

Forum 2019 · 34:341–345

<https://doi.org/10.1007/s12312-019-0637-y>

Online publiziert: 16. Juli 2019

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019



Frederik Wenz¹ · Achim Wöckel² · Thorsten Kühn³ · Julia Seitz⁴ ·
Andreas Schneeweiss⁴

¹ Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland² Universitätsfrauenklinik Würzburg, Würzburg, Deutschland³ Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Esslingen, Esslingen, Deutschland⁴ Sektion Gynäkologische Onkologie, Nationales Zentrum für Tumorerkrankungen und Universitätsfrauenklinik Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Leitlinienkonformität in Brustzentren zur Vermeidung von Unter- und Übertherapien

Die klinischen Ergebnisse bei Brustkrebs haben sich zum großen Teil aufgrund der Fortschritte in der Therapie deutlich verbessert. Diese Verbesserungen waren jedoch teilweise mit höheren finanziellen Kosten, Toxizitäten und einer Überbehandlung einer beträchtlichen Anzahl von Patienten verbunden. Zukünftig muss die Konzentration auf Studien liegen, die unser gesammeltes Wissen nutzen und einen individuelleren, personalisierten Ansatz für die lokoregionäre und systemische Behandlung dieser Krankheit verwenden. Deeskalationsversuche können aufgrund der Komplexität von Nichtunterlegenheitsstudien schwieriger durchzuführen sein. Verhaltensökonomien wissen, dass Menschen negative Gefühle in Bezug auf Verluste stärker empfinden als positive Gefühle in Bezug auf Gewinne in ähnlicher Größenordnung. Dies erschwert die Durchführung von Studien zur Deeskalation und damit zur präzisen und individualisierten Behandlung von Brustkrebs.

Leitlinienprozess am Beispiel des Mammakarzinoms

Zur Vermeidung von Unter- oder Übertherapien beim Mammakarzinom hat maßgeblich das Zertifizierungssystem der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) für Brustzentren beigetragen. Eine relevante Grundlage der Zertifizierung ist dabei sicher die Umsetzung von Maßnahmen zur Förderung der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität, die in der S3-Leitlinie „Interdisziplinäre Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ definiert sind. Die Entwicklung der S3-Leitlinie folgt dabei einem methodisch definierten Regelwerk des Leitlinienprogramms Onkologie (OL) der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), der DKG und der Deutschen Krebshilfe [1].

Innerhalb der zuletzt durchgeführten Aktualisierung der S3-Leitlinie wurde im Zeitraum zwischen 2016 und 2017 die bis dahin bestehende Leitlinie geprüft und mittels Leitlinienadaptation und De-novo-Recherchen überarbeitet. Empfehlungen und Statements wurden bei diesem Prozess aus hochwertigen Quellleitlinien übernommen und im Rahmen der Konsensusprozesse eingebracht. Für Empfehlungen, die nicht adaptiert werden konnten oder neu generiert werden mussten, wurde eine entsprechende Recherche bzw. Evidenzbewertung nach

dem AWMF-Regelwerk (systematische Recherche, Selektion, Erstellung von Evidenztabelle(n)) festgelegt. Für diese neu zu entwerfenden Empfehlungen und Statements erfolgte die Formulierung der entsprechenden Schlüsselfragen nach dem sog. PICO-Schema. Im Anschluss daran wurde die systematische Recherche zunächst auf Basis aggregierter Evidenzquellen (Metaanalysen, Cochrane Reviews, systematische Reviews etc.), ggf. auch auf Einzelpublikationsbasis durchgeführt. Nach Ablauf der Recherche- und Selektionsprozesse fertigte die Methodengruppe entsprechende Evidenztabelle(n) an, die die Grundlage der Konsensusrunden darstellten, in denen über sämtliche Empfehlungen in einem interdisziplinär besetzten Expertengremium abgestimmt wurde.

Dieser komplexe Prozess sichert die Zusammenführung der aktuellsten und belastbaren Evidenz mit interdisziplinärem Expertenwissen. Im Umkehrschluss stellt sich die Frage, ob die Anwendung von Leitlinien, die die Grundlage der Zertifizierungssysteme bilden, entsprechende Über- und Untertherapien vermeiden hilft und ob die Evidenz, die der Leitlinie zugrunde liegt, in der Umsetzung innerhalb der Versorgungsroutine zu einer Steigerung der Behandlungsqualität führen kann.

Mittlerweile existieren aus der Versorgungsforschung zahlreiche Belege dafür, dass dies gegeben ist. So konnte in einem großen Kollektiv von über 12.000 Pati-

• Autor



Prof. Dr. Frederik Wenz
Universitätsklinikum
Freiburg, Freiburg

entinnen mit einem primären Mammakarzinom auch in Langzeitanalysen gezeigt werden, dass durch die Anwendung von leitlinienkonformen Therapien das Outcome (krankheitsfreies bzw. Gesamtüberleben) verbessert wird und insbesondere Untertherapien einen negativen Effekt haben. Untertherapien in mehreren einzelnen Therapiesäulen (Operation, Chemo-, Strahlen-, endokrine Therapie) potenzieren sich sogar hinsichtlich des Überlebens [2–4]. Auf der anderen Seite ließ sich nachweisen, dass die Zertifizierung von Brustzentren mit einer Erhöhung der Leitlinienkonformität an den jeweiligen Standorten verbunden ist, was eine Verbesserung der onkologischen Endpunkte mit sich bringt [5].

Die Definition und Anpassung von Qualitätsindikatoren basieren auf Empfehlungen der Leitlinie mit einem hohen Grad an belastbarer Evidenz („Soll-Empfehlungen“). Diese stellen auch die Grundlage entsprechender Kennzahlen für die Auditierung der Zentrumsstrukturen dar und werden daher weiterhin den Transfer der Leitlinien in die Zentren sichern, um einen möglichst hohen Anteil leitlinienkonformer Therapien zu erreichen.

Reduktion der operativen Aggressivität durch die Wächterlymphknotenbiopsie

Der Lymphknotenstatus ist der wichtigste Prognoseparameter beim Mammakarzinom. Über Jahrzehnte war die radikale Axilladisektion (ALND) ein Verfahren, das sowohl aus diagnostischer als auch aus (prophylaktisch) therapeutischer Indikation bei allen Mammakarzinompatientinnen eingesetzt wurde. Die ALND ist mit einer hohen Morbidität verbunden [6]. Vor 15 Jahren wurde sie durch die Wächterlymphknotenbiopsie („sentinel lymph node biopsy“, SLNB) ersetzt – ein Verfahren, bei dem der/die erstdrainierende/n Lymphknoten gezielt reseziert werden und der Lymphknotenstatus durch die Entfernung von 1 bis 2 Lymphknoten ermittelt werden kann. Durch die SLNB konnte die Schulter-Arm-Morbidität bei der Primärtherapie des Mammakarzinoms erheblich reduziert werden. Bis vor wenigen Jahren

wurde die ALND daher auf Patientinnen begrenzt, deren Sentinel-Lymphknoten einen Tumorbefall aufwies.

Die Z0011-Studie der American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) hinterfragte den Stellenwert der ALND auch bei klinisch okkultem Lymphknotenbefall [7]. In dieser 2011 publizierten Untersuchung profitierten Patientinnen mit einem T1/2-Tumor nicht von einer ALND, wenn sie 1 bis 2 befallene SLN aufwiesen und eine brusterhaltende Therapie mit Tangentialfeldbestrahlung der Brust erhielten. Wegen methodischer Mängel der Studie (unzureichende Rekrutierung, Überrepräsentation von Patientinnen mit geringem Risiko, fehlende Standardisierung der Bestrahlungsfelder) verzögerte sich die Umsetzung der Ergebnisse in die klinische Praxis. Trotz der fehlenden Daten aus konfirmierenden Studien setzt sich der Verzicht auf eine Axilladisektion bei geringem Lymphknotenbefall immer mehr in der klinischen Routine durch und wurde in den deutschen Leitlinien (S3-Leitlinie 2017 und Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, AGO, 2019) verankert.

Aufgrund des hohen Potenzials des neoadjuvanten Therapiekonzepts (neoadjuvante Chemotherapie, NACT) und der zunehmenden Bedeutung der histopathologischen Komplettremission (pCR) für mögliche postadjuvante Therapieoptionen ist das operative Vorgehen in der Axilla nach neoadjuvanter Chemotherapie ein wichtiges Thema in der aktuellen Diskussion. Bei Patientinnen, die prätherapeutisch einen unauffälligen Lymphknotenstatus aufweisen, konnte die GANEA-2-Studie zeigen, dass die Detektionsrate für den Sentinel-Lymphknoten gegenüber primär operierten Frauen nicht eingeschränkt ist [8]. Auch die axilläre Rezidivrate lag bei über 400 Frauen weit unter 1%, sodass die SLNB in diesem Kollektiv seit 2 Jahren als neues Standardverfahren nach der NACT anzusehen ist. Dadurch kann bei 20–40% der Frauen mit prätherapeutisch okkultem, aber histologisch positivem Lymphknotenstatus die ALND vermieden werden. Darüber hinaus ist die postneoadjuvante Bestimmung des Lymphknotenstatus eine Voraussetzung,

um die pCR als immer wichtiger werdenden Parameter für die Individualisierung der Therapieentscheidungen im Sinne einer Eskalierung oder Deeskalierung zu bestimmen.

Bei Patientinnen, die vor der NACT einen (gesichert) positiven Lymphknotenstatus aufweisen, sind die Erfolgsraten der SLNB eingeschränkt. In der SENTINA-Studie betrug die Detektionsrate lediglich 80% und die Falsch-negativ-Rate war mit 14,2% deutlich ungünstiger im Vergleich zu primär operierten Patientinnen [9]. Da 50% der Frauen mit gesichertem primären Lymphknotenbefall histologisch unauffällige Lymphknoten nach einer Chemotherapie aufweisen, führt eine systematische ALND bei vielen Patientinnen zu einer Übertherapie. Dennoch sind die Effekte der ungünstigeren Erfolgsraten der SLNB in diesem Kollektiv unklar, sodass bis heute nach wie vor bei vielen Frauen in diesem Kollektiv eine Axilladisektion durchgeführt wird. Um die Radikalität der operativen Maßnahmen in der Axilla zu reduzieren, wurde in den letzten Jahren ein neues Verfahren, die „targeted axillary dissection“ (TAD) eingeführt. Bei diesem Verfahren wird der prätherapeutisch befallene Lymphknoten mit einem Clip, einem radioaktiven Seed oder mit Kohlepartikeln markiert und nach der NACT gemeinsam mit dem Wächterlymphknoten entfernt. Mit diesem Verfahren konnte gemäß einer Arbeit von Caudle et al. [10] die Falsch-negativ-Rate auf 1,4% gesenkt werden. Obwohl bis heute keine vergleichbaren Daten zu SLNB, TAD und ALND in Bezug auf Rezidivraten verfügbar sind, hat die AGO das TAD-Verfahren 2019 als bevorzugte Intervention für Patientinnen eingestuft, bei denen der Lymphknotenstatus unter NACT von stanziobiotisch gesichert zu klinisch unauffällig konvertiert.

Risikoadaptierter Einsatz der Chemotherapie mithilfe von Gensignaturen

Das Mammakarzinom stellt bereits bei Erstdiagnose eine potenzielle Systemerkrankung dar. Der Einsatz von Medikamenten ist daher ein entscheidender Bestandteil der Therapie. Die Verwen-

derung von klassischen Prognosefaktoren wie Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren, Her2-Status und Proliferationsmarker, z. B. Ki-67, ermöglicht bei vielen Patienten eine klare Indikationsstellung für oder gegen eine (neo-)adjuvante Chemotherapie. Im Patientenkollektiv mit mittlerem Risiko (hormonrezeptorpositiv, Her2-negativ, G2, mittleres Ki-67 zwischen 10–40 %) sind die klassischen Prognosefaktoren jedoch oft nicht ausreichend, um das individuelle Risiko der einzelnen Patientin und damit die Indikation zur Chemotherapie sicher einschätzen zu können. In den letzten Jahren wurden verschiedene Multigensignaturen entwickelt, durch die sich zusätzliche Informationen über die individuelle Tumorbiologie und somit das Risiko der einzelnen Patientin bestimmen lassen. Im Rahmen dieser Tests werden Expressionsmuster verschiedener Gene bestimmt und somit ein Genaktivierungsprofil des Tumors erstellt. Die Ergebnisse dieser molekularbiologischen Analysen werden in Risikoscores dargestellt. Inzwischen stehen bereits mehrere Gensignaturen, z. B. Prosigna® (Nanostring Technologies, Seattle, WA, USA), Oncotype DX® (Oncotype Genomic Health Inc, Redwood City, CA, USA), MammaPrint® (MammaPrint Agendia Inc, Irvine, CA, USA), EndoPredict® (EndoPredict Sividon, Köln, Deutschland) etc., für den klinischen Einsatz zur Verfügung [11].

Zahlreiche retrospektive und auch einzelne prospektive erhobene Studien, wie die MINDACT-Studie zu MammaPrint® [12] sowie die Phase-III-PlanB-Studie der West German Study Group [13] und die TAILORx-Studie zu Oncotype DX® [14], haben den klinischen Einsatz der Multigensignaturen untersucht. Nach den Empfehlungen der AGO Kommission Mamma sind alle kommerziell erhältlichen Multigensignaturen in ihrer prognostischen Aussagekraft gleichwertig [15]. Auf dem Meeting der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 wurden die Ergebnisse der TAILORx-Studie, die die klinische Bedeutung des Oncotype DX® Breast-Recurrence-Score-Tests untersuchte, erstmalig präsentiert. Sie zeigten eindeutig, dass etwa 70 % des Patientin-

Forum 2019 · 34:341–345 <https://doi.org/10.1007/s12312-019-0637-y>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

F. Wenz · A. Wöckel · T. Kühn · J. Seitz · A. Schneeweiss

Leitlinienkonformität in Brustzentren zur Vermeidung von Unter- und Übertherapien

Zusammenfassung

Zur Vermeidung von Unter- oder Übertherapien beim Mammakarzinom haben maßgeblich die Leitlinienarbeit und das Zertifizierungssystem der Deutschen Krebsgesellschaft für Brustzentren beigetragen. Am Beispiel von aktuellen operativen, medikamentösen und radioonkologischen Therapieansätzen wird diskutiert, wie risikoadaptiert eine Reduktion der Therapieaggressivität und damit das Risiko für Nebenwirkungen für die Patientinnen erreicht werden konnte, ohne die inzwischen vielversprechenden

Therapieergebnisse zu kompromittieren. Der Kreislauf aus wissenschaftlicher Evidenz, Erstellung von Leitlinien, Erarbeitung von Qualitätsindikatoren und Generierung von Wissen aus der Versorgung konnte erfolgreich zum Wohle der Patientinnen geschlossen werden.

Schlüsselwörter

Brustkrebs · Leitlinien · Wächterlymphknoten · Genexpression · Bestrahlung

Guideline conformity in breast centers for avoidance of under- and overtreatment

Abstract

Evidence-based clinical guidelines (S3) and the German Cancer Society certification system for interdisciplinary breast cancer centers have contributed significantly to avoidance of under- or overtreatment of breast cancer. Using the example of current surgical, medical, and radio-oncologic treatment approaches, it is discussed how a risk-adapted reduction of treatment aggressiveness and thus the risk of side effects could be achieved for the patients

without compromising the meanwhile very promising therapeutic results. The cycle of scientific evidence, preparation of guidelines, elaboration of quality indicators, and generation of knowledge from clinical practice was successfully concluded for the benefit of the patients.

Keywords

Breast cancer · Practice guideline · Sentinel lymph node · Gene expression · Irradiation

nenkollektivs mit mittlerem Risiko eine Chemotherapie erspart werden kann, darunter allen Frauen über 50 Jahren mit Recurrence-Score-Ergebnissen von 0 bis 25 und allen Frauen bis 50 Jahren mit Werten von 0 bis 16. Anders formuliert definiert der Test die 30 % der Patientinnen, die durch die Applikation der prophylaktischen adjuvanten Chemotherapie einen substanziellen klinischen Nutzen aufweisen [14].

Inzwischen gibt es zuverlässige Daten, auch aus den Daten des US-Krebsregisters Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), die über den Beobachtungszeitraum von 5 Jahren hinausgehen und den Routineeinsatz der Multigensignaturen unterstützen.

Somit steht uns im klinischen Alltag seit 2018 ein wichtiger zusätzlicher

Baustein zur genaueren, personalisierten Risikoermittlung des frühen hormonrezeptorpositiven, Her2-negativen Mammakarzinom zur Verfügung, um Über- und Untertherapie der Patientinnen zu vermeiden und die Indikationsstellung zur Chemotherapie risikoadaptiert zu untermauern. Dieses Vorgehen hat bereits Einzug in die wichtigen Leitlinien bzw. Empfehlungen von St. Gallen, der European Society für Medical Oncology (ESMO), der ASCO, des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) und der AGO gefunden.

Reduktion der Radiotherapie durch neue Konzepte der Teilbrustbestrahlung

Etwa 30–40 % der Patientinnen erleiden innerhalb der ersten 10 Jahre nach einer brusterhaltenden Operation ein Lokalrezidiv in der behandelten Brust. Durch die strahlentherapeutische Behandlung der Brust über typischerweise 6 Wochen, neuerdings zunehmend über 3 Wochen, lässt sich die Rückfallrate deutlich senken, sodass heute Rezidivraten von maximal 5–8 % nach 10 Jahren beobachtet werden. Generell wird die Bestrahlung der Brust von den Patientinnen gut vertragen, jedoch können Nebenwirkungen wie Hautrötungen (Erythem), Verhärtungen der Brust (Fibrose) oder das Fatigue-Syndrom auftreten. Die meisten Rezidive finden sich im Bereich des ehemaligen Tumorbetts. Daher war es naheliegend, Strategien mit der Fragestellung zu entwickeln, ob sich die Therapie risikoadaptiert, z. B. bei älteren Patientinnen mit kleinem Mammakarzinom, reduzieren lässt und ob es beispielsweise möglich ist, mit einer verkürzten Bestrahlungsreihe und einem kleinen Bestrahlungsvolumen beschränkt auf die erweiterte Tumorregion die Aggressivität der Therapie und damit die Nebenwirkungsrate zu senken.

Dieses Konzept wird mit der akzelerierten Teilbrustbestrahlung verfolgt: Eine einzelne oder einige wenige hohe Bestrahlungsdosen werden fokussiert auf das Tumorbett unmittelbar noch während der Operation oder in den ersten Tagen nach der Wundheilung gegeben. Hierzu stehen die intraoperative Radiotherapie (IORT), die Multikatheter-Brachytherapie (Afterloading) oder die fokussierte perkutane Bestrahlung mit dem Linearbeschleuniger zur Verfügung. Mehrere multizentrische randomisierte Studien mit mehreren Tausend Patienten wurden inzwischen veröffentlicht und konnten klar nachweisen, dass bei älteren, postmenopausalen Patientinnen mit einem kleinen Tumor exzellente Lokalrezidivraten von weniger als 5 % nach 5 Jahren bei einer sehr guten Verträglichkeit erreicht wurden [16–20]. Die Abschätzungen zeigen, dass ca. 15–25 % der Patientinnen mit Brustkrebs für diese

Art der Therapie infrage kommen und keine mehrwöchige Bestrahlungsreihe mehr benötigen. Das Verfahren hat daher folgerichtig auch Eingang in die neue Version der S3-Leitlinie zur Behandlung des Mammakarzinoms gefunden.

Fazit

Nicht nur aufgrund seiner Häufigkeit hat das Mammakarzinom eine ganz besondere Bedeutung. Die leitlinienkonforme und qualitätsgesicherte Therapie in zertifizierten Brustzentren und damit die Vermeidung von Über- (und Unter-)Therapie hat entscheidende Auswirkungen auf die Prognose und die Belastungen für die Patientinnen. In den letzten Jahren konnten große Erfolge in der Erarbeitung evidenzbasierter Leitlinien und deren kontrollierte Umsetzung in den Brustzentren erreicht und damit messbar die Heilungschancen für die Patientinnen verbessert werden. Darüber hinaus ließ sich durch eine risikoadaptierte Reduktion der Aggressivität die Belastung für die Patientinnen minimieren, ohne die Therapieerfolge zu gefährden. Das Verfahren der SLNB hat in vielen klinischen Situationen, auch z. B. nach neoadjuvanter systemischer Therapie, die radikale Axilladissektion verdrängt und damit das Morbiditätsrisiko für die Patientinnen deutlich gesenkt. Gensignaturen können bei mittlerem Risiko Hinweise darauf geben, welche Patientinnen keine Chemotherapie benötigen, und somit Nebenwirkungen vermeiden helfen. Die verschiedenen Verfahren der Teilbrustbestrahlung finden zunehmend Eingang in die klinische Versorgung und können die Belastung für die Patientinnen minimieren.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Frederik Wenz
Universitätsklinikum Freiburg
Breisacher Str. 153, 79110 Freiburg,
Deutschland
Frederik.wenz@uniklinik-freiburg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Wenz weist auf folgende Beziehungen hin: Er erhielt Forschungsförderung, Vortragshonorare und Reisekostenunterstützung von Elekta

und Carl Zeiss Meditec. A. Wöckel, T. Kühn, J. Seitz und A. Schneeweiss geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2018) S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (AWMF Registernummer: 032-045OL). Zugegriffen: 10.6.2019
2. Wolters R, Wöckel A, Janni W, Novopashenny I, Ebner F, Kreienberg R, Wischnewsky M, Schwentner L (2013) Comparing the outcome between multicentric and multifocal breast cancer: What is the impact on survival, and is there a role for guideline-adherent adjuvant therapy? A retrospective multicenter cohort study of 8,935 patients. *Breast Cancer Res Treat* 142(3):579–590. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2772-y>
3. Schwentner L, Wöckel A, König J, Janni W, Ebner F, Blettner M, Kreienberg R, Van Ewijk R (2013) Adherence to treatment guidelines and survival in triple-negative breast cancer: A retrospective multi-center cohort study with 9,156 patients. *BMC Cancer* 13(487). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-487>
4. Wolters R, Wischhusen J, Stüber T, Weiss CR, Krockberger M, Bartmann C, Blettner M, Janni W, Kreienberg R, Schwentner L, Novopashenny I, Wischnewsky M, Wöckel A, Diessner J (2015) Guidelines are advantageous, though not essential for improved survival among breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 152(2):357–366
5. Kreienberg R, Wöckel A, Wischnewsky M (2018) Highly significant improvement in guideline adherence, relapse-free and overall survival in breast cancer patients when treated at certified breast cancer centres: An evaluation of 8323 patients. *Breast* 40:54–59. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.04.002>
6. Kühn T, Klaus W, Darsow M, Regele S, Flock F, Maiterth C, Dahlbender R, Wendt I, Kreienberg R (2000) Long-term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients—Clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors. *Breast Cancer Res Treat* 64(3):275–286
7. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al (2011) Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: A randomized clinical trial. *JAMA* 305:569–575
8. Classe JM, Loac C, Gimbergues P et al (2018) Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: The GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat*. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-5004-7>
9. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T et al (2013) Sentinel lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicenter cohort study. *Lancet Oncol* 14:609–618

10. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S et al (2016) Improved axillary evaluation following Neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: Implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol* 34:1072–1078
11. Sinn P et al (2013) Multigene assays for classification, prognosis, and prediction in breast cancer: A critical review on the background and clinical utility. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 73:932–940
12. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al (2016) 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 375:717–729. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602253>
13. Gluz O, Nitz UA, Christgen M et al (2016) West German study group phase III PlanB trial: First prospective outcome data for the 21-gene recurrence score assay and concordance of prognostic markers by central and local pathology assessment. *J Clin Oncol* 34:2341–2349. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.5383>
14. Sparano J et al (2018) Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 379:111–121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804710>
15. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. Aktuelle Empfehlungen AGO Kommission Mamma. <http://www.ago-online.de/de/infotehek-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/mamma/>. Zugegriffen: 10.6.2019
16. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, Titley J, Agrawal RK, Alhasso A, Bhattacharya IS, Brunt AM, Ciurlionis L, Chan C, Donovan EM, Emson MA, Harnett AN, Haviland JS, Hopwood P, Jefford ML, Kaggwa R, Sawyer EJ, Syndikus I, Tsang YM, Wheatley DA, Wilcox M, Yarnold JR, Bliss JM (2017) Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 390(10099):1048–1060. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31145-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31145-5)
17. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, Lyczek J, Guinot JL, Dunst J, Gutierrez Miguelez C, Slampa P, Allgäuer M, Lössl K, Polat B, Kovács G, Fishedick AR, Wendt TG, Fietkau R, Hindemith M, Resch A, Kulik A, Arribas L, Niehoff P, Guedea F, Schlamann A, Pötter R, Gall C, Malzer M, Uter W, Polgár C (2016) 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: A randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 387(10015):229–238. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00471-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00471-7)
18. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, Simontacchi G, Pallotta S, Saieva C, Paiar F, Scotti V, De Luca Cardillo C, Bastiani P, Orzalesi L, Casella D, Sanchez L, Nori J, Fambrini M, Bianchi S (2015) Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 51(4):451–463. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.12.013>
19. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, Flyger HL, Massarut S, Alvarado M, Saunders C, Eiermann W, Metaxas M, Sperk E, Sütterlin M, Brown D, Esserman L, Roncadin M, Thompson A, Dewar JA, Holtveg HM, Pigorsch S, Falzon M, Harris E, Matthews A, Brew-Graves C, Potykal, Corica T, Williams NR, Baum M (2014) Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 383(9917):602–613. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61950-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61950-9)
20. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, Luini A, Veronesi P, Galimberti V, Zurrada S, Leonardi MC, Lazzari R, Cattani F, Gentilini O, Intra M, Caldarella P, Ballardini B (2013) Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): A randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 14(13):1269–1277. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70497-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70497-2)