and V.S. Sacchini, *New innovative techniques in radiotherapy for breast cancer.* Minerva Chirurgica, 2013. **68(2)**: p. 139-54.
31. *Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Ausführliche Darstellung - Fachserie 12 Reihe 6.4, 2016.*
32. Abu-Helalah, A.M., et al., *Delay in Presentation, Diagnosis, and Treatment for Breast Cancer Patients in Jordan.* Breast J, 2016. **22(2)**: p. 213-7.
33. Acuna, S.A., et al., *Quality indicators for sentinel lymph node biopsy: is there room for improvement?* Can J Surg, 2013. **56(2)**: p. 82-8.
34. Aiello Bowles, E.J., et al., *Improving quality of breast cancer surgery through development of a national breast cancer surgical outcomes (BRCASO) research database.* BMC Cancer, 2012. **12**: p. 136.
35. Andreano, A., et al., *Indicators based on registers and administrative data for breast cancer: routine evaluation of oncologic care pathway can be implemented.* J Eval Clin Pract, 2016. **22(1)**: p. 62-70.
36. Arnett, J., B. Henry, and A. Fankell, *Managing late effects of breast cancer treatment.* Clin J Oncol Nurs, 2014. **18 Suppl**: p. 32-5.
37. Asgari, H., et al., *Investigating selected patient safety indicators using medical records data.* J Educ Health Promot, 2015. **4**: p. 54.
38. Bao, H., et al., *Developing a set of quality indicators for breast cancer care in China.* Int J Qual Health Care, 2015. **27(4)**: p. 291-6.
39. Barni, S., et al., *Importance of adherence to guidelines in breast cancer clinical practice. The Italian experience (AIOM).* Tumori, 2011. **97(5)**: p. 559-63.
40. Barr, R.G. and Z. Zhang, *Shear-wave elastography of the breast: value of a quality measure and comparison with strain elastography.* Radiology, 2015. **275(1)**: p. 45-53.
41. Barry, M. and A.D. Hill, *Quality measures in breast cancer surgery.* Ir Med J, 2012. **105(7)**: p. 229.
42. Beck, S.L., *Quality measures: a call to action. Foreword.* Clin J Oncol Nurs, 2014. **18 Suppl**: p. 5.
43. Beckmann, M.W., et al., *Quality assured health care in certified breast centers and improvement of the prognosis of breast cancer patients.* Onkologie, 2011. **34(7)**: p. 362-7.
44. Bento, M.J., et al., *Performance indicators evaluation of the population-based breast cancer screening programme in Northern Portugal using the European Guidelines.* Cancer Epidemiol, 2015. **39(5)**: p. 783-9.
45. Best, L., et al., *Radiation therapy quality indicators for invasive breast cancer.* Radiother Oncol, 2017. **123(2)**: p. 288-293.
46. Biesheuvel, C., S. Weigel, and W. Heindel, *Mammography Screening: Evidence, History and Current Practice in Germany and Other European Countries.* Breast Care (Basel), 2011. **6(2)**: p. 104-109.
47. Blayney, D.W., et al., *Michigan oncology practices showed varying adherence rates to practice guidelines, but quality interventions improved care.* Health Aff (Millwood), 2012. **31(4)**: p. 718-28.
48. Bleicher, R.J., et al., *Preoperative delays in the US Medicare population with breast cancer.* J Clin Oncol, 2012. **30(36)**: p. 4485-92.
49. Bosmans, H., et al., *Technical and clinical breast cancer screening performance indicators for computed radiography versus direct digital radiography.* Eur Radiol, 2013. **23(10)**: p. 2891-8.

50. Brucker, S.Y., et al., *Optimizing the quality of breast cancer care at certified german breast centers: a benchmarking analysis for 2003-2009 with a particular focus on the interdisciplinary specialty of radiation oncology*. *Strahlenther Onkol*, 2011. **187**(2): p. 89-99.
51. Bulliard, J.L., et al., *Variation in performance in low-volume mammography screening programmes: experience from Switzerland*. *Cancer Epidemiol*, 2011. **35**(3): p. 293-7.
52. Caldarella, A., et al., *Feasibility of evaluating quality cancer care using registry data and electronic health records: a population-based study*. *Int J Qual Health Care*, 2012. **24**(4): p. 411-8.
53. Camps, C., et al., *Quality Indicators to Assure and Improve Cancer Care in Spain Using the Delphi Technique*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016. **14**(5): p. 553-8.
54. Carney, P.A., et al., *Identifying minimally acceptable interpretive performance criteria for screening mammography*. *Radiology*, 2010. **255**(2): p. 354-61.
55. Charaka, H., et al., *Organization and Evaluation of Performance Indicators of a Breast Cancer Screening Program in Meknes-Tafilalt Region, Morocco*. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016. **17**(12): p. 5153-5157.
56. Chen, F., et al., *Using breast cancer quality indicators in a vulnerable population*. *Cancer*, 2011. **117**(15): p. 3311-21.
57. Chiarelli, A.M., et al., *Digital compared with screen-film mammography: performance measures in concurrent cohorts within an organized breast screening program*. *Radiology*, 2013. **268**(3): p. 684-93.
58. Chin-Lenn, L., et al., *Quality indicators for ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast: development using a multidisciplinary delphi process and its use in monitoring population-based treatment*. *J Surg Oncol*, 2013. **108**(6): p. 348-51.
59. Cohen, A.D., et al., *[The quality indicators program in Clalit Health Services: the first decade]*. *Harefuah*, 2010. **149**(4): p. 204-9, 265.
60. de Kok, M., et al., *A patient-centred instrument for assessment of quality of breast cancer care: results of a pilot questionnaire*. *Qual Saf Health Care*, 2010. **19**(6): p. e40.
61. de Munck, L., et al., *Digital vs screen-film mammography in population-based breast cancer screening: performance indicators and tumour characteristics of screen-detected and interval cancers*. *Br J Cancer*, 2016. **115**(5): p. 517-24.
62. DeGross, A., et al., *When performance management works: a study of the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program*. *Cancer*, 2014. **120 Suppl 16**: p. 2566-74.
63. Del Turco, M.R., et al., *Quality indicators in breast cancer care*. *Eur J Cancer*, 2010. **46**(13): p. 2344-56.
64. Dickson-Witmer, D., et al., *Breast cancer care in the community: challenges, opportunities, and outcomes*. *Surg Oncol Clin N Am*, 2011. **20**(3): p. 555-80, ix.
65. Eck, D.L., et al., *Breast surgery outcomes as quality measures according to the NSQIP database*. *Ann Surg Oncol*, 2012. **19**(10): p. 3212-7.
66. Edge, S.B., *Quality measurement in breast cancer*. *J Surg Oncol*, 2014. **110**(5): p. 509-17.
67. Ehemann, C.R., et al., *National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program data validation project*. *Cancer*, 2014. **120 Suppl 16**: p. 2597-603.
68. El Fakir, S., et al., *Breast Cancer Screening in Morocco: Performance Indicators During Two Years of an Organized Programme*. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015. **16**(15): p. 6285-8.
69. Ferrua, M., et al., *Development and feasibility of a set of quality indicators relative to the timeliness and organisation of care for new breast cancer patients undergoing surgery*. *BMC Health Serv Res*, 2012. **12**: p. 167.
70. Fessele, K., S. Yendro, and G. Mallory, *Setting the bar: developing quality measures and education programs to define evidence-based, patient-centered, high-quality care*. *Clin J Oncol Nurs*, 2014. **18 Suppl**: p. 7-11.
71. Garcia-Etienne, C.A., et al., *Breast reconstruction: a quality measure for breast cancer care?* *Breast*, 2012. **21**(1): p. 105-6.
72. Giordano, L., et al., *Breast cancer screening in Italy: evaluating key performance indicators for time trends and activity volumes*. *Epidemiol Prev*, 2015. **39**(3 Suppl 1): p. 30-9.
73. Gooiker, G.A. and R.A. Tollenaar, *Performance indicators. How valid are the indicators?* *Bmj*, 2010. **341**: p. c4284.
74. Gooiker, G.A., et al., *[The quality indicator 'tumour positive surgical margin following breast-conserving surgery' does not provide transparent insight into care]*. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2010. **154**: p. A1142.
75. Gort, M., M. Broekhuis, and G. Regts, *How teams use indicators for quality improvement - a multiple-case study on the use of multiple indicators in multidisciplinary breast cancer teams*. *Soc Sci Med*, 2013. **96**: p. 69-77.
76. Gray, J.E., et al., *Degree of variability in performance on breast cancer quality indicators: findings from the Florida initiative for quality cancer care*. *J Oncol Pract*, 2011. **7**(4): p. 247-51.

77. Hermes-Moll, K., et al., [WINHO quality indicators for outpatient oncology care in Germany]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*, 2013. **107**(8): p. 548-59.
78. Hogg, L.H., *Paths to partnership: Veterans Health Administration's Journey in pilot testing breast cancer care quality measures*. *Clin J Oncol Nurs*, 2014. **18 Suppl**: p. 49-52.
79. Holloway, C.M., L. Al-Riyees, and R. Saskin, *Utilization of Percutaneous Needle Biopsy for Breast Diagnosis in a Comprehensive Breast Center: Implications for Development of Quality Indicators*. *World J Surg*, 2016. **40**(7): p. 1590-9.
80. Inwald, E.C., et al., *Quality Assurance for Patients with Breast Cancer - the Impact of Clinical Cancer Registries*. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2014. **74**(9): p. 868-874.
81. Iyengar, R., et al., *Using National Quality Forum breast cancer indicators to measure quality of care for patients in an AVON comprehensive breast center*. *Breast J*, 2010. **16**(3): p. 240-4.
82. Jacobsen, K.K. and M. von Euler-Chelpin, *Performance indicators for participation in organized mammography screening*. *J Public Health (Oxf)*, 2012. **34**(2): p. 272-8.
83. Jacobsen, P.B., et al., *Evaluating the quality of psychosocial care in outpatient medical oncology settings using performance indicators*. *Psychooncology*, 2011. **20**(11): p. 1221-7.
84. Kaufman, C.S. and J. Landercasper, *Can we measure the quality of breast surgical care?* *Ann Surg Oncol*, 2011. **18**(11): p. 3053-60.
85. Kaufman, C.S., et al., *National Quality Measures for Breast Centers (NQMBC): a robust quality tool: breast center quality measures*. *Ann Surg Oncol*, 2010. **17**(2): p. 377-85.
86. Kern, L.M., M. Silver, and R. Kaushal, *State funding for health information technology and selected ambulatory healthcare quality measures*. *Appl Clin Inform*, 2014. **5**(2): p. 594-602.
87. Khare, S.R., G. Batist, and G. Bartlett, *Identification of performance indicators across a network of clinical cancer programs*. *Curr Oncol*, 2016. **23**(2): p. 81-90.
88. Kiely, D., *Timeliness in breast cancer care as an indicator of quality*. *Clin J Oncol Nurs*, 2014. **18**(1): p. 82-8.
89. Kowalski, C., et al., *Quality of care in breast cancer centers: results of benchmarking by the German Cancer Society and German Society for Breast Diseases*. *Breast*, 2015. **24**(2): p. 118-23.
90. Krzyzanowska, M.K., et al., *Identifying population-level indicators to measure the quality of cancer care for women*. *Int J Qual Health Care*, 2011. **23**(5): p. 554-64.
91. Kurt, B., V.V. Nabiyev, and K. Turhan, *Comparison of enhancement methods for mammograms with performance measures*. *Stud Health Technol Inform*, 2014. **205**: p. 486-90.
92. Lamb, G.C., et al., *Publicly reported quality-of-care measures influenced Wisconsin physician groups to improve performance*. *Health Aff (Millwood)*, 2013. **32**(3): p. 536-43.
93. Landercasper, J., et al., *A community breast center report card determined by participation in the national quality measures for breast centers program*. *Breast J*, 2010. **16**(5): p. 472-80.
94. Laronga, C., et al., *Florida Initiative for Quality Cancer Care: improvements in breast cancer quality indicators during a 3-year interval*. *J Am Coll Surg*, 2014. **219**(4): p. 638-45.e1.
95. Lee, C.F., et al., *Comparison of the measurement properties between a short and generic instrument, the 5-level EuroQoL Group's 5-dimension (EQ-5D-5L) questionnaire, and a longer and disease-specific instrument, the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B), in Asian breast cancer patients*. *Qual Life Res*, 2013. **22**(7): p. 1745-51.
96. Lodrigues, W., et al., *Compliance with the commission on cancer quality of breast cancer care measures: self-evaluation advised*. *Breast J*, 2011. **17**(2): p. 167-71.
97. Loy, E.Y., et al., *National Breast Cancer Screening Programme, Singapore: evaluation of participation and performance indicators*. *J Med Screen*, 2015. **22**(4): p. 194-200.
98. Majek, O., et al., *Implementation of performance indicators in the Czech Breast Cancer Screening Programme - results of the regular monitoring*. *Klin Onkol*, 2014. **27 Suppl 2**: p. 113-23.
99. Majek, O., et al., *Breast cancer screening in the Czech Republic: time trends in performance indicators during the first seven years of the organised programme*. *BMC Public Health*, 2011. **11**: p. 288.
100. Majek, O., et al., *[Performance indicators in screening programmes]*. *Klin Onkol*, 2014. **27 Suppl 2**: p. 106-12.
101. Mano, M.P., et al., *Audit system on Quality of breast cancer diagnosis and Treatment (QT): results of quality indicators on screen-detected lesions in Italy, 2007*. *Epidemiol Prev*, 2010. **34**(5-6 Suppl 4): p. 81-8.
102. McGovern-Phalen, A.M., *Impact of the breast cancer care measures pilot study on quality-improvement initiatives*. *Clin J Oncol Nurs*, 2014. **18 Suppl**: p. 17-20.
103. Minami, C.A., et al., *National Evaluation of the New Commission on Cancer Quality Measure for Postmastectomy Radiation Treatment for Breast Cancer*. *Ann Surg Oncol*, 2016. **23**(8): p. 2446-55.

104. Moran, M.S., et al., *Quality measures, standards, and accreditation for breast centers in the United States*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **76**(1): p. 1-4.
105. Morrow, M. and S.J. Katz, *The challenge of developing quality measures for breast cancer surgery*. Jama, 2012. **307**(5): p. 509-10.
106. Mukai, H., et al., *Quality evaluation of medical care for breast cancer in Japan*. Int J Qual Health Care, 2016. **28**(1): p. 110-3.
107. Newton, A.N. and S.R. Ewer, *Inpatient cancer treatment: an analysis of financial and nonfinancial performance measures by hospital-ownership type*. J Health Care Finance, 2010. **37**(2): p. 56-80.
108. Olaya, W., et al., *Factors associated with variance in compliance with a sentinel lymph node dissection quality measure in early-stage breast cancer*. Ann Surg Oncol, 2010. **17** Suppl 3: p. 297-302.
109. Ponti, A., et al., *Audit system on Quality of breast cancer diagnosis and Treatment (QT): results of quality indicators on screen-detected lesions in Italy, 2011-2012*. Epidemiol Prev, 2015. **39**(3 Suppl 1): p. 40-7.
110. Poortmans, P., M. Aznar, and H. Bartelink, *Quality indicators for breast cancer: revisiting historical evidence in the context of technology changes*. Semin Radiat Oncol, 2012. **22**(1): p. 29-39.
111. Quan, M.L., et al., *Beyond the false negative rate: development of quality indicators for sentinel lymph node biopsy in breast cancer*. Ann Surg Oncol, 2010. **17**(2): p. 579-91.
112. Rahal, R., et al., *How different is cancer control across Canada? Comparing performance indicators for prevention, screening, diagnosis, and treatment*. Curr Oncol, 2017. **24**(2): p. 124-128.
113. Rizzo, M., et al., *Improving on national quality indicators of breast cancer care in a large public hospital as a means to decrease disparities for African American women*. Ann Surg Oncol, 2011. **18**(1): p. 34-9.
114. Roder, D.M., et al., *Influence of service characteristics on high priority performance indicators and standards in the BreastScreen Australia program*. Asian Pac J Cancer Prev, 2014. **15**(14): p. 5901-8.
115. Russo, A., et al., *[A set of indicators to monitor the adherence to the guidelines for the diagnosis and treatment of breast cancer]*. Epidemiol Prev, 2014. **38**(1): p. 16-28.
116. Sacerdote, C., et al., *Compliance with clinical practice guidelines for breast cancer treatment: a population-based study of quality-of-care indicators in Italy*. BMC Health Serv Res, 2013. **13**: p. 28.
117. SM, D.E.S.S., et al., *Implementation of a clinical quality control program in a mammography screening service of Brazil*. Anticancer Res, 2014. **34**(9): p. 5057-65.
118. Sprague, B.L., et al., *National Performance Benchmarks for Modern Diagnostic Digital Mammography: Update from the Breast Cancer Surveillance Consortium*. Radiology, 2017. **283**(1): p. 59-69.
119. Stordeur, S., et al., *Developing and measuring a set of process and outcome indicators for breast cancer*. Breast, 2012. **21**(3): p. 253-60.
120. Stover, A.M. and E.M. Basch, *Using patient-reported outcome measures as quality indicators in routine cancer care*. Cancer, 2016. **122**(3): p. 355-7.
121. Strech, D., *Participation rate or informed choice? Rethinking the European key performance indicators for mammography screening*. Health Policy, 2014. **115**(1): p. 100-3.
122. Ujhelyi, M., et al., *[Breast cancer care quality analysis of the National Institute of Oncology in Hungary according to the requirements of European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA)]*. Orv Hetil, 2016. **157**(42): p. 1674-1682.
123. Uscanga-Sanchez, S., et al., *[Breast cancer screening process indicators in Mexico: a case study]*. Salud Publica Mex, 2014. **56**(5): p. 528-37.
124. van Bommel, A.C., et al., *Clinical auditing as an instrument for quality improvement in breast cancer care in the Netherlands: The national NABON Breast Cancer Audit*. J Surg Oncol, 2017. **115**(3): p. 243-249.
125. van der Heiden-van der Loo, M., et al., *[Percentage of local recurrence following treatment for breast cancer is not a suitable performance indicator]*. Ned Tijdschr Geneeskd, 2010. **154**: p. A1984.
126. van der Heiden-van der Loo, M., et al., *The Value of Ipsilateral Breast Tumor Recurrence as a Quality Indicator: Hospital Variation in the Netherlands*. Ann Surg Oncol, 2015. **22** Suppl 3: p. S522-8.
127. van der Heiden-van der Loo, M., et al., *[The value of ipsilateral breast tumor recurrence as a quality indicator: hospital variation in the Netherlands]*. Ned Tijdschr Geneeskd, 2016. **160**: p. A9572.

128. Weber, J.J., et al., *Patient navigation and the quality of breast cancer care: an analysis of the breast cancer care quality indicators*. Ann Surg Oncol, 2012. **19**(10): p. 3251-6.
129. Wells, B., et al., *Measuring the quality of sentinel lymph node biopsy (SLNB) for breast cancer: a population-based evaluation*. Ann Surg Oncol, 2013. **20**(2): p. 615-9.
130. Wells, B.J., et al., *Measuring the quality of sentinel lymph node biopsy in breast cancer using newly developed quality indicators: a feasibility study*. Ann Surg Oncol, 2011. **18**(1): p. 78-85.
131. Wilke, L.G., et al., *Adherence to the National Quality Forum (NQF) breast cancer measures within cancer clinical trials: a review from ACOSOG Z0010*. Ann Surg Oncol, 2010. **17**(8): p. 1989-94.
132. Wood, M.E., et al., *Quality of cancer family history and referral for genetic counseling and testing among oncology practices: a pilot test of quality measures as part of the American Society of Clinical Oncology Quality Oncology Practice Initiative*. J Clin Oncol, 2014. **32**(8): p. 824-9.
133. Saadatmand, S., et al., *Survival benefit in women with BRCA1 mutation or familial risk in the MRI screening study (MRISC)*. International Journal of Cancer, 2015. **137**(7): p. 1729-38.
134. Obdeijn, I.M., et al., *Should we screen BRCA1 mutation carriers only with MRI? A multicenter study*. Breast Cancer Research & Treatment, 2014. **144**(3): p. 577-82.
135. Evans, D.G., et al., *Eligibility for magnetic resonance imaging screening in the United Kingdom: effect of strict selection criteria and anonymous DNA testing on breast cancer incidence in the MARIBS Study*. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 2009. **18**(7): p. 2123-31.
136. Metcalfe, K., et al., *Effect of Oophorectomy on Survival After Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers*. JAMA Oncology, 2015. **1**(3): p. 306-13.
137. Fakkert, I.E., et al., *Breast Cancer Incidence After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers*. Cancer Prevention Research, 2012. **5**(11): p. 1291-7.
138. Kotsopoulos, J., et al., *Bilateral Oophorectomy and Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers*. J Natl Cancer Inst, 2017. **109**(1).
139. Domchek, S.M., et al., *Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality*. Jama, 2010. **304**(9): p. 967-75.
140. Chai, X., et al., *RE: Breast Cancer Risk After Salpingo-Oophorectomy in Healthy BRCA1/2 Mutation Carriers: Revisiting the Evidence for Risk Reduction*. J Natl Cancer Inst, 2015. **107**(9).
141. De Felice, F., et al., *Bilateral risk-reduction mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis*. Annals of Surgical Oncology, 2015. **22**(9): p. 2876-80.
142. Heemskerk-Gerritsen, B.A., et al., *Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis*. Int J Cancer, 2015. **136**(3): p. 668-77.
143. Evans, D.G., et al., *Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer*. Breast Cancer Research & Treatment, 2013. **140**(1): p. 135-42.
144. Ahn, H.S., et al., *Comparison of sonography with sonographically guided fine-needle aspiration biopsy and core-needle biopsy for initial axillary staging of breast cancer*. Journal of Ultrasound in Medicine, 2013. **32**(12): p. 2177-84.
145. Ganott, M.A., et al., *Ultrasound guided core biopsy versus fine needle aspiration for evaluation of axillary lymphadenopathy in patients with breast cancer*. ISRN Oncology, 2014.
146. Rautiainen, S., et al., *Axillary lymph node biopsy in newly diagnosed invasive breast cancer: comparative accuracy of fine-needle aspiration biopsy versus core-needle biopsy*. Radiology, 2013. **269**(1): p. 54-60.
147. Rao, R., et al., *Axillary staging by percutaneous biopsy: sensitivity of fine-needle aspiration versus core needle biopsy*. Annals of Surgical Oncology, 2009. **16**(5): p. 1170-5.
148. Gluz, O., et al., *West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment*. J Clin Oncol, 2016.
149. Cardoso, F., et al., *70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer*. N Engl J Med, 2016. **375**(8): p. 717-29.
150. Buus, R., et al., *Comparison of EndoPredict and EPclin With Oncotype DX Recurrence Score for Prediction of Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy*. J Natl Cancer Inst, 2016. **108**(11).
151. Petrelli, F., et al., *Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients*. Breast Cancer Research & Treatment, 2015. **153**(3): p. 477-91.
152. Erber, R., et al., *Predictive role of HER2/neu, topoisomerase-II-alpha, and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP-1) for response to adjuvant taxane-based chemotherapy in patients with intermediate-risk breast cancer: results from the WSG-AGO EC-Doc trial*. Breast cancer research and treatment, 2015. **150**(2): p. 279-88.

153. O'Shaughnessy, J., et al., *Patients with slowly proliferative early breast cancer have low five-year recurrence rates in a phase III adjuvant trial of capecitabine*. *Clinical cancer research*, 2015. **21**(19): p. 4305-11.
154. Sonnenblick, A., et al., *Final 10-year results of the Breast International Group 2-98 phase III trial and the role of Ki67 in predicting benefit of adjuvant docetaxel in patients with oestrogen receptor positive breast cancer*. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 2015. **51**(12): p. 1481-9.
155. Budach, W., et al., *Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials*. *Radiation Oncology*, 2013. **8**: p. 267.
156. Lehman, M., et al., *Partial breast irradiation for early breast cancer*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014. **6**: p. CD007077.
157. Kong, L., et al., *Efficacy and safety of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery: a meta-analysis of published comparative studies*. *Breast Journal*, 2014. **20**(2): p. 116-24.
158. Hickey, B.E., et al., *Fraction size in radiation therapy for breast conservation in early breast cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. **7**: p. Cd003860.
159. Zhou, Q., et al., *For or against adjuvant trastuzumab for pT1a-bNOMO breast cancer patients with HER2-positive tumors: a meta-analysis of published literatures*. *PLoS ONE [Electronic Resource]*, 2014. **9**(1): p. e83646.
160. Moja, L., et al., *Trastuzumab containing regimens for early breast cancer*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012(4).
161. Aebi, S., et al., *Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(2): p. 156-63.
162. Mariani, P., et al., *Liver metastases from breast cancer: Surgical resection or not? A case-matched control study in highly selected patients*. *European Journal of Surgical Oncology*, 2013. **39**(12): p. 1377-83.
163. Li, X.P., et al., *Treatment for liver metastases from breast cancer: results and prognostic factors*. *World J Gastroenterol*, 2005. **11**(24): p. 3782-7.
164. Tasci, Y., et al., *A comparison of laparoscopic radiofrequency ablation versus systemic therapy alone in the treatment of breast cancer metastasis to the liver*. *HPB*, 2013. **15**(10): p. 789-93.
165. Xu, Y.C., et al., *A systematic review of vinorelbine for the treatment of breast cancer*. *Breast Journal*, 2013. **19**(2): p. 180-8.
166. Dear, R.F., et al., *Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013. **12**: p. CD008792.
167. Gherzi, D., et al., *Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(6).
168. Qi, W.X., et al., *Comparison between doublet agents versus single agent in metastatic breast cancer patients previously treated with an anthracycline and a taxane: a meta-analysis of four phase III trials*. *Breast*, 2013. **22**(3): p. 314-9.
169. Wojcinski, S., et al., *Optimizing breast cancer follow-up: diagnostic value and costs of additional routine breast ultrasound*. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2011. **37**(2): p. 198-206.
170. Riebe, E., et al., *Recurrent disease after breast preserving therapy (BPT) and radiation therapy for breast cancer--diagnostic yield of palpation, mammography and ultrasonography*. *Ultraschall Med*, 2007. **28**(4): p. 394-400.
171. Azim, H.A., Jr., F.A. Peccatori, and N. Pavlidis, *Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part I: Solid tumors*. *Cancer Treatment Reviews*, 2010. **36**(2): p. 101-9.
172. Zagouri, F., et al., *Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review*. *Clinical Breast Cancer*, 2013. **13**(1): p. 16-23.
173. Azim, H.A., Jr., et al., *Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies*. *European Journal of Cancer*, 2011. **47**(1): p. 74-83.
174. Valachis, A., et al., *Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Breast*, 2011. **20**(6): p. 485-90.
175. Azim, H.A., Jr., et al., *Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study*. *Journal of Clinical Oncology*, 2013. **31**(1): p. 73-9.
176. Bell, R.J., et al., *Pregnancy-associated breast cancer and pregnancy following treatment for breast cancer, in a cohort of women from Victoria, Australia, with a first diagnosis of invasive breast cancer*. *Breast*, 2013. **22**(5): p. 980-5.
177. Cordoba, O., et al., *Pregnancy after treatment of breast cancer in young women does not adversely affect the prognosis*. *Breast*, 2012. **21**(3): p. 272-5.

178. Gorman, J.R., et al., *Physical and mental health correlates of pregnancy following breast cancer*. *Psycho-Oncology*, 2010. **19**(5): p. 517-24.
179. Kranick, J.A., et al., *Is pregnancy after breast cancer safe?* *Breast Journal*, 2010. **16**(4): p. 404-11.
180. Kroman, N., et al., *Pregnancy after treatment of breast cancer--a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group*. *Acta Oncologica*, 2008. **47**(4): p. 545-9.
181. Kalousidou, N., et al., *[Pregnancy after breast cancer in germany - results of a retrospective database analysis]*. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*, 2015. **219**(4): p. 176-80.
182. Becker, T., et al., *Systematic review of bone health in older women treated with aromatase inhibitors for early-stage breast cancer*. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2012. **60**(9): p. 1761-7.
183. Brollo, J., et al., *Adjuvant trastuzumab in elderly with HER-2 positive breast cancer: a systematic review of randomized controlled trials*. *Cancer Treatment Reviews*, 2013. **39**(1): p. 44-50.
184. Morgan, J., et al., *Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus)*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(5).
185. van de Water, W., et al., *Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in older breast patients with early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Annals of Surgical Oncology*, 2014. **21**(3): p. 786-94.