



**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: 2021-B-276 Olaparib

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

Olaparib

[zur adjuvanten Behandlung von BRCA-mutiertem, HER2-negativen Brustkrebs 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

- HER2-positive Mammakarzinom
- fortgeschrittene, metastasierte Mammakarzinom

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Strahlentherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Richtlinie zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V; Anlage 3; Inkrafttreten: 7. Oktober 2020

- 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

- Protonentherapie beim Mammakarzinom

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:

- 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:	
Olaparib L01XK01 Lynparza [®]	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Lynparza wird angewendet als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden.
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. - [...] Bei Patientinnen mit hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom ist die Wirksamkeit nicht belegt.
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	<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.
Zytotoxische Chemotherapien	
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> - Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie - [...]
Docetaxel L01CD02 generisch	Brustkrebs Docetaxel ist in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid angezeigt für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit: <ul style="list-style-type: none"> - operablem, nodal positivem Brustkrebs, - operablem, nodal negativem Brustkrebs. 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>	<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>
<p>Epirubicin L01DB03 generisch</p>	<p>Epirubicin wird zur Behandlung verschiedener Neoplasien eingesetzt, einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mammakarzinom - [...]
<p>Fluorouracil L01BC02 Ribofluor</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Adjuvante Therapie des primären invasiven Mammakarzinoms - [...]
<p>Methotrexat L01BA01 z.B. Methotrexat-medac</p>	<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>
<p>Paclitaxel L01CD01 generisch</p>	<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>
<p>Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat Teva</p>	<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: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-276 (Olaparib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 6. September 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	7
2 Systematische Recherche.....	7
3 Ergebnisse.....	8
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte.....	8
3.2 Cochrane Reviews.....	18
3.3 Systematische Reviews.....	18
3.4 Leitlinien.....	25
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	53
Referenzen.....	55

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
GnRHa	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 erwachsenen Patienten mit HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium 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 11.01.2021 durchgeführt, die Folgerecherche am 19. August 2021. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 5296 Referenzen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 14 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

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 06. August 2020 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 06.10.2020 B3) Inkrafttreten: 7. Oktober 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 Tumorgöße, 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 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) vom 17.06.2006, zuletzt geändert am 17.09.2020; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 07.01.2021 B2), in Kraft getreten am 08.01.2021

§ 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 [4].

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 Die Anlage VI wird in Teil B wie folgt ergänzt:

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

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2016 [8].

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 wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Qian, X. et al., 2020 [12].

Efficacy and toxicity of extended aromatase inhibitors after adjuvant aromatase inhibitors-containing therapy for hormone-receptor-positive breast cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials.

Fragestellung

to assess the real impact of the extended adjuvant therapy with AIs.

Methodik

Population:

- patients of any age with hormone receptor-positive early or locally advanced breast cancer

Intervention/Komparator:

- extended adjuvant AIs-containing therapy in postmenopausal women who had remained free of breast cancer after completing AIs-containing therapy

Endpunkte:

- DFS, OS, local recurrence, distant recurrence, contralateral breast cancer, non-breast cancer-related death, and toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Cochrane Library, and abstracts from American Society of Clinical Oncology (ASCO) and San Antonio Breast Cancer (SABCS) symposia

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Eight trials comprising 15,966 patients

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of included studies and outcome events

Type of study and primary endpoint	No. of patients	Median age (exp versus ctr) (years)	Median follow-up (years)	T1≥T2 (exp versus ctr) ^a	N+/N- (exp versus ctr)	Grade 1and2/ Grade3 (exp versus ctr)	ER and PR positive/ ER or PR positive (exp versus ctr)	Chemo-therapy/no Chemo-therapy (exp versus ctr)	Schedule of treatment (exp versus ctr)	Treatment before randomization	Outcome benefit					
											DFS	OS	LR	DR	CBC	NBCD
Phase III/DFS (ABCSG16)	3468	64	105.9 mo	2507/961	1167/2301	NR	2683	1000	ANA * 5 years versus ANA*2 years	TAM±AI * 5 years	✓	NR	NR	NR	NR	NR
Phase III/RFS (ABCSG6a)	856	67.8 versus 68.5	62.3 mo	241/146 versus 296/173	132/255 versus 146/323	308/79 versus 377/92	309/62 versus 359/95	NR	ANA * 3 years versus plac	TAM or TAM + aminoglut * 5 years	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Phase III/DFS (AERAS)	1697	64.3 versus 64.5	4.9 years	449/391 versus 437/406	190/650 versus 176/667	NR	500 versus 507	313/499 versus 311/487	ANA * 5 years versus plac	ANA or TAM+ANA * 5 years	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Phase III/DFS (DATA)	1860	57.7 versus 57.6	4.2 years	376/450 versus 383/449	561/266 versus 551/282	569/229 versus 573/238	627/200 versus 633/200	565/262 versus 570/263	ANA * 6 years versus ANA * 3 years	TAM * 2-3 years	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Phase III/DFS (IDEAL)	1821	NR	6.6 years	NR	669/235 versus 665/237	524/296 versus 536/270	697/182 versus 712/160	626/287 versus 617/291	LET * 5 years versus LET * 2.5 years	TAM or AI or TAM+AI * 5 years	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Phase III/DFS (LATER)	360	65.0 versus 64.0	3.9 years	132/48 versus 114/63	56/112 versus 65/105	31/144 versus 24/153	138/43 versus 142/37	75/106 versus 86/93	LET * 5 years versus plac	AI, TAM, OFS, or sequential combination * 5 years	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Phase III/DFS (MA.17R)	1918	65.6 versus 64.8	6.3 years	553/399 versus 535/414	492/446 versus 494/448	NR	726/219 versus 721/229	561/398 versus 557/402	LET * 5 years versus plac	TAM → AI * 4-6 years	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Phase III/DFS (NSABP42)	3923	no	6.9 years	NR	838/1145 versus 849/1134	NR	NR	NR	LET * 5 years versus plac	AI or AI+ TAM * 5 years	✓	✓	✓	✓	✓	✓

ER: estrogen receptor, PR: progesterone receptor, N±: node positive or negative, DFS: disease-free survival, OS: overall survival, LR: local recurrence, DR: distant recurrence, CBC: contralateral breast cancer, NBCD: non-breast cancer-related death, TAM: tamoxifen, ANA: anastrozole, LET: letrozole, AI: aromatase inhibitor, OFS: ovarian function suppression, mo month, plac placebo, NR: not reported

^aT1 indicates that the tumor is <20 mm in its greatest dimension, ≥ T2 indicates that the tumor is ≥ 20 mm in its greatest dimension.

Qualität der Studien:

- For allocation concealment, the risk of bias was unclear in 3 RCTs with an allocation scheme that was not mentioned in the trials; in 1 study the risk of bias was low, whereas in the other 5 studies the risk of bias was high. For the performance bias, the risk of bias was unclear in 3 RCT studies and high in another one. For the detection bias, the risk was unclear in 1 study.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ABC8G16	+	?	?	?	+	+	+
ABC8G6a	+	-	+	+	+	+	+
AERAS	+	?	-	?	+	+	+
DATA	+	+	+	+	+	+	+
IDEAL	+	-	+	+	+	+	+
LATER	+	-	?	?	+	+	+
MA17R	+	-	?	+	+	+	+
NSABP42	+	?	+	+	+	+	+

Fig.5 Risk of bias: a summary table for each risk of bias item for each study

Studienergebnisse:

- The pooled analysis revealed a significant improvement in DFS (RR = 0.79; 95% CI 0.68–0.91), distant recurrence (RR = 0.75; 95% CI 0.58–0.96), and contralateral breast cancer (RR = 0.53; 95% CI 0.40–0.70) in the extended AIs group.
- While there was not significant improvement in OS (RR = 1.00, 95% CI 0.99–1.01), non-breast cancer-related death (RR = 1.16, 95% CI 0.96–1.41), and local recurrence (RR = 0.82; 95% CI 0.64–1.06), the subgroup analysis showed that the patient with tumor size > 2 cm (HR = 0.74, RD = - 0.31, P = 0.05 vs. HR = 0.85, RD = - 0.16, P = 0.20), node positive status (HR = 0.77, RD = - 0.27, P = < 0.0001 vs. HR = 0.89, RD = -0.12, P = 0.19) and previous chemotherapy use (HR = 0.75, RD = - 0.29, P = 0.003 vs. HR = 0.91, RD = -0.10, P = 0.44) would get a greater DFS benefit with extended AIs.
- Longer treatment with AIs was associated with an increased risk ratio of bone pain (RR = 1.26, RD = 0.04, P = 0.003), bone fractures (RR = 1.59, RD = 0.02, P = 0.002), osteoporosis (RR = 1.53, RD = 0.07, P = 0.005), myalgia (RR = 1.26, RD = 0.04, P = 0.02), and treatment discontinuation for adverse events (RR = 1.51, RD = 0.06, P = 0.0009).

Anmerkung/Fazit der Autoren

After initial AI-containing adjuvant therapy, extended AI therapy could further bring a DFS benefit for postmenopausal patients with early breast cancer, especially in the patients with high-risk characteristics. And no matter how long the duration of initial AI-containing adjuvant therapy and whether the initial endocrine therapy included tamoxifen, extended use of AI would lead to a further reduction in DFS. Although extended AI therapy might increase the therapeutic toxicity and discontinuation of therapy, there were no statistically significant excess of deaths without breast cancer recurrence among patients receiving longer durations of AI.

Kommentare zum Review

- Siehe auch: Xu, L. et al., 2019 [14]; Corona, S. P. et al., 2019 [2]; Ibrahim, E. M. et al., 2017 [7].

Xiao H et al., 2018 [13].

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, toremifen 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, Shimosuma 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, Shimosuma 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, 2021 [9,10].

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

Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Langversion 4.4.

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

Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms

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

4.87.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B/0	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

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

4.89.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine alleinige Teilbrustbestrahlung (als Alternative zur Nachbestrahlung der ganzen Brust) kann bei Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko durchgeführt werden.
Level of Evidence 1a	Quellen: [624-629]
	Starker Konsens

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.
	Quelle: [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 fehlender Möglichkeit der sanierenden Nachresektion <p>a) Bei mehr als 3 befallenen axillären Lymphknoten soll eine Postmastektomiebestrahlung regelhaft durchgeführt werden</p> <p>b) Bei 1-3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten soll eine Postmastektomiebestrahlung durchgeführt werden, wenn ein erhöhtes Rezidivrisiko vorliegt (z. B. wenn HER2-positiv, triple-negativ, G3, L1, Ki-67 > 30%, > 25% der entfernten Lymphknoten tumorbefallen; Alter ≤ 45 Jahren mit zusätzlichen Risikofaktoren wie medialer Tumorlokalisation oder Tumorgroße > 2cm, oder ER-negativ).</p> <p>c) Bei 1-3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten und Tumoren mit geringem Lokalrezidivrisiko (pT1, G1, ER-positiv, HER2-negativ, wenigstens 3 Eigenschaften müssen zutreffen) sollte auf die PMRT verzichtet werden.</p> <p>d) Bei allen anderen Patientinnen mit 1-3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten soll die individuelle Indikation interdisziplinär festgelegt werden.</p>
Level of Evidence 1a	Quellen: [270, 650-663]
	Konsens

4.92.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Nach primärer (neoadjuvanter) systemischer Therapie soll sich die Indikation zur Postmastektomie-Radiotherapie am prätherapeutischen klinischen Stadium orientieren; bei pCR (ypT0 und ypN0) soll die Indikation im interdisziplinären Tumorboard abhängig vom Risikoprofil festgelegt werden.
Level of Evidence 1a	Quellen: [664-667]
	Starker 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

Bestrahlung der A. mammaria interna Lymphknoten

4.97.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Die Bestrahlung der A. mammaria interna Lymphknoten kann bei axillär pN0- oder axillär pN1mi-Patientinnen in folgender Situation erfolgen: <ul style="list-style-type: none"> • Prämenopausal und zentraler oder medialer Sitz und G2-3 und ER/PgR-negativ
Level of Evidence 2b	Quellen: [590-592, 682, 683]
	Mehrheitliche Zustimmung

4.98.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Bestrahlung der A. mammaria interna 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 2b	Quellen: [590-592, 682, 683]
	Konsens

4.99.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Bestrahlung der A. mammaria interna Lymphknoten sollte bei Patientinnen mit > 3 befallenen axillären Lymphknoten in folgender Situation erfolgen: <ul style="list-style-type: none"> • G2-3 oder ER/PgR-negativ
Level of Evidence 2b	Quellen: [590-592, 682, 683]
	Konsens

4.100.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei nachgewiesenem Befall der A. mammaria interna Lymphknoten sollten diese bestrahlt werden.
Level of Evidence 2b	Quellen: [590-592, 682-685]
	Starker Konsens

4.101.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Bestrahlung der A. mammaria interna Lymphknoten soll bei erhöhtem kardialen Risiko oder einer Therapie mit Trastuzumab individuell interdisziplinär entschieden werden.
Level of Evidence 4	Quellen: [686, 687]
	Starker Konsens

Bestrahlung der axillären Lymphknoten

4.102.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0/A	Eine erweiterte axilläre Bestrahlung kann bei Patientinnen mit 1-2 befallenen axillären Wächterlymphknoten erfolgen, sofern keine axilläre Dissektion durchgeführt oder interdisziplinär keine weitere lokale axilläre Therapie vereinbart wurde (analog ACOSOG Z0011). Die Entscheidung über das geeignete Vorgehen soll interdisziplinär getroffen werden.
Level of Evidence 2b	Quellen: [402, 688, 692, 693]
	Starker Konsens

Radiotherapie bei lokal weit fortgeschrittenem Tumor und bei primärer Inoperabilität

4.104.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Patientinnen mit primär inoperablen bzw. inflammatorischen Karzinomen soll eine primäre Systemtherapie, gefolgt von Operation und postoperativer Strahlentherapie, oder bei weiter bestehender Inoperabilität alleiniger oder präoperativer Strahlentherapie durchgeführt werden.
Level of Evidence 1b	Quellen: [700, 701]
	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

4.106.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei alleiniger RT sollte diese innerhalb einer 8-wöchigen Frist postoperativ eingeleitet werden.
Level of Evidence 2b	Quellen: [714, 715]
	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

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, HER2negative Tumoren

mit niedriger Proliferationsrate, als Luminal B diese Tumoren mit hoher Proliferationsrate. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass es bislang keinen validierten Schwellenwert für Ki-67 (z. B. für die Einteilung Luminal A vs. B oder für die Entscheidung für/gegen eine adjuvante Chemotherapie) gibt.

Indikationen für eine adjuvante Chemotherapie sind:

- bei HER2-positiven Tumoren ist die simultane Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab über die Dauer von 1 Jahr in Kombination mit einer (neo)adjuvanten Chemotherapie Standard
- bei endokrin nicht sensitiven Tumoren (ER- und PgR-negativ) bei fraglich endokrin sensitiven Tumoren
- bei nodal-positiven Tumoren (innerhalb von Studien wird derzeit evaluiert, ob bei Patientinnen mit niedrigem Nodalbefall (1–3 befallene LK) und günstiger Tumorbilogie (Luminal A) auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann)
- G 3
- junges Erkrankungsalter (< 35 Jahre)

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

4.7.2. Endokrine Therapie

4.108.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patientinnen mit östrogen- und/oder progesteronrezeptor-positiven (*) invasiven Tumoren sollen eine endokrine Therapie erhalten. * (>/=10% progesteronrezeptor-positiv 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

Endokrine Therapie

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

Therapie bei prämenopausalen Patientinnen

4.111.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	<p>Bei prämenopausalen Patientinnen soll eine Tamoxifentherapie für mindestens 5 Jahre durchgeführt werden.</p> <p>Die antiöstrogene Therapie mit Tamoxifen 20 mg pro Tag soll in Abhängigkeit des Rezidivrisikos über eine Zeitdauer von 5 - 10 Jahren bzw. bis zum Rezidiv erfolgen.</p> <p>Die Indikation der erweiterten Therapie ist vom Rezidivrisiko und Wunsch der Patientin abhängig.</p>
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 Ovarektomie 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 Ovarektomie) 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 neg., Ki-67 hoch) • Triple-negativen Tumoren (ER- und PgR-negativ, HER2-negativ) • Luminal-B-Tumoren mit hohem Rezidivrisiko (Ki-67 hoch, G 3, high risk multigen assay, junges Erkrankungsalter, Lymphknotenbefall)
Level of Evidence 1a	Quellen: [180, 363, 751-754]
	Starker Konsens

4.117.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Chemotherapie soll in den empfohlenen Dosierungen verabreicht werden. Bei Unterdosierung oder Reduktion der Zyklen droht ein Effektivitätsverlust.
Level of Evidence 1a	Quellen: [753, 755-759]
	Starker Konsens

Verabreichung der Zytostatika

4.118.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Zytostatika können zeitlich simultan oder sequenziell verabreicht werden (entsprechend evidenzbasierter Protokolle). Bei hohem tumorbedingtem Mortalitätsrisiko und dafür geeigneten Patientinnen sollten dosisdichte Therapien eingesetzt werden.
Level of Evidence 1b	Quellen: [760-765]
	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 (≤ 3 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

Denduluri N et al., 2021 [3].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO Guideline Update.

Zielsetzung/Fragestellung

The aim of this work is to update key recommendations of the ASCO guideline adaptation of the Cancer Care Ontario guideline on the selection of optimal adjuvant chemotherapy regimens for early breast cancer and adjuvant targeted therapy for 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:

- systematic review–based guideline: systematic review–based guideline

LoE/GoR

- GRADE

Grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

- Strength of recommendations: The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment reflects the extent to which a guideline panel is confident that desirable effects of an intervention outweigh undesirable effects, or vice versa, across the range of patients for whom the recommendation is intended. Recommendations may fall into two categories; strong and weak. Factors determining the strength of a recommendation include balance between benefits and harms, certainty of evidence, confidence in values & preferences, and resource use. Recommendations may be made for or against the use of an intervention.

Recommendations

TABLE 1. Complete List of Recommendations From 2018 ASCO Guideline Adaptation and From the ASCO 2020 Focused Guideline Update
New Recommendations From 2020 Focused Guideline Update

Recommendation	Evidence Rating
Patients with HER2-positive breast cancer with pathologic invasive residual disease at surgery after standard preoperative chemotherapy and HER2-targeted therapy should be offered 14 cycles of adjuvant T-DM1, unless there is disease recurrence or unmanageable toxicity.	Type: evidence based, benefits outweigh harms Evidence quality: high Strength of recommendation: strong
Clinicians may offer any of the available and approved formulations of trastuzumab, including trastuzumab, trastuzumab and hyaluronidase-oysk, and available biosimilars.	Type: evidence based, benefits outweigh harms Evidence quality: high Strength of recommendation: strong
Recommendations Unchanged From 2018 Guideline Adaptation*	
In patients who can tolerate it, use of a regimen containing anthracycline-taxane is considered the optimal strategy for adjuvant chemotherapy, particularly for patients deemed to be at high risk.	
For patients with high-risk disease who will not receive a taxane, an optimal-dose anthracycline three-drug regimen (cumulative dose of doxorubicin ≥ 240 mg/m ² or epirubicin ≥ 600 mg/m ² , but no higher than 720 mg/m ²) that contains cyclophosphamide is recommended. The cumulative dose of doxorubicin in two-drug regimens should not exceed 240 mg/m ² .	
The addition of gemcitabine or capecitabine to an anthracycline-taxane regimen is not recommended for adjuvant chemotherapy.	
In patients age 65 years or older, capecitabine is not recommended as an adjuvant chemotherapy option in lieu of standard regimens, such as doxorubicin-cyclophosphamide or cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil (with oral cyclophosphamide).	
For patients in whom anthracycline-taxane is contraindicated, cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil (with oral cyclophosphamide) is an acceptable chemotherapy alternative to doxorubicin-cyclophosphamide. Of note, the ASCO Panel recommends classic cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil (oral cyclophosphamide days 1 to 14 with IV methotrexate-fluorouracil days 1 and 8, repeated once every 28 days for six cycles) as the default adjuvant cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil regimen. However, the Panel also recognizes that an all-IV cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil regimen once every 21 days is often used in clinical practice and was accepted by some clinical trials (eg, TAILORx; Trial Assigning Individualized Options for Treatment) on the basis of convenience and tolerability, despite the absence of efficacy data from randomized controlled trials.	
These adjuvant chemotherapy regimens can be used for patients with early breast cancer:	
Fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide $\times 3 \rightarrow$ docetaxel $\times 3$ (superior to fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide $\times 6$)	
Doxorubicin-cyclophosphamide $\times 4 \rightarrow$ docetaxel $\times 4$ (superior to doxorubicin-cyclophosphamide $\times 4$)	
Docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide $\times 6$ (superior to fluorouracil-doxorubicin-cyclophosphamide $\times 6$)	
Doxorubicin-cyclophosphamide $\times 4 \rightarrow$ paclitaxel administered once per week	
Dose-dense doxorubicin-cyclophosphamide \rightarrow paclitaxel administered once every 2 weeks	
Dose-dense epirubicin 90 mg/m ² , cyclophosphamide 600 mg/m ² every 2 weeks four cycles \rightarrow paclitaxel 175 mg/m ² every 2 weeks for four cycles	
Docetaxel-cyclophosphamide $\times 4$ is recommended as an alternative to doxorubicin-cyclophosphamide $\times 4$ and offers improved disease-free survival and overall survival. Classic cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil with oral cyclophosphamide for six cycles is another option. As mentioned before, the ASCO Panel recommends classic cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil (oral cyclophosphamide days 1 to 14 with IV methotrexate-fluorouracil days 1 and 8, repeated once every 28 days for six cycles) as the default adjuvant cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil regimen. However, the Panel also recognizes that an all-IV cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil regimen once every 21 days is often used in clinical practice and was accepted by some clinical trials (eg, TAILORx) on the basis of its convenience and tolerability, despite the absence of efficacy data from randomized controlled trials.	
Only patients with HER2-positive breast cancer (overexpressed on the basis of immunohistochemistry [3+] or amplified on the basis of in situ hybridization [ratio > 2.0 or average HER2 copy number ≥ 6.0]) should be offered adjuvant trastuzumab.	
Trastuzumab plus chemotherapy is recommended for all patients with HER2-positive, node-positive breast cancer and for patients with HER2-positive, node-negative breast cancer (> 1 cm)	
Trastuzumab therapy can be considered in small, node-negative tumors (≤ 1 cm).	
Trastuzumab can be administered with any acceptable adjuvant chemotherapy regimen.	
The administration of trastuzumab concurrently with the anthracycline component of a chemotherapy regimen is not recommended because of the potential for increased cardiotoxicity.	
Trastuzumab should be preferentially administered concurrently (not sequentially) with a nonanthracycline chemotherapy regimen.	
Less cardiotoxicity is seen with docetaxel-carboplatin-trastuzumab than with doxorubicin-cyclophosphamide \rightarrow docetaxel-trastuzumab, and docetaxel-carboplatin-trastuzumab is recommended for patients at higher risk for cardiotoxicity.	
No phase III evidence exists for the addition of trastuzumab to some chemotherapy regimens, such as docetaxel-cyclophosphamide. However, those regimens might be in use and are reasonable options, particularly for mitigating cardiotoxicity in certain patients.	
Patients should be offered 1 year total of adjuvant trastuzumab, with regular assessments of cardiac function during that period.	
Patients with early-stage, HER2-negative breast cancer with pathologic invasive residual disease at surgery after standard anthracycline and taxane-based preoperative therapy may be offered up to six to eight cycles of adjuvant capecitabine.	
<i>Qualifying Statements.</i> If clinicians decide to use capecitabine, then the Expert Panel preferentially supports the use of adjuvant capecitabine in the hormone receptor–negative, HER2-negative patient subgroup. The capecitabine dose used in the CREATE-X study (1,250 mg/m ² twice daily) is associated with higher toxicity in patients age ≥ 65 years.	
Clinicians may add 1 year of adjuvant pertuzumab to trastuzumab-based combination chemotherapy in patients with early-stage, HER2-positive breast cancer.	
<i>Qualifying Statements.</i> The Expert Panel preferentially supports pertuzumab in the node-positive, HER2-positive population, in view of the clinically insignificant absolute benefit observed among node-negative patients. After a median follow up of 3.8 years, pertuzumab was found to offer a modest disease-free survival benefit; the first planned interim analysis did not show an overall survival benefit. There are no data to guide the duration of pertuzumab in patients who received neoadjuvant pertuzumab and achieved a pathologic complete response.	
Clinicians may use extended adjuvant therapy with neratinib in patients with early-stage, HER2-positive breast cancer.	
Neratinib causes substantial diarrhea, and diarrhea prophylaxis must be used.	
<i>Qualifying Statements.</i> The Expert Panel preferentially favors the use of neratinib in hormone receptor–positive and node-positive patients. At 5.2-year follow up, no overall survival benefit has been observed. Patients who began neratinib within 1 year of trastuzumab completion seemed to derive the greatest benefit. There are no data on the added benefit of neratinib in patients who also received pertuzumab in the neoadjuvant or adjuvant setting.	

Abbreviations: HER2, human epidermal growth factor receptor 1; IV, intravenous; T-DM1, trastuzumab emtansine.

*Evidence and analysis for recommendations unchanged from 2018 are described in Eisen et al,⁵ and later by Denduluri et al,^{1,3} in ASCO's adaptation of the Cancer Care Ontario guideline in 2016 and in the 2018 focused update of that adaptation.

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 [11].

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.

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, or 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, NO, 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.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 08 of 12, August 2021)
am 19.08.2021**

#	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 Aug 2016 to present

Systematic Reviews in Medline 20210819-CL-CR-79.txt (PubMed) am 19.08.2021

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/therapy[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	(#2) AND (((((((((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	(#3) AND (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] OR disease management[tiab])
5	#1 OR #4
6	(#5) 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]

#	Suchfrage
	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]))))))))
7	((#6) AND ("2016/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 19.08.2021

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	(#2) AND (((((((((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	#1 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	((#5) AND ("2016/08/01"[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]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

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. **Corona SP, Roviello G, Strina C, Milani M, Madaro S, Zanoni D, et al.** Efficacy of extended aromatase inhibitors for hormone-receptor-positive breast cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials. *Breast* 2019;46:19-24.
3. **Denduluri N, Somerfield MR, Chavez-MacGregor M, Comander AH, Dayao Z, Eisen A, et al.** Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021;39(6):685-693.
4. **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: 20.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1129/2009-12-17-AMR6-SN-Gemcitabin_BAnz.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 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 06. August 2020 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 06.10.2020 B3) Inkrafttreten: 7. Oktober 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 20.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2277/DMP-A-RL_2020-08-06_iK-2020-10-07.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) vom 17.06.2006, zuletzt geändert am 17.09.2020; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 07.01.2021 B2), in Kraft getreten am 08.01.2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2006. [Zugriff: 20.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2062/KHMe-RL_2019-12-19_iK-2020-03-11.pdf.

7. **Ibrahim EM, Al-Hajeili MR, Bayer AM, Abulkhair OA, Refae AA.** Extended adjuvant endocrine therapy in early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *Med Oncol* 2017;34(7):131.
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im G.** Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau; Abschlussbericht; Auftrag A10-03 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 20.08.2021]. (IQWiG-Berichte; Band 437). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-03_Abschlussbericht_Aromatasehemmer-beim-Mammakarzinom.pdf.
9. **Krebsgesellschaft LOD, Krebshilfe D, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Langversion 4.4 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 18.08.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf.
10. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Leitlinienreport 4.2 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 18.08.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLm_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf.
11. **National Institute for Health Care Excellence (NICE).** Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. 07.2018. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 20.08.2021]. (NICE guideline; Band 101). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101>.
12. **Qian X, Li Z, Ruan G, Tu C, Ding W.** Efficacy and toxicity of extended aromatase inhibitors after adjuvant aromatase inhibitors-containing therapy for hormone-receptor-positive breast cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 2020;179(2):275-285.
13. **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.

14. **Xu L, Zhang Z, Xiang Q, Liu Q, Duan X, Liu Y, et al.** Extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors for early breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Breast Cancer 2019;19(5):e578-e588.

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

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo