

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a
SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2020-B-220 Abemaciclib

Stand: Oktober 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Abemaciclib

[zur adjuvanten Behandlung des HR- positiven und HER2- negativen Brustkrebses im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“. Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das <ul style="list-style-type: none">- Hormonrezeptor (HR-)-negative Mammakarzinom- für das HER2/neu-positive Mammakarzinom- für das fortgeschrittene, metastasierte Mammakarzinom
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none">- Strahlentherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Richtlinie zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Richtlinie) , zuletzt geändert am 20. November 2014: Anforderungen an die Ausgestaltung von Strukturierten Behandlungsprogrammen für Patientinnen mit Brustkrebs Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) , in Kraft getreten am 20. März 2019 <ul style="list-style-type: none">- Protonentherapie beim Mammakarzinom Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind: <ul style="list-style-type: none">- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Abemaciclib L01XE50 Verzenios®	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Verzenios ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko.
Antiestrogene	
Tamoxifen L02BA01 z.B. Tamoxifen AbZ®	<ul style="list-style-type: none"> - Adjuvante Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms - [...]
Aromataseinhibitoren	
Anastrozol L02BG03 generisch	Anastrozol ist angezeigt für die: <ul style="list-style-type: none"> - [...] - Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen - Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen, die bereits 2 bis 3 Jahre adjuvant Tamoxifen erhalten haben.
Exemestan L02BG06 generisch	Exemestan ist angezeigt für die adjuvante Behandlung eines Östrogenrezeptorpositiven, invasiven frühen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach 2 bis 3 Jahren adjuvanter Initialtherapie mit Tamoxifen. [...]
Letrozol L02BG04 generisch	<ul style="list-style-type: none"> - Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem primärem Mammakarzinom. - Erweiterte adjuvante Therapie des hormonabhängigen primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vorheriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über 5 Jahre. - [...] <p>Bei Patientinnen mit hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom ist die Wirksamkeit nicht belegt.</p>

Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga	
Leuprorelin L02AE02 z.B. Enantone-Gyn®	<ul style="list-style-type: none"> - Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist. - [...]
Goserelin L02AE03 z.B. Zoladex®-Gyn	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist. - [...]
Triptorelin L02AE04 Pamorelin® LA 3,75 mg	<p><u>Mammakarzinom</u> Zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs im Frühstadium und hohem Rezidiv-Risiko, für die der prämenopausale Status nach Chemotherapie bestätigt ist.</p>
Zytotoxische Chemotherapien	
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	<p>Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie - [...]
Docetaxel L01CD02 generisch	<p>Brustkrebs Docetaxel ist in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid angezeigt für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - operablem, nodal positivem Brustkrebs, - operablem, nodal negativem Brustkrebs. <p>Bei Patientinnen mit operablem, nodal negativem Brustkrebs sollte die adjuvante Therapie auf solche Patientinnen beschränkt werden, die für eine Chemotherapie gemäß den international festgelegten Kriterien zur Primärtherapie von Brustkrebs in frühen Stadien infrage kommen. [...]</p>
Doxorubicin L01DB01 z.B. Adrimedac®	<p>Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mammakarzinom. - [...] <p>Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.</p>
Epirubicin L01DB03 generisch	<p>Epirubicin wird zur Behandlung verschiedener Neoplasien eingesetzt, einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mammakarzinom - [...]

Fluorouracil L01BC02 Ribofluor®	<ul style="list-style-type: none"> - Adjuvante Therapie des primären invasiven Mammakarzinoms - [...]
Methotrexat L01BA01 z.B. Methotrexat-me- dac	<p>Mammakarzinome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium. <p>[...]</p>
Paclitaxel L01CD01 generisch	<p><u>Mammakarzinom</u></p> <p>Im Rahmen einer adjuvanten Therapie ist Paclitaxel zur Behandlung von Patientinnen mit Lymphknoten-positivem Mammakarzinom nach vorangegangener Therapie mit Anthracyclinen und Cyclophosphamid (AC) angezeigt. Die adjuvante Behandlung mit Paclitaxel kann als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie betrachtet werden.</p> <p>[...]</p>
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat Teva®	<p>Vincristinsulfat-Teva® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom. - [...]

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-220 (Abemaciclib)

Auftrag von: Abteilung Arzneimittel
Bearbeitet von: Abteilung Fachberatung Medizin
Datum: 8. September 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	6
2 Systematische Recherche.....	6
3 Ergebnisse.....	7
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte.....	7
3.2 Cochrane Reviews	15
3.3 Systematische Reviews.....	16
3.4 Leitlinien.....	19
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	45
Referenzen	47
Anhang	49

Abkürzungsverzeichnis

AC	Adriamycin/Cytoxan
AI	Aromatase-Inhibitor
AMED	Allied and Complementary Medicine Database
ANA	Anastrozol
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BAnz	Bundesanzeiger
BL	Baseline
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CES-D	Center for Epidemiological Studies – Depression Scale
CGPP	Clinical Guidelines Practice Portal
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CMF	Cyclophosphamid/Methotrexat/Fluorouracil
CTX	Chemotherapy
DFS	Krankheitsfreies Überleben
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKH	Deutsche Krebshilfe
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EK	Expertenkonsens
EORTC QLQ	European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire
Embase	Excerpta Medica Database
ER	Östrogenrezeptor
ES	Endocrine Subscale
EXE	Exemestan
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FU	Follow-Up
G	Grading
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GnRH_a	Gonadotropin-releasing hormone agonist

GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
Gy	Gray
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hormonrezeptor
HR-QOL	Health-Related Quality of Life
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LASA	Linear Analogue Scale Assessment
LET	Letrozol
LK	Lymphknoten
LoE	Level of Evidence
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MENQOL	Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire
NA	Not Applicable
NCCP	National Cancer Control Programme
NCEC	National Clinical Effectiveness Committee
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NR	Not Reported
NZGG	New Zealand Guidelines Group
OS	Gesamtüberleben
PACIS	Personal Adjustment to Chronic Illness Scale
PFS	Progressionsfreies Überleben
PgR	Progesteronrezeptor
PL	Placebo
PMRT	Postoperative Strahlentherapie
QOL	Quality of Life
RCP	Royal College of Physicians
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie Randomized Controlled Trial
RSCL	Rotterdam Symptom Checklist
RTX	Radiotherapy
SCL	Symptom Checklist Depression Scale
SF-36	Short Form 36-Item Health Survey

SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TAM	Tamoxifen
TC	Docetaxel/Cyclophosphamid
TOR	Toremifen
TRIP	Turn Research into Practice Database
UE	Unerwünschte Ereignisse
VAS	Visual Analogue Scale
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Adjuvante Behandlung von Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, HER2-negativen frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mammakarzinom* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am am 09.11.2018 durchgeführt, die Folgerecherchen am 10.02.2020 und 17.06.2020. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherchen übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 3591 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 11 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020 [5].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V; Anlage 3: Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patientinnen mit Brustkrebs in der Fassung vom 20. März 2014, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2), in Kraft getreten am 1. Juli 2014, zuletzt geändert am 15. August 2019, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 20.12.2019 B5), Inkrafttreten. 1. Januar 2020

1.4.3 Strahlentherapie des Brustkrebses

1.4.3.1 Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation

Die perkutane Strahlentherapie verbessert die lokale Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben. Eine homogene Nachbestrahlung des verbleibenden Brustgewebes einschließlich der angrenzenden Thoraxwand ist nach brusterhaltendem operativen Vorgehen grundsätzlich indiziert. Eine zusätzliche lokale Dosisaufsättigung (Boost) des Tumorbettes senkt in allen Altersgruppen die lokale Rezidivrate ohne zu einem signifikanten Überlebensvorteil zu führen.

Bei älteren Patientinnen mit geringem Rezidivrisiko soll unter Abwägung der Vor- und Nachteile über die Durchführung einer Boostbestrahlung entschieden werden. Bei älteren Patientinnen mit geringem Rezidivrisiko, die eine adjuvante endokrine Therapie erhalten, kann unter Berücksichtigung der Vor- und Nachteile der Verzicht auf eine perkutane Bestrahlung erwogen werden.

Das Konzept zur adjuvanten Strahlentherapie, insbesondere bei geplantem Einsatz einer hypofraktionierten Strahlentherapie versus einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie, ist patientenbezogen interdisziplinär festzulegen.

Bei Wahl einer Hypofraktionierung sollte ein in Studien geprüftes Fraktionierungsschema verwendet werden.

1.4.3.2 Strahlentherapie nach Mastektomie

Eine postoperative Radiotherapie der Thoraxwand senkt das Risiko eines lokoregionären Rezidivs und verbessert das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit hohem Lokalrezidivrisiko. Sie ist insbesondere bei folgenden Konstellationen indiziert:

- bei Patientinnen mit T3/T4-Tumoren, inklusive inflammatorisches Karzinom,
- bei Befall von vier und mehr axillären Lymphknoten,
- bei inkompletter Tumorentfernung (R1-/R2-Resektion).

Nach primärer systemischer Therapie soll sich die Indikation zur Radiotherapie nach der prätherapeutischen T- und N-Kategorie, unabhängig vom Ausmaß des Ansprechens auf die primäre systemische Therapie, richten.

1.4.3.3 Strahlentherapie der Lymphabflusswege

Bei der individuellen Entscheidungsfindung über eine Bestrahlung der Lymphabflusswege ist zwischen dem Risiko eines lokoregionären Rezidivs und dem Risiko der erhöhten Morbidität abzuwägen.

Eine Indikation für eine Bestrahlung der Axilla besteht nur bei markoskopischem Resttumor der Axilla (R2).

Die Bestrahlung der supra-/infraklavikulären Lymphknoten wird empfohlen bei:

- Befall von vier und mehr axillären Lymphknoten,
- Befall des Level III der Axilla,
- Indikation zur Bestrahlung der Axilla.

Bei ein bis drei befallenen axillären Lymphknoten ist die Entscheidung zur Radiotherapie unter Berücksichtigung der individuellen Risikofaktoren zu fällen.

1.4.4 Systemische adjuvante Therapie (endokrine Therapie, Chemotherapie und Antikörpertherapie)

Für alle Patientinnen muss nach individueller Nutzen-Risikoabwägung die Einleitung einer adjuvanten systemischen Therapie geprüft werden.

Die Entscheidung über die Empfehlung einer adjuvanten Therapie richtet sich nach den individuell vorliegenden prognostischen und prädiktiven Faktoren. Dazu gehören insbesondere das Grading und gegebenenfalls weitere tumorspezifische Kriterien z. B. Proliferationsfaktoren, die in ihrer Bedeutung als prognostische Marker international kontrovers diskutiert werden, der Hormonrezeptorstatus, der HER2-Status, die Tumorgroße, der Lymphknotenstatus und der Menopausenstatus, Alter und Komorbidität sind ebenfalls zu berücksichtigen.

Die betroffenen Patientinnen müssen unterschiedlichen Risikogruppen zugeordnet werden.

Zu der Gruppe mit niedrigem Risiko gehören Patientinnen, unabhängig vom Menopausenstatus, die alle die folgenden Bedingungen erfüllen müssen:

- Patientinnen mit 35 Jahren oder älter,
- Tumordurchmesser ≤ 2 cm,
- Grading I,
- positiver Hormonrezeptorstatus (Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor),
- negativer HER2-Status,
- negativer Lymphknotenstatus.

Alle anderen Patientinnen haben ein erhöhtes Risiko.

Jede Patientin mit positivem Hormonrezeptorstatus soll eine endokrine Therapie erhalten.

Bei Patientinnen mit erhöhtem Risiko und rezeptornegativem Befund sollte eine Chemotherapie in Betracht gezogen werden. Die Chemotherapie muss in ausreichend hoher Dosierung und ausreichend lange erfolgen.

Bei Patientinnen mit erhöhtem Risiko und rezeptorpositivem Befund ist entweder die alleinige endokrine Therapie oder die Kombination von Chemotherapie mit endokriner Therapie zu erwägen.

Bei Patientinnen mit HER2 positiven Tumoren (ab Stadium pT1c und/oder LK Befall) soll eine Behandlung mit Trastuzumab erfolgen.

Wirksame Begleitmaßnahmen, insbesondere eine ausreichende Antiemese, sind Bestandteil der systemischen Therapie.

1.4.4.1 Differenzierter Einsatz der endokrinen Therapie

Jede Patientin mit positivem Hormonrezeptorstatus soll eine endokrine Therapie erhalten, die mindestens fünf Jahre fortgeführt wird. Zum Einsatz kommen für das jeweilige Anwendungsgebiet geprüfte und zugelassene Wirkstoffe unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen sowie individueller Risiken und Komorbiditäten.

In Abhängigkeit vom Menopausenstatus sollen folgende Therapieregime angeboten werden:

I. Für die ersten 5 Jahre der Therapie

Bei prä- und perimenopausalem Status:

Tamoxifen für 5 Jahre

Bei postmenopausalem Status:

Folgende Therapieregime sind einsetzbar:

- Sequentielle Therapie für 5 Jahre (Tamoxifen gefolgt von Aromataseinhibitor bzw. Aromataseinhibitor gefolgt von Tamoxifen),
- Tamoxifen für 5 Jahre,
- Aromataseinhibitor für 5 Jahre.

Sofern aufgrund von Nebenwirkungen, Änderungen der individuellen Risikokonstellation bzw. Auftreten von Komorbiditäten die Fortführung der vereinbarten Therapie nicht möglich ist, sollte ein Wechsel auf eine andere endokrine Therapie (Tamoxifen oder Aromataseinhibitor) vor einem endgültigen Abbruch der Therapie in Erwägung gezogen werden.

II. Erweiterte endokrine Therapie

Eine Fortführung der endokrinen adjuvanten Therapie über 5 Jahre hinaus für bis zu 10 Jahre Gesamttherapiedauer sollte auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Bei weiterhin prä- oder perimenopausalem Status:

Angebot der Fortführung der Tamoxifentherapie bis zur Komplettierung von 10 Jahren Gesamttherapiedauer.

Bei postmenopausalem Status:

Angebot der Fortführung der Tamoxifentherapie für weitere 5 Jahre oder der Wechsel auf einen Aromataseinhibitor.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020 [6].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4 466), in Kraft getreten am 1. April 2006, zuletzt geändert am 19. Dezember 2019; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 10.03.2020 B6), in Kraft getreten am 11. März 2020

§ 4 Ausgeschlossene Methoden

- (1) Im Rahmen der Krankenhausbehandlung sind folgende Methoden von der Erbringung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung ausgeschlossen, wobei die Durchführung klinischer Studien hiervon unberührt bleibt:

3 Protonentherapie

3.5 Protonentherapie beim Mammakarzinom

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2010 [3].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau, zuletzt geändert am 10. Mai 2010

Die Anlage VI wird in Teil B wie folgt ergänzt:

„IV. Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau“

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2010 [4].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Nutzenbewertung von Aromatasehemmern zur Behandlung des Mammakarzinoms der Frau vom 15. Juli 2010

Der gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2010 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wie folgt zu beauftragen:

„Vergleichende Nutzenbewertung von Aromatasehemmern zur Behandlung des Mammakarzinoms der Frau“.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2016 [7].

Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau

Zielsetzung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind:

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Aromatasehemmern im Vergleich zu einer anderen Behandlungsoption, insbesondere die Behandlung mit Tamoxifen unter Beachtung der verschiedenen Therapieregimens für Aromatasehemmer,
- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Aromatasehemmern im Vergleich untereinander und
- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Aromatasehemmern im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung

jeweils bei Patientinnen mit Mammakarzinom im frühen und fortgeschrittenen Krankheitsstadium hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Methodik

Population:

Frauen mit Mammakarzinom im frühen und fortgeschrittenen Stadium

Intervention:

Aromatasehemmer (Anastrozol, Exemestan und Letrozol)

Komparator:

Aromatasehemmer untereinander, Tamoxifen, weitere Antiöstrogene (z. B. Toremifen oder Fulvestrant), Placebo beziehungsweise keine Behandlung.

Endpunkte:

Gesamtüberleben, symptomatische Tumorprogression, Morbidität: progressionsfreies (PFS) beziehungsweise krankheitsfreies (DFS) Überleben (sofern sich aus der Operationalisierung dieser Endpunkte eine Patientenrelevanz ergab), Morbidität: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden anhand von allgemeinen und spezifischen Nebenwirkungen untersucht. Bei den allgemeinen Nebenwirkungen wurden die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events [CTCAE]-Grade 3 und 4), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Therapie- oder Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UE) bewertet. Die spezifischen Nebenwirkungen wurden anhand der Frakturen (UE), Neoplasien (als SUE), zerebrovaskulären Ereignisse (als SUE), kardiovaskulären Ereignisse (als SUE), allgemeinen thromboembolischen Ereignisse (als SUE) und endokrinen Nebenwirkungen operationalisiert.

Recherche/Suchzeitraum

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien ist in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt worden:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE and Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) and Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

Die letzte Suche fand am 23.06.2015 statt.

Ergebnisse

Insgesamt wurden für die Nutzenbewertung 19 Studien eingeschlossen (12 zum frühen, 7 zum fortgeschrittenen Mammakarzinom). (⇒ Anhang Tabelle 1)

Frühes Mammakarzinom

Therapiebeginn mit einem Aromatasehemmer nach operativem Eingriff ohne Vorbehandlung mit Antiöstrogenen (Upfronttherapie)

Für die Therapie ohne Vorbehandlung mit Antiöstrogenen (Upfronttherapie) sind nur die beiden Wirkstoffe Anastrozol und Letrozol zugelassen. Zu beiden liegen hauptsächlich Studien vor, in denen eine kontinuierliche Behandlung vs. Tamoxifen über 5 Jahre verglichen wurde.

Für die Upfronttherapie ergibt sich aus den vorliegenden Studien ein Zusatznutzen für die Aromatasehemmer im Endpunkt Gesamtüberleben im Vergleich zu Tamoxifen. Dabei unterscheidet sich die Ergebnissicherheit zwischen den beiden für diese Therapiestrategie zugelassenen Wirkstoffen: Für Anastrozol gibt es einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, für Letrozol gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen. Aus dem direkten Vergleich

zwischen den beiden Wirkstoffen (1 Studie) zeigt sich allerdings kein Vor- oder Nachteil für einen der beiden Aromatasehemmer im Endpunkt Gesamtüberleben.

Für beide Wirkstoffe Anastrozol und Letrozol zeigt sich zudem ein Hinweis auf einen Zusatznutzen gegenüber Tamoxifen im Endpunkt Rezidivfreiheit (DFS).

Zum Endpunkt Symptomatik liegen keine Daten vor, sodass sich hierfür kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen ergibt.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen nur zu Anastrozol Daten vor. Aus diesen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Anastrozol gegenüber Tamoxifen. Mangels Daten ergibt sich auch für Letrozol kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber Tamoxifen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Für den Komplex Nebenwirkungen zieht sich zusammenfassend ein Vorteil für die Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen. Dieser beruht auf einem Hinweis auf einen geringeren Schaden gegenüber Tamoxifen bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) insgesamt. Für Abbrüche wegen UE gibt es nur für Anastrozol einen Hinweis auf einen geringeren Schaden gegenüber Tamoxifen, für Letrozol gibt es keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden. Bei spezifischen UE gibt es sowohl Vor- als auch Nachteile der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen: Frakturen treten häufiger auf (für beide Wirkstoffe Hinweise auf einen höheren Schaden), thromboembolische Ereignisse treten seltener auf (für Anastrozol Hinweis auf, für Letrozol Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden). Schließlich ergibt sich aus dem direkten Vergleich zwischen den beiden Aromatasehemmer ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Letrozol gegenüber Anastrozol im Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse.

Studien zur Sequenztherapie (Therapiebeginn mit einem Aromatasehemmer mit anschließendem Wechsel auf ein Antiöstrogen)

Des Weiteren liegen Ergebnisse zu einer auf 2 bis 3 Jahre verkürzten Aromatasehemmerbehandlung mit anschließendem Wechsel auf Tamoxifen vor, und zwar aus einer Sequenzstudie zu Letrozol. Es ist davon auszugehen, dass die Therapieentscheidung für einen Wechsel von einer Aromatasehemmertherapie auf ein Antiöstrogen (hier Tamoxifen) im klinischen Alltag immer unter Hinzuziehung der Erkenntnisse aus der Vorbehandlung erfolgt (z. B. Auftreten von Nebenwirkungen oder Rezidiven). Studien zur Sequenztherapie, in denen diese Erkenntnisse nicht berücksichtigt werden, sind daher von untergeordneter praktischer Bedeutung. Aus den Ergebnissen der vorliegenden Sequenzstudie zu Letrozol kann insbesondere nicht abgeleitet werden, dass eine auf 2 bis 3 Jahre verkürzte Therapiedauer mit einer 5-jährigen Therapiedauer mit Letrozol gleichwertig ist. Auf die Darstellung der Ergebnisse der Sequenzstudie wird daher an dieser Stelle verzichtet.

Therapiewechsel auf einen Aromatasehemmer nach 2- bis 3-jähriger Vorbehandlung mit einem Antiöstrogen (Switchtherapie)

Für die Switchtherapie sind nur die Wirkstoffe Anastrozol und Exemestan zugelassen. Zu beiden Wirkstoffen liegen Studien vor, in denen ein Wechsel auf eine Aromatasehemmertherapie nach Vorbehandlung mit Tamoxifen mit der Fortführung der Tamoxifenbehandlung verglichen wurde.

Im Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für beide Wirkstoffe Anastrozol und Exemestan ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber Tamoxifen.

Für den Endpunkt Rezidivfreiheit (DFS) zeigt sich für beide Wirkstoffe Anastrozol und Exemestan ein Hinweis auf einen Zusatznutzen gegenüber Tamoxifen.

Für den Endpunkt Symptomatik liegen keine Daten vor, sodass sich hierfür kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen ergibt.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen die vorliegenden Studien keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen.

Für den Komplex Nebenwirkungen zeigt sich zusammenfassend sowohl für Anastrozol als auch für Exemestan ein Vorteil gegenüber Tamoxifen. Dieser beruht auf einem geringeren Schaden bei SUE insgesamt (Anastrozol: Beleg, Exemestan: Hinweis). Abbrüche wegen UE treten weder unter Anastrozol noch unter Exemestan häufiger oder seltener als unter Tamoxifen auf. Für das spezifische UE Frakturen ergibt sich sowohl für Anastrozol als auch für Exemestan ein Hinweis auf einen höheren Schaden gegenüber Tamoxifen. Für andere spezifische UE zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen.

Erweiterte Therapie mit einem Aromatasehemmer nach Abschluss einer 5-jährigen Tamoxifenbehandlung

Für die erweiterte Therapie ist nur der Wirkstoff Letrozol zugelassen.

Aus den zu Letrozol vorliegenden Daten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen im Endpunkt Gesamtüberleben. Für den Endpunkt Rezidivfreiheit (DFS) ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen. Dem steht ein Hinweis auf einen Schaden im Endpunkt Abbruch wegen UE gegenüber. Im Endpunkt schwere UE zeigt sich kein Schaden für Letrozol, Daten zum Endpunkt SUE fehlen. Für den Endpunkt Frakturen zeigt sich ein Effekt zuungunsten von Letrozol. Die Daten sind jedoch hoch verzerrt, insgesamt kann ein Schaden für Letrozol nicht ausgeschlossen werden. Für weitere spezifische UE fehlen entsprechende Daten.

Neoadjuvante Therapie

Für die neoadjuvante Therapie ist nur der Wirkstoff Letrozol zugelassen.

Zur neoadjuvanten Therapie mit Letrozol wurde keine relevante Studie identifiziert. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer neoadjuvanten Therapie mit Letrozol.

Zusammenfassung

Sowohl für die Upfronttherapie als auch für die Switchtherapie beim frühen Brustkrebs lässt sich in der Gesamtschau für die Aromatasehemmer ein Zusatznutzen gegenüber einer Tamoxifenbehandlung ableiten. Dabei unterscheiden sich die Ergebnisse zwischen den verschiedenen Wirkstoffen bezüglich einzelner Endpunkte und bezüglich der Ergebnissicherheit. Aussagekräftige direkt vergleichende Studien zwischen den Aromatasehemmern liegen jedoch nicht vor.

Für die erweiterte Therapie gibt es in der Gesamtschau keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Aromatasehemmerbehandlung im Vergleich zu einer Placebobehandlung.

Mangels Daten gibt es auch für die neoadjuvante Therapie keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Aromatasehemmerbehandlung.

Fortgeschrittenes Mammakarzinom

Erstlinientherapie

Für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms sind die Wirkstoffe Anastrozol und Letrozol zugelassen. Für beide Wirkstoffe zeigen die vorliegenden Daten keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber einer Tamoxifenbehandlung.

Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen

Für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen sind alle 3 Wirkstoffe Anastrozol, Exemestan und Letrozol zugelassen.

Für keinen der 3 Wirkstoffe liegen relevante Studien zum Nutzen einer solchen Therapie vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms mit Aromatasehemmern.

Da der Nutzen einer Zweitlinientherapie nicht nachgewiesen ist, sind die Ergebnisse direkt vergleichender Studien zwischen den Aromatasehemmern nur von untergeordneter Relevanz. Aus den vorliegenden Daten zeigt sich allerdings auch kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder höheren Schaden eines Aromatasehemmers den anderen gegenüber.

Drittlinientherapie

Für die Drittlinientherapie wurde keine relevante Studie identifiziert. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Drittlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms mit einem Aromatasehemmer.

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Xiao H et al., 2018 [11].

Longitudinal effects of adjuvant endocrine therapy on the quality of life of post-menopausal women with non-metastatic ER+ breast cancer: a systematic review

Zielsetzung

[...] to (1) describe QOL instruments used in ER-positive (ER+) non-metastatic breast cancer trials and (2) document the longitudinal effects of adjuvant endocrine therapy on the QOL of post-menopausal women with ER+ non-metastatic breast cancer.

Methodik

Population:

post-menopausal women with non-metastatic ER+ breast cancer

Intervention:

adjuvant endocrine therapy with either AI or tamoxifen

Komparator:

another anti-estrogen therapy, chemotherapy, radiation therapy, toremifene or placebo

Endpunkte:

quality of life

Recherche/Suchzeitraum:

Relevant studies were identified through an initial search of three electronic data sources from inception until 30 September 2016: Ovid MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials and the US National Library of Medicine's PubMed [...]. An update search was performed on 30 October 2017.

Qualitätsbewertung der Studien:

The Jadad score was calculated for each of the 13 trials based on randomization, blinding and an account of all patients.

Anmerkung:

In dem systematischen Review werden keine für das vorliegende Anwendungsgebiet spezifischen Ergebnisse berichtet. Es werden Effekte der adjuvanten endokrinen Therapie bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen mit positivem Östrogenrezeptor dargestellt.

Der Wirkstoff Toremifen (TOR) ist im Anwendungsgebiet nicht zugelassen.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien: (⇒ Anhang Tabelle 2)

- In total, 13 studies met [...] inclusion criteria and were assessed in this review.
- All studies involved AI therapy [...] in at least one treatment arm and were published in or after the year 2000.

- The RCTs covered a variety of anti-estrogen treatment regimens ranging from monotherapy to combinations of the following treatments: tamoxifen, letrozole, anastrozole and exemestane.
- Interventions were compared with another anti-estrogen therapy, chemotherapy, radiation therapy, toremifene or placebo.
- In total, 12 trials followed patients for 5 years, and one study had a follow-up time of 10 years.

Charakteristika der Population: (⇒ Anhang Tabelle 2)

- The trials were conducted in North America [16,20,23], Europe [13], and Asia [17,19], as well as in multiple regions [14,18,21,22,24,25].
- The mean age of patients [with non-metastatic stage 1-3 ER+ breast cancer] included in the clinical trials ranged from 59 to 65.1 years.

Qualität der Studien:

Seven studies (53.8%) [13-19] scored 3, one (7.7%) scored 4 and five (38.4%) scored 5 [21-25], indicating that the studies included in this systematic review were of reasonably good overall quality.

Studienergebnisse: (⇒ Anhang Tabelle 3)

- A variety of QOL instruments have been used to capture different dimensions of QOL in ER+ non-metastatic breast cancer trials, with FACT/FACIT, MENQOL and SF-36 being the most common.
- In addition, most studies found no statistically significant differences between tamoxifen and AI groups in term of global QOL, although – in a few cases – tamoxifen exhibited a better QOL profile in the early stages of treatment.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This systematic review suggests that the QOL of post-menopausal women is unlikely to be adversely affected by the long-term use of adjuvant endocrine therapy (AI over tamoxifen). Nonetheless, efforts are needed to harmonize the use of QOL instruments and the reporting of QOL data to enable quantitative assessment of QOL for patients receiving adjuvant endocrine therapy and therefore empower clinicians and patients in their shared decision making.

Kommentare zum Review

Given the variation among the RCTs included in our review in terms of sample size, comparators, QOL instrument used, and timing of QOL measurement, a meta-analysis was not feasible.

Referenzen

[13] Buijs C, Rodenhuis S, Seynaeve CM, van Hoesel QG, van der Wall E, Smit WJ, et al. Prospective study of long-term impact of adjuvant high-dose and conventional-dose chemotherapy on health-related quality of life. *J Clin Oncol* 2007;25:5403-5409.

[14] Crivellari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rudenstam CM, Thürlimann B, et al. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: the International Breast Cancer Study Group Trial VII. *J Clin Oncol* 2000;18:1412-1422.

[15] Francini G, Petrioli R, Montagnani A, Cadirni A, Campagna S, Francini E, et al. Exemestane after tamoxifen as adjuvant hormonal therapy in postmenopausal women with breast cancer: effects on body composition and lipids. *Br J Cancer* 2006;95:153-158.

- [16] Land SR, Kopec JA, Yothers G, Anderson S, Day R, Tang G, et al. Health-related quality of life in axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer patients undergoing AC versus CMF chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *Breast Cancer Res Treat* 2004;86:153-164.
- [17] Ohsumi S, Shimozuma K, Ohashi Y, Shinji M, Hozumi Y, Mukai H, et al. Health-related quality of life and psychological distress of breast cancer patients after surgery during a phase III randomized trial comparing continuation of tamoxifen with switching to anastrozole after adjuvant tamoxifen for 1-4 years: N-SASBC 03. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127:143-152.
- [18] Pagani O, Gelber S, Price K, Zahrieh D, Gelber R, Simoncini E, et al. Toremifene and tamoxifen are equally effective for early-stage breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trials 12-93 and 14-93. *Ann Oncol* 2004;15:1749-1759.
- [19] Takei H, Ohsumi S, Shimozuma K, Takehara M, Suemasu K, Ohashi Y, et al. Health-related quality of life, psychological distress, and adverse events in postmenopausal women with breast cancer who receive tamoxifen, exemestane, or anastrozole as adjuvant endocrine therapy: National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 04 (N-SAS BC 04). *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:227-236.
- [20] Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, Smith RE, Ganz PA, Land SR, et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol* 2008;26:1965-1971.
- [21] Cella D, Fallowfield L, Barker P, Cuzick J, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the ATAC ("Arimidex", tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100:273-284.
- [22] Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, Francis S, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the arimidex, tamoxifen, alone or in combination (ATAC) adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 2004;22:4261-4271.
- [23] Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss J, Gralow J, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 2016;375:209-219.
- [24] Muss HB, Tu D, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Pater JL, et al. Efficacy, toxicity, and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG intergroup trial MA.17. *J Clin Oncol* 2008;26:1956-1964.
- [25] Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, Pater JL, Tu D, Pritchard K, et al. Assessment of quality of life in MA.17: a randomized, placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in post-menopausal women. *J Clin Oncol* 2005;23:6931-6940.

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2017 [8].

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

Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.3 – Februar 2020, AWMF-Registernummer: 032-045OL

Zielsetzung

Die wesentliche Rationale für die Aktualisierung der Leitlinie ist die gleichbleibend hohe epidemiologische Bedeutung des Mammakarzinoms und die damit verbundene Krankheitslast. In diesem Zusammenhang sind die Auswirkungen neuer Versorgungskonzepte in ihrer Umsetzung zu prüfen. Der Bedarf der Aktualisierung der Leitlinie ergibt sich zudem aus der Existenz neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und der Weiterentwicklung in der Leitlinienmethodik.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

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

- 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)

Die Recherche in den [...] LL-Datenbanken erfolgte im Juni 2015 und wurde im Oktober 2015 wiederholt.

Die systematische Primärstudienrecherche wurde im Zeitraum vom 06. April – 02. 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)

LoE

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

GoR

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, die sich auch in der Formulierung der Empfehlung 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/0 gekennzeichnet.

Tabelle 1: Verwendete Empfehlungsgrade

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

Tabelle 2: 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

Empfehlungen

4.6. Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms

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

Fraktionierung

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

Boostbestrahlung

4.88.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A/B	Eine lokale Dosisaufsättigung (Boost-Bestrahlung) des Tumorbettes senkt die lokale Rezidivrate in der Brust, ohne dadurch einen signifikanten Überlebensvorteil zu bewirken. Die Boostbestrahlung <ul style="list-style-type: none"> • soll daher bei allen ≤ 50 Jahre alten Patientinnen und • sollte bei > 51 Jahre alten Patientinnen nur bei erhöhtem lokalem Rückfallrisiko erfolgen (G3, HER2-positiv, triplenegativ, $> T1$).
Level of Evidence 1a	Quellen: [613-616]
	Starker Konsens

Postmastektomie-Radiotherapie (PMRT)

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

4.91.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A/B	Bei folgenden Situationen soll die Strahlentherapie der Brustwand nach Mastektomie indiziert werden: <ul style="list-style-type: none"> • pT4 • pT3 pN0 R0 bei Vorliegen von Risikofaktoren (Lymphgefäßinvasion (L1), Grading G3, prämenopausal, Alter < 50 Jahre) • R1-/R2-Resektion und fehlende Möglichkeit der sanierenden Nachresektion <p>a) Bei mehr als 3 befallenen axillären Lymphknoten soll eine Postmastektomiebestrahlung regelhaft durchgeführt werden.</p> <p>b) Bei 1-3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten soll eine Postmastektomiebestrahlung durchgeführt werden, wenn ein erhöhtes Rezidivrisiko vorliegt (z. B. wenn HER2-positiv, triple-negativ, G3, L1, Ki-67 $> 30\%$, $> 25\%$ der entfernten Lymphknoten tumorbefallen, Alter ≤ 45 Jahre mit zusätzlichen Risikofaktoren wie medialer Tumorlokalisierung oder Tumorgöße $> 2\text{cm}$ oder ER-negativ).</p> <p>c) Bei 1-3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten und Tumoren mit geringem Lokalrezidivrisiko (pT1, G1, ER-positiv, HER2-negativ,</p>

	wenigstens 3 Eigenschaften müssen zutreffen) sollte auf die PMRT verzichtet werden. d) Bei allen anderen Patientinnen mit 1-3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten soll die individuelle Indikation interdisziplinär festgelegt werden.
Level of Evidence 1a	Quellen: [270, 650-663]
	Konsens

Radiotherapie der regionalen Lymphknoten

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

Bestrahlung der supra-/infraklavikulären Lymphknoten

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

4.95.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Bestrahlung der supra-/infraklavikulären Lymphknoten sollte bei Patientinnen mit 1-3 befallenen Lymphknoten in folgenden Situationen erfolgen: <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
Level of Evidence 2a	Quellen: [590-592, 682-685]
	Starker Konsens

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

Dosis und Fraktionierung bei Bestrahlung des regionären Lymphabflusses

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

Therapiesequenz von adjuvanter Systemtherapie und Radiotherapie

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

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

Referenzen

270. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. Invasive Breast Cancer Version 1.2016. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2016;14:324-354.
575. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;366:2087-2106.
576. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery, on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet 2011;378:1701-1716.
578. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. J Clin Oncol 2013;31:2382-2387.
579. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2015;16:266-273.
580. Blamey RW, Bates T, Chetty U, Duffy SW, Ellis IO, George D, et al. Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial. Eur J Cancer 2013;49:2294-2302.
581. Fyles AW, McCreedy DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med 2004;351:963-970.
582. Kauer-Dorner D, Pötter R, Resch A, Handl-Zeller L, Kirchheiner K, Meyer-Schell K, et al. Partial breast irradiation for locally recurrent breast cancer within a second breast conserving treatment: alternative to mastectomy? Results from a prospective trial. Radiother Oncol 2012;102:96-101.

590. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373:317-327.
591. Thorsen LBJ, Offersen BV, Danø H, Berg M, Jensen I, Pedersen AN, et al. DBCGIMN: A population-based cohort study on the effect of internal mammary node irradiation in early node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:314-320.
592. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373:307-316.
593. Halyard MY, Pisansky TM, Dueck AC, Suman V, Pierce L, Solin L, et al. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III trial N9831. *J Clin Oncol* 2009;27:2638-2644.
601. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2006;7:467-471.
602. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013;14:1086-1094.
603. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362:513-520.
604. Yarnold J, Ashton A, Bliss J, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Radiother Oncol* 2005;75:9-17.
605. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EGA, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008;9:331-341.
607. Shaitelman SF, Schlembach PJ, Arzu I, Ballo M, Bloom ES, Buchholz D, et al. Acute and short-term toxic effects of conventionally fractionated vs hypofractionated whole-breast irradiation: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2015;1:931-941.
613. Antonini N, Jones H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007;82:265-271.
614. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:47-56.
615. Vrieling C, van Werkhoven E, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, et al. Prognostic factors for local control in breast cancer after long-term follow-up in the EORTC Boost vs No Boost Trial: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3:42-48.
616. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997;15:963-968.
650. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014;383:2127-2135.
651. Wang H, Kong L, Zhang C, Chen D, Zhu H, Yu J. Should all breast cancer patients with four or more positive lymph nodes who underwent modified radical mastectomy be treated with postoperative radiotherapy? A population-based study. *Oncotarget* 2016;7:75492-75502.
652. Elmore L, Deshpande A, Daly M, Margenthaler JA. Postmastectomy radiation therapy in T3 node-negative breast cancer. *J Surg Res* 2015;199:90-96.
653. Francis SR, Frandsen J, Kokeny KE, Gaffney DK, Poppe MM. Outcomes and utilization of postmastectomy radiotherapy for T3N0 breast cancers. *Breast* 2017;32:156-161.
654. Karlsson P, Cole BF, Chua BH, Price KN, Lindtner J, Collins JP, et al. Patterns and risk factors for locoregional failures after mastectomy for breast cancer: an International Breast Cancer Study Group report. *Ann Oncol* 2012;23:2852-2858.
655. Kydri N, Overgaard M, Nielsen HM, Sørensen FB, Knudsen H, Overgaard J. High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: a subgroup analysis of DBCG 82 b&c. *Radiother Oncol* 2009;90:74-79.
656. Nagao T, Kinoshita T, Tamura N, Hojo T, Morota M, Kagami Y. Locoregional recurrence risk factors in breast cancer patients with positive axillary lymph nodes and the impact of postmastectomy radiotherapy. *Int J Clin Oncol* 2013;18:54-61.
657. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol* 2006;24:2268-2275.
658. Recht A, Comen EA, Fine RE, Fleming GF, Hardenbergh PH, Ho AY, et al. Postmastectomy radiotherapy: an American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology focused guideline update. *J Clin Oncol* 2016;34:4431-4442.
659. Wang H, Zhang C, Kong L, Zhu H, Yu J. Better survival in PMRT of female breast cancer patients with >5 negative lymph nodes: a population-based study. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e5998.
660. Headon H, Kasem A, Almukbel R, Mokbel K. Improvement of survival with postmastectomy radiotherapy in patients with 1-3 positive axillary lymph nodes: a systematic review and meta-analysis of the current literature. *Mol Clin Oncol* 2016;5:429-436.

661. Valli MC. Controversies in loco-regional treatment: post-mastectomy radiation for pT2-pT3N0 breast cancer arguments in favour. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;84 Suppl 1:e70-e74.
662. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337:949-955.
663. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353:1641-1648.
682. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, Maingon P, Dubois JB, Datchary J, et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:860-866.
683. Budach W, Bölke W, Kammers K, Gerber PA, Nestle-Krämling C, Matuschek C. Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer – a meta-analysis of randomized trials – an update. *Radiat Oncol* 2015;10:258.
684. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1539-1569.
685. Yates L, Kirby A, Crichton S, Gillett C, Cane P, Fentiman I, et al. Risk factors for regional nodal relapse in breast cancer patients with one to three axillary nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:2093-2103.
686. Causa L, Kirova YM, Gault N, Pierga JY, Savignoni A, Campana F, et al. The acute skin and heart toxicity of a concurrent association of trastuzumab and locoregional breast radiotherapy including internal mammary chain: a single-institution study. *Eur J Cancer* 2011;47:65-73.
687. Shaffer R, Tyldesley S, Rolles M, Chia S, Mohamed I. Acute cardiotoxicity with concurrent trastuzumab and radiotherapy including internal mammary chain nodes: a retrospective single-institution study. *Radiation Oncol* 2009;90:122-126.
710. Bellon JR, Come SE, Gelman RS, Henderson IC, Shulman LN, Silver BJ, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:1934-1940.
711. Hickey BE, Francis DP, Lehman M. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD005212.
712. Hickey BE, Francis DP, Lehman M. Sequencing of chemotherapy and radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD005212.
713. Pinnarò P, Rambone R, Giordano C, Giannarelli D, Strigari L, Arcangeli G. Long-term results of a randomized trial on the sequencing of radiotherapy and chemotherapy in breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2011;34:238-244.
716. Li YF, Chang L, Li WH, Xiao MY, Wang Y, He WJ, et al. Radiotherapy concurrent versus sequential with endocrine therapy in breast cancer: a meta-analysis. *Breast* 2016;27:93-98.

4.7. Systemische adjuvante Therapie (modifiziert)

4.7.1. Auswahl der adjuvanten Therapie und Risikoeinstufung

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

Die St.-Gallen-Empfehlungen 2009 weisen auf die endokrine Sensitivität und die Empfehlungen von 2011 auf die molekularen Subtypen als entscheidende Kriterien für die Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie hin [524]. Als Surrogatparameter für die molekularen Subtypen gelten die immunhistochemisch bestimmten Marker ER, PgR, HER2 und Ki-67 [524]. Als Luminal A gelten ER- und/oder PgR-positive, HER2-negative Tumoren mit niedriger Proliferationsrate, als Luminal B diese Tumoren mit hoher Proliferationsrate.

Indikationen für eine adjuvante Chemotherapie sind:

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

- G3
- junges Erkrankungsalter (< 35 Jahre)

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

4.7.2. Endokrine Therapie

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

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

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

Therapie bei prämenopausalen Patientinnen

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

Endokrine Therapie

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

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

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

Therapie bei postmenopausalen Patientinnen

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

4.7.3. Adjuvante Chemotherapie

4.116.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie sollte gestellt werden bei: <ul style="list-style-type: none"> • HER2-positiven Tumoren (ab pT1b, N0; pT1a, N0, wenn weiteres Risiko: G3, ER/PR negativ, Ki-67 hoch) • Triple-negativen Tumoren (ER- und PgR-negativ, HER2-negativ) • Luminal-B-Tumoren mit hohem Rezidivrisiko (Ki-67 hoch, G3, high risk multigen assay, junges Erkrankungsalter, Lymphknotenbefall)
Level of Evidence 1a	Quellen: [180, 363, 751-754]
	Starker Konsens

Anthrazyklin/Taxanhaltige adjuvante Standard-Chemotherapie

4.119.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante Chemotherapie sollte ein Taxan und ein Anthrazyklin enthalten.
Level of Evidence 1b	Quellen: [760-765]
	Starker Konsens

4.120.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	6 Zyklen TC (Docetaxel/Cyclophosphamid) können bei einem mittleren klinischen Risiko (\leq befallene Lymphknoten) eine Alternative darstellen.
Level of Evidence 1b	Quellen: [760-765]
	Konsens

4.121.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine adjuvante Standard-Chemotherapie soll 18-24 Wochen dauern.
Level of Evidence 1a	Quellen: [751, 761, 766-774]
	Konsens

Referenzen

29. NICE. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment [Updated 2014]. 2009. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81>.

180. NZGG. Management of Early Breast Cancer – Evidence-based Best Practice Guideline. New Zealand Guidelines Group 2009 [01.09.2016]. Available from: <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/mgmt-of-early-breast-cancer-aug09.pdf>.

363. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717.

524. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapie of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22:1736-1747.

580. Blamey RW, Bates T, Chetty U, Duffy SW, Ellis IO, George D, et al. Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial. *Eur J Cancer* 2013;49:2294-2302.

726. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;352:930-942.

727. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378:771-784.

728. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, DeCillis A, Emir B, Wickerham DL, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1673-1682.

729. Thürlimann B, Price KN, Castiglione M, Coates AS, Goldhirsch A, Gelber RD, et al. Randomized controlled trial of ovarian function suppression plus tamoxifen versus the same endocrine therapy plus chemotherapy: Is chemotherapy necessary for premenopausal women with node-positive, endocrine-responsive breast cancer? First results of International Breast Cancer Study Group Trial 11-93. *The Breast* 2001;10:130-138.

730. Eisen A, Fletcher GG, Gandhi S, Mates M, Freedman OC, Dent SF, et al. Optimal systemic therapy for early female breast cancer in women: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2015;22:67-81.

737. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, 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;32:2255-2269.

738. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381:805-816.

739. Gray RG, Rea D, Handley K, Bowden SJ, Perry P, Earl HM, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:5.

741. Rea D, Gray RG, Bowden SJ, Handley K, Earl HM, Poole CJ, et al. Overall and subgroup findings of the aTTom trial: a randomised comparison of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus compared to stopping after 5 years in 6953 women with ER positive or ER untested early breast cancer. 2013.
751. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Ghersi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD004421.
752. Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, et al. Long-term follow-up of the E1199 phase III trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2353-2360.
753. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analysis of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379:432-444.
754. Reviews E. Multi-agent chemotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003.
760. Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-year results. *JAMA* 1995;273:542-547.
761. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431-1439.
762. Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, Sadeghi S, Martin M, Chan A, et al. Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial. *J Clin Oncol* 2011;29:3877-3884.
763. Francis P, Crown J, Di Leo A, Buyse M, Balil A, Andersson M, et al. Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02-98 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:121-133.
764. Moebus V, Jackisch C, Lueck HJ, du Bois A, Thomssen C, Kurbacher C, et al. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *J Clin Oncol* 2010;28:2874-2880.
765. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, De Laurentis M, Boni C, Cavazzini G, et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 x 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2015;385:1863-1872.
766. Bria E, Nistico C, Cuppone F, Carlini P, Ciccarese M, Milella M, et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer* 2006;106:2337-2344.
767. Clavarezza M, Del Mastro L, Venturini M. Taxane-containing chemotherapy in the treatment of early breast cancer patients. *Ann Oncol* 2006;17:vii22-vii26.
768. Estévez LG, Muñoz M, Alvarez I, Fernández Y, García-Mata J, Ruiz-Borrego M, et al. Evidence-based use of taxanes in the adjuvant setting of breast cancer. A review of randomized phase III trials. *Cancer Treat Rev* 2007;33:474-483.
769. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:976-983.
770. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005;23:3686-3696.
771. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 trial. *J Clin Oncol* 2006;24:5664-5671.
772. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, Asmar L, Geyer CE, Jacobs SA, et al. Anthracyclines in early breast cancer: the ABC trials – USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *J Clin Oncol* 2017;35:2647-2655.
773. Ejlersen B, Tuxen MK, Jakobsen EH, Jensen MB, Knoop AS, Højris I, et al. Adjuvant cyclophosphamide and docetaxel with or without epirubicin for early TOP2A-normal breast cancer: DBCG 07-READ, an open-label, phase III, randomized trial. *J Clin Oncol* 2017;35:2639-2646.
774. Harbeck N, Gluz O, Clemens MR, Malter W, Reimer T, Nuding B, et al. Prospective WSG phase III PlanB trial: Final analysis of adjuvant 4xEC→4x doc vs. 6x docetaxel/cyclophosphamide in patients with high clinical risk and intermediate-to-high genomic risk HER2-negative, early breast cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:504.

Burstein HJ et al., 2019 [1].

American Society of Clinical Oncology

Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update

Fragestellung

Does extended adjuvant therapy, including aromatase inhibitors (AIs), after 5 years of sequential endocrine therapy improve clinically meaningful outcomes (disease-free survival, overall survival, quality of life, and toxicity) in postmenopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

A systematic review in PubMed was conducted from 2012 through 2018 and for meeting abstracts through 2017.

LoE

Tabelle 3: Guide for Rating of Evidence

Rating for Strength of Evidence	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits versus harms) and further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect however it might alter the magnitude of the net effect.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction of this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.

GoR

Tabelle 4: Guide for Strength of Recommendations

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with no or minor exceptions; c) minor or no concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations

	(discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with minor and/or few exceptions; c) minor and/or few concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on: a) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, but with important exceptions; c) concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Sonstige methodische Hinweise:

This 2018 update does not address the other clinical questions posed in the 2010 guideline or in the 2013 and 2016 updates. [...] [⇒ Anhang Tabelle 4] provides a summary of those previous recommendations, with remain current.

Für die im Jahr 2019 publizierten Empfehlungen konnten, gegenüber den Vorgängerversionen, weder Empfehlungsstärken noch Evidenzgrade identifiziert werden.

Anmerkung:

In der Leitlinie werden keine für das vorliegende Anwendungsgebiet spezifischen Empfehlungen berichtet. Die Empfehlungen adressieren postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs im Stadium I bis III.

Empfehlungen

Does extended adjuvant AI therapy after 5 years of sequential endocrine therapy improve clinically meaningful outcomes (DFS, OS, quality of life, and toxicity) in postmenopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer? If so, which patients should be advised to receive such therapy, and how should treatment optimally administered?

Recommendation 1

Many women with node-negative breast cancer are potential candidates for and may be offered extended AI therapy for up to a total of 10 years of adjuvant endocrine treatment based on considerations of recurrence risk using established prognostic factors. However, as the recurrence risk is lower, the benefits are likely narrower for such patients. Women with low-risk node-negative tumors should not routinely be offered extended therapy.

Recommendation 2

Women with node-positive breast cancer should be offered extended AI therapy for up to a total of 10 years of adjuvant endocrine treatment.

Recommendation 3

Women who receive extended adjuvant endocrine therapy should receive no more than 10 years of total treatment.

Recommendation 4

As prevention of secondary or contralateral breast cancers is a major benefit of extended AI therapy, the risk of second breast cancers (or not) based on prior therapy should inform the decision to pursue extended treatment.

Recommendation 5

Extended therapy carries ongoing risks and side effects, which should be weighed against the potential absolute benefits of longer treatment in a shared decision-making process between the clinical team and the patient.

Qualifying statement

To date, none of the studies have shown improvement in overall survival with longer-duration AI therapy. As such, the recommendations on extended adjuvant AI therapy are based on benefits that include prevention of distant recurrence and prevention of second breast cancers.

Referenzen

Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Duijm-de Carpentier M, Putter H, van den Bosch J, et al. Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: Results of the IDEAL trial (BOOG 2006-05). *J Natl Cancer Inst* 2018;110: doi: 10.1093/jnci/djx134.

Colleoni M, Luo W, Karlsson P, Chirgwin J, Aebi S, Jerusalem G, et al. Extended adjuvant intermittent letrozole versus continuous letrozole in postmenopausal women with breast cancer (SOLE): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:127-138.

Gnant M, Steger G, Greil R, Fitzal F, Mlineritsch B, Manfreda D, et al. A prospective randomized multi-center phase-III trial of additional 5 years of anastrozole after initial 5 years of adjuvant endocrine therapy: results from 3,484 postmenopausal women in the ABCSG 16 trial. *Cancer Res* 2018;78:GS3-01.

Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 2016;375:209-219.

Mamounas E, Bandos H, Lembersky BC, Geyer Jr CE, Fehrenbacher L, Graham ML, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of extended adjuvant endocrine therapy (tx) with letrozole (L) in postmenopausal women with hormone-receptor (+) breast cancer (BC) who have completed previous adjuvant tx with an aromatase inhibitor (AI): results from NRG Oncology/NSABP B-42. *Cancer Res* 2017;77:S1-05.

Tjan-Heijnen VCG, van Hellemond IEG, Peer PGM, Swinkels ACP, Smorenburg CH, van der Sangen MJC, et al. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1502-1511.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [10].

Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management

Zielsetzung

This guideline covers diagnosing and managing early and locally advanced breast cancer. It aims to help healthcare professionals offer the right treatments to people, taking into account the person's individual preferences.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt,

- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

Systematic literature searches were undertaken to identify all published clinical evidence relevant to the review questions. [...] All searches were conducted in MEDLINE, Embase and The Cochrane Library, with some additional database searching in AMED, PsycINFO and CINAHL for certain topic areas. Re-run searches were carried out in late September 2017.

LoE

Tabelle 5: Levels of overall quality of outcome evidence in GRADE

Overall quality of outcome evidence in GRADE	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low	Any estimate of effect is very uncertain.

GoR

NICE reflects the strength of the recommendation in the wording. NICE uses 'offer' (or words such as 'measure', 'advise', or 'refer') to reflect a strong recommendation usually where there is clear evidence of benefit. [...] uses 'consider' to reflect a recommendation for which the evidence of benefit is less certain.

Sonstige methodische Hinweise:

This guideline updates and replaces NICE guideline CG80 (February 2009), and NICE technology appraisal guidance 107, 108, 109 and 112 (published 2006).

We checked the impact of the PERSEPHONE and PHARE trial on this guideline in June 2020. We will not update the guideline at this time. (⇒ Surveillance Report [9])

Anmerkung:

Breast cancer affects women and men, and can affect those who have undergone a gender reassignment or who are non-binary. [...] used the term 'women' in this guideline for recommendations that usually only relate to women (such as breast-conserving surgery) and 'people' in all other cases.

Empfehlungen

1.7 Endocrine therapy

1.7.1 Treat people with invasive breast cancer, irrespective of age, with surgery and appropriate systemic therapy, rather than endocrine therapy alone, unless significant comorbidity precludes surgery. [2009]

Adjuvant endocrine therapy for invasive breast cancer

- 1.7.2 Offer tamoxifen as the initial adjuvant endocrine therapy for men and premenopausal women with ER-positive invasive breast cancer. [2009, amended 2018]
- 1.7.3 Offer an aromatase inhibitor as the initial adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER-positive invasive breast cancer who are at medium or high risk of disease recurrence. Offer tamoxifen to women who are at low risk of disease recurrence, of if aromatase inhibitors are not tolerated or are contraindicated. [2009, amended 2018]

Ovarian function suppression

- 1.7.4 Consider ovarian function suppression in addition to endocrine therapy for premenopausal women with ER-positive invasive breast cancer. [2018]
- 1.7.5 Discuss the benefits and risks of ovarian function suppression in addition to endocrine therapy with premenopausal women with ER-positive invasive breast cancer. Explain to women that ovarian function suppression may be most beneficial for those women who are at sufficient risk of disease recurrence to have been offered chemotherapy. [2018]

Hintergrund

There was evidence that ovarian function suppression increased overall survival when combined with tamoxifen, and that women who have had chemotherapy benefited more. However, ovarian function suppression did not improve disease-free survival. In addition, it induces a temporary menopause and can worsen the menopausal symptoms seen with tamoxifen. Given the limited evidence of benefits and the side effects of the treatment, the committee agreed that healthcare professionals should discuss the potential benefits and risks with women. This will help women to decide which treatment is right for them.

Extended endocrine therapy

- 1.7.6 Offer extended therapy (total duration of endocrine therapy of more than 5 years) with an aromatase inhibitor for postmenopausal women with ER-positive invasive breast cancer who are at medium or high risk of disease recurrence and who have been taking tamoxifen for 2 to 5 years. [2018]
- 1.7.7 Consider extended therapy (total duration of endocrine therapy of more than 5 years) with an aromatase inhibitor for postmenopausal women with ER-positive invasive breast cancer who are at low risk of disease recurrence and who have been taking tamoxifen for 2 to 5 years. [2018]
- 1.7.8 Consider extending the duration of tamoxifen therapy for longer than 5 years for both premenopausal and postmenopausal women with ER-positive invasive breast cancer. [2018]

Hintergrund

Good evidence showed that switching to an aromatase inhibitor after 5 years of tamoxifen improved disease-free survival compared with postmenopausal women who had only received tamoxifen for 5 years, with the benefits being greater in those women who had a greater risk of disease recurrence.

The evidence showed no benefit in terms of disease-free survival or overall survival from continuing tamoxifen beyond 5 years. However, some of the studies on tamoxifen were

conducted in the 1980s and may not be relevant to current practice. In the committee's experience, continuing tamoxifen can be beneficial for some women.

However, evidence showed that being on endocrine therapy for more than 5 years can increase the risk of problems such as endometrial cancer, osteoporosis, toxicity and phlebitis. The committee agreed that people will often prioritise survival even if this means they will have a reduced quality of life, but that people need to be informed about the possible benefits and risks so they can make a choice.

Because of the risk of problems with taking endocrine therapy for more than 5 years, the committee agreed that healthcare professionals should discuss the potential benefits and risks with women to help them make an informed choice about treatment, based on their own risk factors.

1.8 Adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer

1.8.1 For people with breast cancer of sufficient risk that chemotherapy is indicated, offer a regimen that contains both taxane and anthracycline. [2018]

1.8.3 Weekly and fortnightly paclitaxel should be available locally because these regimens are tolerated better than 3-weekly docetaxel, particularly in people with comorbidities. [2018]

Hintergrund

There was good evidence of improved survival when taxanes are added to anthracycline-based chemotherapy in people with node-positive and node-negative breast cancer. In both groups, the benefits and risks of treatment should be discussed because of the potential side effects associated with taxanes. Three-weekly docetaxel was identified as a regimen with potentially more toxicity than weekly or fortnightly paclitaxel.

1.10 Radiotherapy

1.10.1 Use a radiotherapy technique that minimises the dose to the lung and heart. [2018]

1.10.2 Use a deep inspiratory breath-hold radiotherapy technique for people with left-sided breast cancer to reduce the dose to the heart. [2018]

Hintergrund

There was good evidence that radiotherapy to the internal mammary nodes reduced locoregional recurrence and improved survival. However, the committee took into account the potential for lung and heart toxicity, so recommended using a radiotherapy technique that minimises this risk.

There was evidence that deep inspiratory breath-hold radiotherapy techniques reduce the mean radiotherapy heart dose for adults with left-sided invasive breast cancer receiving whole-breast radiotherapy. The committee did not identify any harms. There was also evidence that deep inspiration breath-hold radiotherapy techniques did not reduce the target coverage of whole-breast radiotherapy.

There was no evidence about the use of deep inspiration breath-hold radiotherapy techniques for people with right-sided breast cancer, so the committee did not make separate recommendations for this subgroup.

Radiotherapy after breast-conserving surgery

- 1.10.3 Offer whole-breast radiotherapy to women with invasive breast cancer who have had breast-conserving surgery with clear margins. [2018]
- 1.10.4 Consider partial breast radiotherapy (as an alternative to whole-breast radiotherapy) for women who have had breast-conserving surgery for invasive cancer (excluding lobular type) with clear margins and who:
- have a low absolute risk of local recurrence (defined as women aged 50 and over with tumours that are 3 cm or less, N0, ER-positive, HER2-negative and grade 1 to 2) and
 - have been advised to have adjuvant endocrine therapy for a minimum of 5 years. [2018].
- 1.10.5 When considering partial breast radiotherapy, discuss the benefits and risks, and explain that:
- local recurrence with partial breast radiotherapy at 5 years is equivalent to that with whole-breast radiotherapy
 - the risk of local recurrence beyond 5 years is not yet known
 - there is a potential reduction in late adverse effects. [2018]
- 1.10.6 When delivering partial breast radiotherapy, use external beam radiotherapy [2018].
- 1.10.7 Consider omitting radiotherapy for women who:
- have had breast-conserving surgery for invasive breast cancer with clear margins and
 - have a very low absolute risk of local recurrence (defined as women aged 65 and over with tumours that are T1N0, ER-positive, HER2-negative and grade 1 to 2) and
 - are willing to take adjuvant endocrine therapy for a minimum of 5 years. [2018]
- 1.10.8 When considering omitting radiotherapy for the population in recommendation 1.10.7, discuss the benefits and risks [...] and explain that:
- without radiotherapy, local recurrence occurs in about 50 women per 1,000 at 5 years, and with radiotherapy, occurs in about 10 women per 1,000 at 5 years
 - overall survival at 10 years is the same with or without radiotherapy
 - there is no increase in serious late effects if radiotherapy is given (for example, congestive cardiac failure, myocardial infarction or secondary cancer. [2018])

Hintergrund

There is evidence that whole-breast radiotherapy after breast-conserving surgery reduces the risk of recurrence and increases overall survival. It also decreases rates of depression and anxiety.

However, because the risk of breast cancer recurring at 5 years is very low and there are harms associated with radiotherapy, the benefits of radiotherapy for women with a very low risk of recurrence are less certain. For these women, the committee agreed that healthcare professionals should fully discuss the benefits and risks with women before a decision is made.

Good evidence showed that partial breast radiotherapy led to similar results to whole-breast radiotherapy after breast-conserving surgery in women with a low risk of local recurrence. In addition, it may have fewer treatment-related adverse effects. There was evidence for multicatheter interstitial brachytherapy but this was not recommended because it is not currently available in England.

Radiotherapy after mastectomy

- 1.10.10 Offer adjuvant postmastectomy radiotherapy to people with node-positive (macrometastases) invasive breast cancer or involved resection margins. [2018]
- 1.10.11 Consider adjuvant postmastectomy radiotherapy for people with node-negative T3 or T4 invasive breast cancer. [2018]
- 1.10.12 Do not offer radiotherapy following mastectomy to people with invasive breast cancer who are at low risk of local recurrence (for example, most people who have lymph node-negative breast cancer). [2018]

Hintergrund

The committee agreed that adjuvant postmastectomy radiotherapy should be offered to people who have macroscopically node-positive invasive breast cancer or have involved resection margins. This is because the evidence showed a beneficial effect on survival and local recurrence. Although the evidence was limited and the committee acknowledged that radiotherapy is associated with lung and cardiac morbidity, they concluded that for this group of women, the benefits of radiotherapy outweigh the harms.

There was evidence of a beneficial effect of postmastectomy radiotherapy on local recurrence and overall survival for people with node-negative invasive breast cancer. However, the committee agreed that there was a risk of over-treatment if all people with node-negative invasive breast cancer received postmastectomy radiotherapy. Therefore, the committee recommended that adjuvant postmastectomy radiotherapy should be considered for people with node-negative T3 or T4 invasive breast cancer. There was no evidence for this specific subgroup but they would be considered at increased risk of recurrence and mortality relative to smaller, node-negative invasive breast cancers because of the size of the tumour.

The committee agreed that radiotherapy after mastectomy should not be offered to women with early invasive breast cancer who are at low risk of local recurrence (for example, most women who are lymph node-negative) because the evidence showed limited benefit in survival and local recurrence.

Dose fractionation

- 1.10.13 Use external beam radiotherapy giving 40 Gy in fractions as standard practice for women with invasive breast cancer after breast-conserving surgery or mastectomy. [2009]

Breast boost following breast-conserving surgery

- 1.10.14 Offer an external beam boost to the tumour bed for women with invasive breast cancer and a high risk of local recurrence, following whole-breast radiotherapy. [2009, amended 2018]
- 1.10.15 Inform women of the risk of side effects associated with an external beam boost to the tumour bed following whole-breast radiotherapy. [2009, amended 2018]

Radiotherapy to nodal areas

- 1.10.16 Do not offer adjuvant radiotherapy to regional lymph nodes to people with invasive breast cancer who have been shown to have histologically lymph node-negative breast cancer. [2009, amended 2018]
- 1.10.17 Do not offer adjuvant radiotherapy to the axilla after axillary clearance for invasive breast cancer. [2009, amended 2018]
- 1.10.18 Offer adjuvant radiotherapy to the supraclavicular fossa to people with invasive breast cancer and 4 or more involved axillary lymph nodes. [2009]
- 1.10.19 Offer adjuvant radiotherapy to the supraclavicular fossa to people with invasive breast cancer and 1 to 3 positive lymph nodes if they have other poor prognostic factors (for example, T3 and/or histological grade 3 tumours) and good performance status. [2009]
- 1.10.20 Consider including the internal mammary chain within the nodal radiotherapy target for people with node-positive (macrometastases) invasive breast cancer. [2018]

Hintergrund

There was good evidence that radiotherapy to the internal mammary nodes reduced locoregional recurrence and improved survival. However, the committee took into account the potential for lung and heart toxicity, and agreed the importance of using a radiotherapy technique that minimises this risk.

Department of Health, 2015 [2].

Diagnosis, staging and treatment of patients with breast cancer

Zielsetzung

This National Clinical Guideline was developed to improve the standard and consistency of clinical practice in line with the best and most recent scientific evidence available.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Verfahren zur Konsensfindung nicht erwähnt, externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Aktualisierungsverfahren beschrieben, jedoch kein Änderungseintrag oder Vermerk auf der NCCP- oder NCEC-Website.

Recherche/Suchzeitraum:

The following bibliographic databases were searched [...]:

- Cochrane Library
- Point-of-Care Reference Tools

- Medline
- Embase (where available)
- Other bibliographic databases such as PsycINFO, CINAHL, as appropriate.

All literature searches were updated prior to publication and are current up to September 2014.

LoE

Tabelle 6: Levels of evidence for interventional studies (SIGN grading system 1999-2012)

1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias.
1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias.
1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias.
2++	High quality systematic reviews of case controls or cohort studies. High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal.
2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal.
2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal.
3	Non-analytic studies (e.g. case reports, case series).
4	Expert opinion

GoR

Tabelle 7: Grades of recommendations for interventional studies (SIGN grading system 1999-2012)

A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rate das 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results.
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rate das 1++ or 1+.
C	A body of evidence including studies rate das 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rate das 2++.
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rate das 2+.

Anmerkung:

In der Leitlinie werden keine für das vorliegende Anwendungsgebiet spezifischen Empfehlungen berichtet. Die Empfehlungen adressieren erwachsene Patientinnen mit Brustkrebs im frühen und lokal fortgeschrittenen Stadium.

Empfehlungen

2.4 Medical oncology

Clinical question 2.4.1

In patients with breast cancer:

- a) What is the evidence that adjuvant chemotherapy is effective?
- b) What is the optimal chemotherapy regimen?

Recommendation 2.4.1.1	Grade
Adjuvant chemotherapy should be considered for all patients with breast cancer whose disease is at moderate/high risk of recurrence.	A

Recommendation 2.4.1.2	Grade
Adjuvant trastuzumab should be considered in all patients with HER2 positive breast cancer who receive adjuvant chemotherapy.	A

Recommendation 2.4.1.3	Grade
The standard duration of treatment with adjuvant trastuzumab is one year.	A

Recommendation 2.4.1.4	Grade
Adjuvant trastuzumab should preferably be given concurrently with taxane based regimens. It should not be given concurrently with anthracyclines.	A

Good practice point
Cardiac function should be monitored in patients being treated with anthracyclines or trastuzumab.

Referenzen

Burstein H. Adjuvant chemotherapy for hormone receptor-positive or negative, HER2-negative breast cancer. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. 2014b.

Burstein H. Adjuvant medical therapy for HER2-positive breast cancer. In: UpToDatePost TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. 2014a.

Coleman R, Gnani M, Paterson A, Powles T, von Minckwitz G, Pritchard K, et al. Effects of biophosphonate treatment on recurrence and cause-specific mortality in women with early breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Cancer Res* 2013;73:S4-07.

Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379:432-444.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Treatment of primary breast cancer – a national clinical guideline [online]. Edinburgh (UK): SIGN; 2013. (SIGN 134). URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1072/sign134.pdf>.

Clinical question 2.4.2

In premenopausal women with breast cancer that is oestrogen receptor positive (ER+) and/or progesterone receptor positive (PR+):

- What is the evidence that adjuvant hormone therapy is effective?
- What is the optimum endocrine agent?
- What is the optimum strategy of endocrine therapy?
- What is the optimum duration of therapy?

Recommendation 2.4.2.1	Grade
Premenopausal women with hormone receptor positive breast cancer should be treated with tamoxifen.	A

Recommendation 2.4.2.2	Grade
The standard duration of treatment with tamoxifen for premenopausal women with hormone receptor positive breast cancer is at least five years, but there is evidence to support up to 10 years of use.	A

Recommendation 2.4.2.3	Grade
Currently, the routine use of adjuvant ovarian ablation/suppression is not considered standard practice.	B

Good practice point
Aromatase inhibitors are contraindicated in premenopausal women.

Referenzen

Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, 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* 2014c;32:2255-2269.

Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381:805-816.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Breast Cancer Version 3.2014. *J Natl Compr Canc Netw (JNCCN)* 2014;12:542-590.

Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, Barni S. Five or more years of adjuvant endocrine therapy in breast cancer: a meta-analysis of published randomised trials. *Breast Cancer Res Treat* 2013;140:233-240.

Clinical question 2.4.3

In postmenopausal women with breast cancer that is ER(+) and/or PR(+):

- What is the evidence that adjuvant hormone therapy is effective?
- What is the optimum endocrine agent?
- What is the optimum strategy of endocrine therapy?
- What is the optimum duration of therapy?

Recommendation 2.4.3.1	Grade
Postmenopausal women with hormone receptor positive breast cancer should be treated with hormonal therapy for at least five years. The options include:	
Tamoxifen for five years followed by five years of an aromatase inhibitor.	A
An aromatase inhibitor as initial adjuvant therapy for five years.	A
Tamoxifen for two to three years followed by an aromatase inhibitor to complete five years of adjuvant endocrine therapy or tamoxifen for two to three years followed by five years of adjuvant endocrine therapy.	A

Recommendation 2.4.3.2	Grade
In postmenopausal women, the use of tamoxifen alone for five years can be considered for those who decline, have a contraindication to, or are intolerant of aromatase inhibitors.	A

Referenzen

Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, 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* 2014c;32:2255-2269.

Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010;28:509-518.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Breast Cancer Version 3.2014. *J Natl Compr Canc Netw (JNCCN)* 2014;12:542-590.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Treatment of primary breast cancer – a national clinical guideline [online]. Edinburgh (UK): SIGN; 2013. (SIGN 134). URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1072/sign134.pdf>.

2.5 Radiation oncology

Clinical question 2.5.1

In patients who have undergone a mastectomy for breast cancer, what is the evidence that radiotherapy to the chest wall improves outcome?

Recommendation 2.5.1.1	Grade
Postmastectomy radiotherapy should be recommended in patients with lymph node positive breast cancer if they have high risk of recurrence (≥4 positive lymph nodes and/or T3/T4 primary tumour).	A

Recommendation 2.5.1.2	Grade
Postmastectomy radiotherapy should be recommended in patients with intermediate risk of recurrence (1-3 nodes) and individual patients should be discussed at multidisciplinary team meeting.	B

Referenzen

Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-2106.

Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol* 2007;82:247-253.

Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:116-126.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Treatment of primary breast cancer – a national clinical guideline [online]. Edinburgh (UK): SIGN; 2013. (SIGN 134). URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1072/sign134.pdf>.

Clinical question 2.5.3

In patients with breast cancer who have undergone breast conserving surgery, what is the evidence that adjuvant radiotherapy improves outcome and what is the optimal dose regimen?

Recommendation 2.5.3.1	Grade
Radiotherapy is recommended for all patients undergoing breast conserving surgery for early breast cancer.	A

Recommendation 2.5.3.2	Grade
Hypofractionation schedules are recommended for patients with early breast cancer.	A

Referenzen

Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378:1707-1716.

Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013;14:1086-1094.

James ML, Lehman M, Hider PN, Jeffery M, Hickey BE, Francis DP. Fraction size in radiation treatment for breast conservation in early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD003860.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Treatment of primary breast cancer – a national clinical guideline [online]. Edinburgh (UK): SIGN; 2013. (SIGN 134). URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1072/sign134.pdf>.

Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, Mackenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362:513-520.

Clinical question 2.5.4

In otherwise healthy patients with breast cancer who have undergone breast conserving surgery, are there any sub populations in terms of age, tumour size and nodal involvement where radiotherapy is not necessary?

Recommendation 2.5.4.1	Grade
In patients who have undergone breast conserving surgery for early breast cancer, adjuvant radiotherapy shows a benefit in all subpopulations.	A

Good practice point
Although there is a benefit across all subpopulations, there may be a justification for avoiding adjuvant radiotherapy in certain patients with low-risk breast cancer, following discussion at a multidisciplinary team meeting.

Referenzen

Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 2002;20:4141-4149.

Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:963-970.

Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 2013;31:2382-2387.

Clinical question 2.5.5

In patients with breast cancer who have undergone breast conserving surgery, what is the evidence that a radiotherapy boost improves outcome?

Recommendation 2.5.5.1	Grade
In patients who have breast conserving surgery, radiotherapy boost is recommended for patients aged 50 or under at diagnosis.	A

Recommendation 2.5.5.2	Grade
Radiotherapy boost should be considered in patients >50 who have risk factors (e.g. high grade invasive cancers).	A

Referenzen

Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3259-3265.

Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997;15:963-968.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Treatment of primary breast cancer – a national clinical guideline [online]. Edinburgh (UK): SIGN; 2013. (SIGN 134). URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1072/sign134.pdf>.

Clinical question 2.5.7

In patients with invasive breast cancer with node positive disease who have undergone axillary lymph node dissection, who should receive regional nodal radiation?

Recommendation 2.5.7.1	Grade
Recommend adjuvant radiation to the supraclavicular fossa in patients with four or more positive axillary nodes.	C

Recommendation 2.5.7.2	Grade
Consider adjuvant radiation to the supraclavicular fossa in selected patients with 1-3 positive axillary nodes.	C

Recommendation 2.5.7.3	Grade
Consider irradiation to the internal mammary chain in patients with positive axillary nodes and/or inner quadrant tumours.	B

Recommendation 2.5.7.4	Grade
Consider adjuvant radiation to the axilla in patients with positive axillary nodes who have not had an axillary dissection.	B

Good practice point
The Guideline Development Group do not recommend adjuvant radiotherapy to the axilla for early breast cancer after axillary lymph node dissection.

Referenzen

Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-2106.

Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, Maingon P, Dubois JB, Datchary J, et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:860-866.

Kaija H, Maunu P. Tangential breast irradiation with or without internal mammary chain irradiation: results of a randomized trial. *Radiother Oncol* 1995;36:172-176.

Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, Vilcoq JR, Salmon RJ, Campana F, et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2004;22:97-101.

Matzinger O, Heimsoth I, Poortmans P, Collette L, Struikmans H, van den Bogaert W, et al. Toxicity at three years with and without irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain in stage I to III breast cancer (EORTC trial 22922/10925). *Acta Oncol* 2010;49:24-34.

Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337:949-955.

Overgaard M. Overview of randomized trials in high risk breast cancer patients treated with adjuvant systemic therapy with or without postmastectomy irradiation. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:292-299.

Poortmans P. Irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph nodes in stage I to III breast cancer: 10 years results of the EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups phase III trial 22922/10925. *Eur J Cancer* 2013;49:S1-S2.

Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:116-126.

Rutgers EJ, Donker M, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: final analysis of the EORTC AMAROS trial (10981/22023). *J Clin Oncol* 2013;31:18 Supplement.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Treatment of primary breast cancer – a national clinical guideline [online]. Edinburgh (UK): SIGN; 2013. (SIGN 134). URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1072/sign134.pdf>.

Veronesi U, Orecchia R, Zurrada S, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Oncol* 2005;16:383-388.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 2 of 12, Feb 2020) am 04.02.2020

#	Suchfrage
1	[mh "Breast Neoplasms"]
2	(breast OR mamma*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from Feb 2015 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 04.02.2020

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/therapy[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	(((((tumor[ti]) OR tumors[ti]) OR tumour*[ti]) OR carcinoma*[ti]) OR adenocarcinoma*[ti]) OR neoplas*[ti]) OR sarcoma*[ti]) OR cancer*[ti]) OR lesions*[ti]) OR malignan*[ti]
4	(treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
5	#2 AND #3 AND #4
6	#1 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp] OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology

	assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))
8	((#7) AND ("2015/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 04.02.2020

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	((((((((tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesions*[ti] OR malignan*[ti]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
7	(((#6) AND ("2015/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))

Referenzen

1. **Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, et al.** Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2019;37(5):423-438.
2. **Department of Health Ireland.** Diagnosis, staging and treatment of patients with breast cancer [online]. Dublin (IRL): Department of Health; 2015. [Zugriff: 15.06.2020]. (National Clinical Guideline; Band 7). URL: <https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/guidelines/breast/breastguideline.pdf>.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use; Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau; vom 20. Mai 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 15.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1129/2009-12-17-AMR6-SN-Gemcitabin_BAnz.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Nutzenbewertung von Aromatasehemmern zur Behandlung des Mammakarzinoms der Frau vom 15. Juli 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 15.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1164/2010-07-15_IQWiG_Aromatasehemmer.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V; Anlage 3: Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patientinnen mit Brustkrebin der Fassung vom 20. März 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2) in Kraft getreten am 1. Juli 2014; zuletzt geändert am 15. August 2019 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 20.12.2019 B5) Inkrafttreten: 1. Januar 2020 [online]. 15.08.2019. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 15.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2013/DMP-A-RL_2019-08-15_iK-2020-01-01.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4 466) in Kraft getreten am 1. April 2006 zuletzt geändert am 19. Dezember 2019; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 10.03.2020 B6), in Kraft getreten am 11. März 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2006. [Zugriff: 15.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2062/KHMe-RL_2019-12-19_iK-2020-03-11.pdf.
7. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau; Abschlussbericht; Auftrag A10-03 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 15.06.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 437). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-03_Abschlussbericht_Aromatasehemmer-beim-Mammakarzinom.pdf.
8. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaften der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften).** Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.3 [online]. AWMF-Register-Nr. 032-045OL. 02.2020. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 2017. [Zugriff: 15.06.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf.

9. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** 2020 exceptional surveillance of early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management (NICE guideline NG101) [online]. London (GBR): 2020. [Zugriff: 07.09.2020]. (NICE surveillance report; Band NG101). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101/resources/2020-exceptional-surveillance-of-early-and-locally-advanced-breast-cancer-diagnosis-and-management-nice-guideline-ng101-pdf-9171161849797>.
10. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. 07.2018. London (GBR): 2018. [Zugriff: 15.06.2020]. (NICE guideline; Band 101). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101>.
11. **Xiao H, Jiang X, Chen C, Montero AJ, Diaby V.** Longitudinal Effects of Adjuvant Endocrine Therapy on the Quality of Life of Post-menopausal Women with Non-metastatic ER+ Breast Cancer: A Systematic Review. *Pharmacoecon Open* 2018;2(4):359-369.

Anhang

Tabelle 1: Zusammenfassende Übersicht der zu bewertenden Studien und der Anzahl eingeschlossener Patientinnen (früher und fortgeschrittener Brustkrebs) (IQWiG, 2016 [7].)

Stadium Therapiestrategie Vergleich	Anzahl der Studien	Anzahl der publizierten Studien	Anzahl der Patientinnen
Früher Brustkrebs			
Upfronttherapie			
Anastrozol vs. Tamoxifen	1 (ATAC)	1	6241 ^a
Letrozol vs. Tamoxifen	1 (BIG 1-98)	1	Primary-Core-Analyse ^b : 8010 Analyse der Monotherapiearme ^c : 4922
Letrozol vs. Anastrozol	1 (FACE)	0	4172
Sequenztherapie			
Anastrozol vs. Sequenz (Tam → Exe)	1 (TEAM-Japan)	1	111
Sequenz (Let → Tam) vs. Tamoxifen	1 (BIG 1-98)	1	3088
Sequenz (Let → Tam) vs. Letrozol	1 (BIG 1-98)	1	3086
Switchtherapie			
Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)	5 (ABCSG 08, ARNO 95, ITA, NSAS BC 03, Van Calster 2011)	5	4845
Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)	2 (Francini 2006, IES)	2	4784
Erweiterte Therapie			
Letrozol vs. Placebo	1 (MA-17)	1	5170 ^d
Neoadjuvante Therapie			
Letrozol vs. Placebo	0	0	0
Fortgeschrittener Brustkrebs			
Erstlinientherapie			
Anastrozol vs. Tamoxifen	4 (1033IL/0030, Milla Santos 2003, TARGET, TARGET-Japan)	3	1290
Letrozol vs. Tamoxifen	1 (P025)	1	916
Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen			
Exemestan vs. Anastrozol	1 (A5991021)	1	130
Letrozol vs. Anastrozol	1 (Rose 2003)	1	713
Drittlinientherapie			
AI vs. Placebo	0	0	0
<p>a: Anzahl der Patientinnen, die an dem Subprotokoll zur Lebensqualität teilgenommen haben, n = 732</p> <p>b: In die Primary-Core-Analyse sind alle Behandlungsarme der Randomisierungsoptionen 1 und 2 eingeschlossen, bei denen die Patientinnen zu Studienbeginn einer Behandlung mit Letrozol oder Tamoxifen zugeteilt wurden (Monotherapiearme und Sequenztherapiearme).</p> <p>c: Eingeschlossen sind die Monotherapiearme aus den Randomisierungsoptionen 1 und 2.</p> <p>d: Anzahl der Patientinnen, die an dem Subprotokoll zur Lebensqualität teilgenommen haben, n = 3618</p>			

Tabelle 2: Basis information of included studies (modifiziert) (Xiao H et al., 2018 [11].)

Study	Region	Trial name	Arms	Treatment duration (y)	QOL endpoint	QOL instrument	QOL study/trial samples (N/N)	Timing of QOL measures
Buijs et al. 2007 [13]	Netherlands	Unkown	High dose CTX + RTX + TAM vs. conventional CTX + RTX + TAM	5	Secondary	SF-36, VAS, RSCL	885/804	After CTX completion, after RTX completion, every 6 mo thereafter
Cella et al. 2006 [21]	Multinational	ATAC	ANA vs. TAM vs. ANA + TAM	5	Secondary	FACT-B, FACT-ES	1105/9366	BL, 3 and 6 mo, every 6 mo thereafter
Crivellari et al. 2000 [14]	Multinational	IBCSG Trial VII	TAM alone vs. TAM + CMF	5	Secondary	PACIS	NR/608	2 mo, then every 3 mo until 24 mo
Fallowfield et al. 2004 [22]	Multinational	ATAC	ANA vs. TAM vs. ANA + TAM	5	Secondary	FACT-B, FACT-ES	1055/9366	BL, 3 and 6 mo, every 6 mo thereafter
Francini et al. 2006 [15]	Unknown	Unknown	2-3 y TAM → EXE vs. 5 y TAM	5	Secondary	EORTC QLQ-C30	NR/60	BL, after 6 and 12 mo oft x
Goss et al. 2016 [23]	Canada, USA	MA-17R	5 y AI + 5 y LET vs. 5 y AI + PL	10	Secondary	SF-36, MENQOL	1630/1918	BL and 12, 24, 36, 48 and 60 mo
Land et al. 2004 [16]	USA	NSABP B-23	CMF + 5 y TAM vs. CMF + PL vs. AC + TAM vs. AC + PL	5	Secondary	FACT-B, SCL, SF-36	160/2008	Beginning of each CTX cycle and at several FU time points
Mamounas et al. 2008 [20]	USA	NSABP B-33	5 y TAM → EXE vs. 5 y TAM → PL	5	Secondary	MENQOL	454/1598	BL and through 24 mo of FU
Muss et al. 2008 [24]	Multinational	MA.17	5 y TAM → LET vs. 5 y TAM → PL	5	Secondary	SF-36, MENQOL	3612/5187	BL, 24 mo
Ohsumi et al. 2011 [17]	Japan	N-SAS BC 03	1-4 y TAM → ANA vs. TAM	5	Secondary	FACT-B, FACT-ES, CES-D, FACT-G	694/NR	BL, 3 mo 1 and 2 y
Pagani et al. 2004 [18]	Multinational	IBCSG trials 12-93 and 14-93	5 y TOR vs. 5 y TAM	5	Secondary	LASA	697/1037	BL, mo 3, 6, 9, 12, 18 and 24, yearly thereafter for 6 y
Takei et al. 2012 [19]	Japan	N-SAS BC 04	TAM vs. EXE vs. ANA	5	Secondary	FACT-B, FACT-ES, CES-D, FACT-G	166/NR	BL, 3 and 12 mo
Whelan et al. 2005 [25]	Multinational	MA.17	5 y TAM → LET vs. 5 y TAM → PL	5	Secondary	SF-36, MENQOL	3612/5187	Semi-annually during y 1, annually thereafter

Tabelle 3: Main findings regarding quality of life (Xiao H et al., 2018 [11].)

Study	Mean age (y)	Main QOL findings	Clinical significance of QOL study findings
Buijs et al. 2007 [13]	NA	Shortly after high-dose chemotherapy, HR-QOL was negatively affected compared with conventional-dose chemotherapy. 1 year after random assignment, differences were negligible.	Yes
Cella et al. 2006 [21]	63.6	Following an initial worsening of the mean ES score at 3 months in both groups, the ES score stabilized, although it never recovered to baseline levels, even at 5 years.	Yes
Crivellari et al. [2000]	NA	All treatment groups showed substantial improvement in QOL scores during adjuvant therapy. Longer initial cytotoxic therapy delayed improvement in QOL scores. Later cytotoxic therapy had transient adverse effects.	No
Fallowfield et al. 2004 [22]	63.6	Following an initial worsening of the mean ES score at 3 months in both groups, the ES score stabilized, although it never recovered to baseline levels, even at 5 years.	Yes
Francini et al. 2006 [15]	61.5	Compared with baseline, none of the p-values in the functional and symptom scales showed any clear between-group trend at month 6 but, at month 12, there was a trend toward improved physical functioning, global health status and global QOL scores in the exemestane group, the between-group difference was not statistically significant.	No
Goss et al. 2016 [23]	65.1	No statistically significant between-group differences were observed in the SF-36 summary scores on any of the four MENQOL symptom subscales.	Yes
Land et al. 2004 [16]	50.6% < 49	The effects of tamoxifen arm, surgery, tumour size group, and age were either not statistically significant or were of negligible magnitude.	No
Mamounas et al. 2008 [20]	NA	No significant treatment effects in the vasomotor (p = 0.87), psychosocial (p = 0.27), physical (p = 0.13), or sexual (p = 0.23) scales.	No
Muss et al. 2008 [24]	62.23	There was no difference in QOL at 24 months among letrozole- and placebo-treated patients aged ≥ 70 years.	Yes
Ohsumi et al. 2011 [17]	NA	Total scores of FACT-G, FACT-ES, and the FACT-G physical well-being subscale were statistically significantly better in the tamoxifen group than in the anastrozole group (p = 0.042, 0.038, and 0.005, respectively). Total FACT-G scores declined in the anastrozole group at 1 year and continued to do so until 2 years, whereas the scores of the tamoxifen group were generally stable in all questionnaires.	Yes
Pagani et al. 2004 [18]	59	No significant difference between toremifene and tamoxifen emerged on any of the ten items assessed at the different time points, e.g. physical well-being and hot flushes. Physical well-being scores declined initially, possibly due to chemotherapy, but then recovered. LASA scores for hot flushes also declined initially, indicating decreased QOL associated with hot flushes, but began to recover with increasing follow-up after month 12.	No
Takei et al. 2012 [19]	63	In the tamoxifen group, FACT-G and BCS scores increased after treatment began. FACT-B scores increased after treatment and remained significantly higher in the tamoxifen group than in the exemestane or anastrozole groups for 1 year (p = 0.045). ES scores were largely unchanged in all three treatment groups, and there was no significant difference between any groups (p = 0.36). In all patients assigned to exemestane or tamoxifen, FACT-B scores increased after treatment began and remained significantly higher in the tamoxifen group than in the exemestane group for 1 year (p = 0.047).	Yes
Whelan et al. 2005 [25]	62.23	Mean change in QOL scores for minority women who received letrozole demonstrated improved mental health at the 6-month assessment (p = 0.02) and less bodily pain at the 12-month assessment (p = 0.046).	Yes

Tabelle 4: Summary of all recommendations (original recommendations and focused update recommendations) (Burnstein HJ et al., 2019 [1].)

No.	Clinical Question	2010 Recommendation	2013 Recommendation	2016 Recommendation	2018 Recommendation
1a	What adjuvant endocrine treatments should be offered to postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer?	Postmenopausal women should consider taking an AI during the course of adjuvant treatment to lower recurrence risk, either as primary therapy or after 2-3 years of tamoxifen. Duration of AI therapy should not exceed 5 years.	II. Women diagnosed with hormone receptor-positive breast cancer who are postmenopausal should be offered adjuvant endocrine therapy with one of the following initial options:	No change	No change
1b	What is the appropriate duration of adjuvant endocrine therapy?	Therapie with an AI should not extend beyond 5 years in either the primary or extended adjuvant settings outside the clinical trials setting. In the sequential setting, patients should receive an AI after 2 to 3 years of tamoxifen for a total of 5 years of adjuvant endocrine therapy. Patients initially treated with an AI but who discontinue treatment before 5 years of therapy should consider incorporation of tamoxifen for a total of 5 years of adjuvant endocrine therapy.	IIA. Tamoxifen for a duration of 10 years. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong); or IIB. An AI for a duration of 5 years. There are insufficient data currently to recommend an AI for a duration of greater than 5 years. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong); or IIC. Tamoxifen for an initial duration of 5 years, then a switch to an AI for up to 5 years, for a total duration of up to 10 years of adjuvant endocrine therapy. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong); or IID. Tamoxifen for a duration of 2-3 years and a switch to an AI for up to 5 years, for a total duration of up to 7-8 years of adjuvant endocrine therapy. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong)	No change	1. Many women with node-negative breast cancer are potential candidates for and may be offered extended AI therapy for up to a total of 10 years of adjuvant endocrine treatment based on considerations of recurrence risk using established prognostic factors. However, as the recurrence risk is lower, the benefits are likely narrower for such patients. Women with low-risk node-negative tumors should not routinely be offered extended therapy. 2. Women with node-positive breast cancer should be offered extended AI therapy for up to a total of 10 years of adjuvant endocrine treatment. 3. Women who receive extended adjuvant endocrine therapy should receive no more than 10 years of total treatment. 4. As prevention of secondary or contralateral breast cancers is a major benefit of extended AI therapy and overall survival is not, the risk of second breast cancers (or not) based on prior therapy should inform the decision to pursue extended treatment. 5. Extended therapy carries ongoing risks and side effects, which should be weighed against the potential absolute benefits of longer treatment, in a shared decision-making process between the clinical team and the patient. Qualifying statement: To date, none of the studies have shown improvement in overall survival

					with longer-duration AI therapy. As such, the recommendations on extended adjuvant AI therapy are based on benefits that include prevention of distant recurrence and prevention of second breast cancers.
1c	If tamoxifen is administered first, how long should it be continued before the switch to an AI?	Patients who initially receive tamoxifen as adjuvant therapy may be offered an AI after 2-3 years (sequential) or after 5 years (extended) of therapy. The best time to switch from an AI to tamoxifen (for the converse) is not known. Switching at 2-3 years is recommended, but switching at 5 years is also supported by available data.	IIC. Tamoxifen for an initial duration of 5 years, then a switch to an AI for up to 5 years, for a total duration of up to 10 years of adjuvant endocrine therapy. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong); or IID. Tamoxifen for a duration of 2-3 years and a switch to an AI for up to 5 years, for a total duration of up to 7-8 years of adjuvant endocrine therapy. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong)	No change	No change
2	Are there specific patient populations that derive different degrees of benefit from an AI compared with tamoxifen?	A specific marker or clinical subset that predicts which adjuvant treatment strategy (tamoxifen alone, AI alone, or AI and tamoxifen based) is best has not been identified. Among men with breast cancer, tamoxifen remains the standard adjuvant endocrine treatment. The CYP2D6 genotype is not recommended to select adjuvant endocrine therapy. Caution with concurrent use of CYP2D6 inhibitors (such as bupropion, paroxetine, or fluoxetine) and tamoxifen is recommended because of drug-drug interactions.	No change	No change	No change
3	What are the toxicities and risks of adjuvant endocrine therapy?	Clinicians should consider adverse effect profiles, patient preferences, and pre-existing conditions when they discuss adjuvant endocrine strategies. Adverse effect profiles should be discussed with patients when available treatment options are presented. Clinicians may recommend that patients change treatments if adverse effects are	No change	No change	No change

		intolerable or patients are persistently noncompliant with therapy.			
4	Are AIs effective adjuvant therapy for women who are premenopausal at the time of diagnosis?	Women who are pre- or perimenopausal at diagnosis should be treated with 5 years of tamoxifen.	<p>Women diagnosed with hormone receptor-positive breast cancer who are pre-/perimenopausal should be offered adjuvant endocrine therapy as follows:</p> <p>IA. Tamoxifen for an initial duration of 5 years.</p> <p>IB. After 5 years, women should receive additional therapy based on menopausal status:</p> <p>IB1. If women are pre-/perimenopausal, or if menopausal status is unknown or cannot be determined, they should be offered continued tamoxifen for a total duration of 10 years. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong); or</p> <p>IB2. If women have become definitively postmenopausal, they should be offered continued tamoxifen for a total duration of 10 years or should switch to up to 5 years of AI for a total duration of up to 10 years of adjuvant endocrine therapy. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality for tamoxifen: High, Evidence Quality for AI: High, Strength of Recommendation: Strong)</p>	No change	No change
5	Can the third-generation AIs be used interchangeably?	Meaningful clinical differences between the commercially available third-generation AIs have not been demonstrated to date. The Update Committee believes that postmenopausal patients intolerant of one AI may be advised to consider tamoxifen or a different AI.	<p>III. Women who are postmenopausal and are intolerant of either tamoxifen or an AI should be offered the alternative type of adjuvant endocrine therapy.</p> <p>IIIA. If women have received an AI but discontinued treatment at < 5 years, they may be offered tamoxifen for a total of 5 years. (Type: Informal consensus, Evidence Quality: Low, Strength of Recommendation: Weak)</p> <p>IIIB. If women have received tamoxifen for 2-3 years, they should be offered a switch to an AI for up to</p>	No change	No change

			5 years, for a total duration of up to 7-8 years of adjuvant endocrine therapy. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong)		
6	What is the appropriate sequence of adjuvant endocrine therapy?		<p>IV. Women who have received 5 years of tamoxifen as adjuvant endocrine therapy should be offered additional adjuvant endocrine treatment.</p> <p>IVA. If women are postmenopausal, they should be offered continued tamoxifen for a total duration of 10 years or should switch to up to 5 years of AI for a total duration of up to 10 years of adjuvant endocrine therapy. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong)</p> <p>IVB. If women are pre-/perimenopausal or menopausal status cannot be ascertained, they should be offered 5 additional years of tamoxifen for a total of 10 years of adjuvant endocrine therapy. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong)</p>	No change	No change
7	Should premenopausal women with ER-positive tumors receive adjuvant ovarian suppression in addition to standard adjuvant therapy and, if so, in which subsets of patients?			<p>Recommendation 1.1 The Panel recommends that higher-risk patients should receive ovarian suppression in addition to adjuvant endocrine therapy, whereas lower-risk patients should not. (Type: Evidence-Based and Panel Consensus, Evidence Quality: Intermediate, Strength of Recommendation: Moderate)</p> <p>Qualifying statement: The Panel notes that two prospective studies did not show overall clinical benefit for the addition of ovarian suppression to tamoxifen in premenopausal, ER-positive breast cancer. However, in a large subset of women with higher-risk cancers, nearly</p>	No change

				<p>all of whom received chemotherapy but remained premenopausal, ovarian suppression added to tamoxifen reduced the risk of breast cancer recurrence. Because of the design of the clinical trials, there are few definitive criteria by which to define risk.</p> <p>Recommendation 1.2 Women with stage II or III breast cancers who would ordinarily be advised to receive adjuvant chemotherapy should receive ovarian suppression in addition to endocrine therapy. (Type: Evidence-Based and Panel Consensus, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Moderate)</p> <p>Recommendation 1.3 Women with stage I or II breast cancers at higher risk of recurrence, who might consider chemotherapy, may also be offered ovarian suppression in addition to endocrine therapy. (Type: Evidence-Based and Panel Consensus, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Moderate)</p> <p>Recommendation 1.4 Women with stage I breast cancers that do not warrant chemotherapy should receive endocrine therapy but not ovarian suppression. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong)</p> <p>Recommendation 1.5 Women with node-negative cancers ≤ 1 cm (T1a, T1b) should receive endocrine therapy but not ovarian suppression. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong)</p> <p>Qualifying statement:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The standard duration of ovarian suppression in the included trials was 5 years. With no comparative data 	
--	--	--	--	--	--

				<p>available on alternative durations, the Panel supports ovarian suppression for 5 years.</p> <ul style="list-style-type: none"> • To date, there is no adequate evidence to assess the benefit of adjuvant ovarian suppression in women at sufficient risk to warrant chemotherapy compared with 10 years of tamoxifen. • There is no current role for ovarian suppression as adjuvant therapy in ER-negative breast cancers. • There are substantial adverse effects to ovarian suppression. Clinicians and patients should consider the tradeoffs of adverse effects when they choose ovarian suppression. • The long-term effects of ovarian suppression on breast cancer risk and survival are not yet established. 	
8	If ovarian suppression is recommended, should ovarian suppression be administered in combination with tamoxifen or an AI?			<p>Ovarian suppression may be administered with either tamoxifen or an AI. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong)</p> <p>Qualifying statement:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tamoxifen and AI therapy differ in their adverse effect profiles, which may affect patient preferences. • Clinicians should be alert to the possibility of incomplete ovarian suppression with GnRH agonist therapy and should evaluate patients in whom there is concern for residual ovarian function. 	No change

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2020-B-220**

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Adjuvante Behandlung von Patienten mit nodal-positivem hormonrezeptor-positiven sowie HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium und mit hohem Rezidivrisiko

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei der “adjuvanten Behandlung von Patienten mit nodal-positivem hormonrezeptor-positiven sowie HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium und mit hohem Rezidivrisiko“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Basis der adjuvanten Behandlung ist die endokrine Therapie. Sie erfolgt in Abhängigkeit vom Menopausenstatus. Standard bei prämenopausalen Patientinnen ist die Gabe von Tamoxifen über mindestens 5 Jahre, ggf. in Kombination mit Ovarialsuppression bzw, bei erhöhtem Risiko ein Aromatasehemmer in Kombination mit Ovarialsuppression. Standard bei postmenopausalen Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko ist die initiale Gabe eines Aromatasehemmers, mit späterem Wechsel auf Tamoxifen.

Zusätzliche (neo)adjuvante Chemotherapie führt zu einer weiteren Senkung des Rezidivrisikos beim frühen Mammakarzinom. Der individuelle Nutzen ist abhängig von biologischen Charakteristika des Tumors, dem Tumorstadium, von Art und Intensität der Chemotherapie und von der Komorbidität. Eine Indikation zur Chemotherapie beim frühen Mammakarzinom ergibt sich immer dann, wenn der individuelle zu erwartende Nutzen höher ist als mögliche Nebenwirkungen und Spätschäden.

Standard beim nodal-positiven HR+/HER2- Mammakarzinom (Luminal B, hohe Proliferationsrate) ist die (neo)adjuvante Chemotherapie unter Verwendung evidenzbasierter Therapieprotokolle. Da Patientinnen mit Mammakarzinomen vom Typ Luminal A wahrscheinlich nur in geringerem Ausmaß von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren, wird hier ein Verzicht diskutiert und in Studien evaluiert. Multigen-Tests ermöglichen eine weitere Einschätzung des Rezidivrisikos.

Behandlungsstandard als Basis der vergleichenden Bewertung eines neuen Arzneimittels bei Patienten mit nodal-positivem Hormonrezeptor-positiven sowie HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium und mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Tumorresektion ist die endokrine Therapie unter Berücksichtigung des Menopausenstatus, in Kombination mit (neo)adjuvanter Chemotherapie.

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Adjuvante Behandlung von Patienten mit nodal-positivem hormonrezeptor-positiven sowie HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium und mit hohem Rezidivrisiko

Fragestellung

Gefragt wird nach dem Behandlungsstandard bei der adjuvanten Behandlung von Patienten mit nodal-positivem hormonrezeptor-positiven sowie HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium und mit hohem Rezidivrisiko. Die Fragestellung ist ungenau, da die Faktoren für ein „hohes“ Rezidivrisiko nicht präzisiert sind.

Stand des Wissens

Basis der adjuvanten Therapie beim östrogen-und/oder progesteronrezeptor-positiven (HR+), invasiven Mammakarzinom ist die endokrine Therapie. Tamoxifen oder Aromatasehemmer reduzieren die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs um relativ ca. 40% und die Wahrscheinlichkeit des Versterbens um relativ ca. 30% [1-4]. Die Empfehlungen der aktuellen S3 Leitlinie sind [5]:

- Patientinnen mit östrogen-und/oder progesteronrezeptor-positiven ($\geq 10\%$ progesteronrezeptor-positivem Tumorzellkerne) invasiven Tumoren sollen eine endokrine Therapie erhalten.
- Bei prämenopausalen Patientinnen soll eine Tamoxifentherapie für mindestens 5 Jahre durchgeführt werden. Die antiöstrogene Therapie mit Tamoxifen 20 mg pro Tag soll in Abhängigkeit des Rezidivrisikos über eine Zeitdauer von 5 –10 Jahren bzw. bis zum Rezidiv erfolgen. Die Indikation der erweiterten Therapie ist vom Rezidivrisiko und Wunsch der Patientin abhängig.
- Für Patientinnen mit einem ER+-Mammakarzinom und erhöhtem Risiko, die nach abgeschlossener Chemotherapie noch prämenopausal sind, kann unter Ausschaltung der Ovarfunktion ein Aromatasehemmer eingesetzt werden.
- Die alleinige Ovarialsuppression kann entweder durch Gabe eines GnRHa oder durch eine bilaterale Ovariectomie für prämenopausale Frauen mit einem ER+-Mammakarzinom erwogen werden, die kein Tamoxifen erhalten können oder wollen.
- Die Ovarialsuppression (GnRHa oder bilaterale Ovariectomie) zusätzlich zu Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer soll nur bei hohem Rezidivrisiko und prämenopausaler Situation nach adjuvanter Chemotherapie erwogen werden. Bei Einsatz eines Aromatasehemmers soll eine Ovarialsuppression obligat erfolgen.
- Die adjuvante endokrine Therapie für postmenopausale Patientinnen mit einem ER+ Mammakarzinom sollte einen Aromatasehemmer enthalten.

Zusätzliche (neo)adjuvante Chemotherapie senkt das Rezidivrisiko beim frühen Mammakarzinom [5-8]. Der individuelle Nutzen ist abhängig von biologischen Charakteristika des Tumors, dem Tumorstadium, von Art und Intensität der Chemotherapie und von der Komorbidität. Eine Indikation zur Chemotherapie

Kontaktdaten			
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)			
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)			
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)			
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)			
Indikation gemäß Beratungsantrag			
Adjuvante Behandlung von Patienten mit nodal-positivem hormonrezeptor-positiven sowie HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium und mit hohem Rezidivrisiko			
<p>beim frühen Mammakarzinom ergibt sich immer dann, wenn der individuelle zu erwartende Nutzen höher ist als mögliche Nebenwirkungen und Spätschäden. Dies erfordert eine differenzierte Aufklärung der Patientinnen, v.a. falls der zu erwartende Nutzen nur gering ist.</p> <p>Die aktuelle, interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms listet als wichtigste Faktoren für Empfehlungen zur adjuvanten Therapie des frühen Mammakarzinoms (M0) auf [5]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tumorgröße - Lymphknotenstatus - Grading - Hormonrezeptorstatus - HER2-Status - Menopausenstatus - Alter. <p>Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) hat aktuell die Evidenz für diese und weitere, prognostische und prädiktive Faktoren beim frühen Mammakarzinom zusammengefasst, siehe Abbildungen 1 – 3 [7]:</p>			
Abbildung 1: Frühes Mammakarzinom (M0) - Prognosefaktoren I [7]			
Faktor	LoE	GR	AGO
▪ Tumorgröße - pT	1a	A	++
▪ Lymphknotenstatus - pN	1a	A	++
▪ Histologischer Typ (muzinös, tubulär etc.)	2b	B	++
▪ Grading (Elston & Ellis) – G	2a	B	++
▪ Alter	2a	B	++
▪ Histologisch nachgewiesener Einbruch in Lymph- und/oder Blutgefäße (L1, V1)	1b	B	++
▪ pCR nach NACT* bei (Lum B-like, HER2+, TN)	1a	A	++
▪ Erhöhtes Rezidivrisiko bei initial invas.-lob. Typ, cT3/4, N+	2a^a	B	+/-
▪ Übergewicht (BMI > 30 kg/m²)	1b	B	+
▪ Resektionsstatus – R0 / R1	1a	A	+
* NACT = Neoadjuvante Chemotherapie			

Kontaktdaten			
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)			
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)			
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)			
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)			
Indikation gemäß Beratungsantrag			
Adjuvante Behandlung von Patienten mit nodal-positivem hormonrezeptor-positiven sowie HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium und mit hohem Rezidivrisiko			
Abbildung 2: Frühes Mammakarzinom (M0) - Prognosefaktoren II [7]			
Faktor	LoE	GR	AGO
▪ ER / PgR	2a	B	++
▪ HER2 (IHC, ISH)	2b	B	++
▪ ER / PgR / HER2 / Ki-67 zur Abschätzung des molekularen Typs	2b	B	++
▪ uPA / PAI-1 (Femtele® ELISA) in N0	1a	A	+
▪ Proliferationsmarker			
▪ Ki-67 vor, während oder nach der Behandlung	1a	B	+
Abbildung 3: Frühes Mammakarzinom (M0) - Prognosefaktoren III [7]			
Faktor	LoE	GR	AGO
▪ Genexpressionsprofile (GEP; Multigene Assays, Gensignaturen)			
▪ MammaPrint® (N0-1)	1b	A	+*
▪ Oncotype DX® (N0-1, HR+, HER2-)	1b	A	+*
▪ EndoPredict® (N0-1, HR+, HER2 -)	2b	B	+*
▪ Prosigna® (N0-1, HR+, HER2 -)	2b	B	+*
▪ Breast Cancer Index SM (N0-1, HR+ HER2-)	2b	B	+/-*
▪ CTS Clinical Treatment Score**	2b	B	+
▪ Disseminierte Tumorzellen (DTC, im Knochenmark)	1a	A	+/-
▪ Zirkulierende Tumorzellen (CTC, im Blut, Cell Search®) §	1b	A	+/-
▪ CTC vor NACT (in Bezug auf OS, DDFS, LRFI)	1b	B	+/-
▪ Therapieentscheidungen basierend auf CTC-Phänotypen	3a	C	-
▪ Cell-free DNA (cfDNA, im Blut, für DFS, PFS, OS)	2b ^a	B	+/-
* Sollte nur bei ausgewählten Patientinnen angewandt werden, wenn alle anderen Kriterien keine Therapieentscheidung zulassen, ** Abschätzung des Spätrezidiv-Risikos; § Validierte klinische Daten nur verfügbar für diesen Assay			

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Adjuvante Behandlung von Patienten mit nodal-positivem hormonrezeptor-positiven sowie HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium und mit hohem Rezidivrisiko

Das HR+/HER2- Mammakarzinom bildet die zahlenmäßige größte Gruppe der Patientinnen mit frühem Brustkrebs. Speziell für diese, biologische definierte Patientenpopulation benennt die S3 Leitlinie die folgenden Faktoren als Basis einer Empfehlung für eine adjuvante Chemotherapie [5]:

- Ki-67 hoch
- G3
- High Risk Multigen Assay
- junges Erkrankungsalter
- Lymphknotenbefall.

Bei nodal-positiven Tumoren wird derzeit diskutiert und innerhalb von Studien evaluiert, ob bei Patientinnen mit niedrigem Nodalbefall (1–3 befallene LK) und günstiger Tumorbiologie (Luminal A) auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann. Die Diskussion entsteht vor allem dadurch, dass die Mehrzahl der Studien die prognostische Bedeutung zusätzlicher Faktoren evaluiert hat, nicht aber prospektiv randomisiert die prädiktive Bedeutung in Bezug auf eine spezifische Intervention, z. B. den Verzicht auf die Chemotherapie.

Bei Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie sind gelten die folgenden Empfehlungen [5, 7, 8]:

- Die Chemotherapie soll in den empfohlenen Dosierungen entsprechend evidenzbasierten Protokollen verabreicht werden.
- Die Gabe der Zytostatika kann simultan oder sequenziell erfolgen.
- Bei hohem tumorbedingtem Mortalitätsrisiko und dafür geeigneten Patientinnen sollten dosisdichte Therapien eingesetzt werden.
- Die adjuvante Chemotherapie sollte ein Taxan und ein Anthrazyklin enthalten.
- Bei einem mittleren klinischen Risiko (<3 befallene Lymphknoten) kann Docetaxel/Cyclophosphamid eine Alternative darstellen. Dies ist auch eine Option bei Patientinnen mit Kontraindikationen gegen Anthrazykline.

Darüber hinaus verlängert eine adjuvante Therapie mit Bisphosphonaten das knochenmetastasenfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen sowie bei prämenopausalen Patientinnen unter Ovarsuppression [9-12]. Allerdings ist bisher in der EU kein Bisphosphonat in dieser Indikation zugelassen.

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Adjuvante Behandlung von Patienten mit nodal-positivem hormonrezeptor-positiven sowie HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium und mit hohem Rezidivrisiko

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der *adjuvanten* Behandlung von „Patienten mit nodal-positivem hormonrezeptor-positiven sowie HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium und mit hohem Rezidivrisiko“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja. Bei Patienten mit niedrigem Lymphknotenbefall (1-3 befallene LK) wird ein Verzicht auf die (neo)adjuvante Chemotherapie diskutiert.

Referenzen

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 378:771-784, 2011. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60993-8
2. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 386:1341-1352, 2015. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1
3. Davies C, Pan H, Godwin J et al.: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 381:805-816, 2013. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1
4. Eisen, A., et al., Optimal Systemic Therapy for Early Female Breast Cancer.Evidence-based series, 2014: p. 1-21.
5. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
6. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 379:432-444, 2012. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61625-5
7. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status Februar 2015. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_20_Chemotherapie_mit_oder_ohne_zielgerichtete_Substanzen_beim_metastasierten_Mammakarzinom.pdf
8. Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
9. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group: Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 386:1353-1361, 2015.

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Adjuvante Behandlung von Patienten mit nodal-positivem hormonrezeptor-positiven sowie HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium und mit hohem Rezidivrisiko

[DOI: 10.1016/S0140-6736\(15\)60908-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60908-4)

10. Coleman, R., et al., Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:997-1006, 2014. DOI:
11. Ben-Aharon, I., et al., Bisphosphonates in the adjuvant setting of breast cancer therapy--effect on survival: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 8:e70044.867, 2013. DOI:
12. Coleman, R., et al., Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 386:1353-1361, 2015. DOI: