Leitliniensynopse für die Aktualisierung des DMP Brustkrebs

DOKUMENTATION DER ANHÖRUNG ZUM VORBERICHT



Projekt: V25-09 Version: 1.0 Stand: 22.09.2026

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Leitliniensynopse für die Aktualisierung des DMP Brustkrebs

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.10.2025

Interne Projektnummer

V25-09

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: info@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

Seite

Abkürzungsverzeichnis iii

1 Dokumentation der Anhörung 1

2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll 2

2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung 2

2.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen keine Vertreterin bzw. kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat 2

2.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung 2

2.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung 3

2.4.1 Begrüßung und Einleitung 3

2.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Individualisierte zielgerichtete Therapieansätze 4

2.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Digitale Unterstützungsmöglichkeiten in der Versorgung 10

2.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Unveröffentlichte Literatur 11

2.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes 16

Anhang A Dokumentation der Stellungnahmen 24

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

1 Dokumentation der Anhörung

Am 05.06.2026 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 28.05.2026 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 03.07.2026 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 5 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind in Anhang A abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 29.07.2026 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung befindet sich in Kapitel 2.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten wesentlichen Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentare“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Couybes-Tilz, Nikolas	AstraZeneca GmbH
Flöhrmann, Iris	VDD
Hell, Susanne	AstraZeneca GmbH
Höfer, Eva	IQWiG
Hölzel, Dieter	IBE-LMU
Kaiser, Thomas	IQWiG (Moderation)
Karsten, Maria	Privat
Klemann, Rainer	Protokollant (Sitzungsprotokollarischer Dienst des Landtags NRW)
Mansmann, Ulrich	IBE-LMU
Mischke, Claudia	IQWiG
Schlesinger-Raab, Anne	IBE-LMU
Steiner, Corinna	IQWiG
Willberger, Natalia	IQWiG
Wünst, Nina	IQWiG

2.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen keine Vertreterin bzw. kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat

In der folgenden Tabelle werden Stellungnahmen genannt, zu denen trotz Einladung kein Stellungnehmender oder Vertreter zur wissenschaftlichen Erörterung erschienen ist.

Organisation / Institution / Firma / Privatperson
Novartis Pharma GmbH, Medical Affairs Solid

2.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Individualisierte zielgerichtete Therapieansätze
TOP 2	Digitale Unterstützungsmöglichkeiten in der Versorgung
TOP 3	Unveröffentlichte Literatur
TOP 4	Verschiedenes

2.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 29.07.2026, 14:33 bis 15:34 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Siegburger Str. 237, 50679 Köln

Moderation: Thomas Kaiser

2.4.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Thomas Kaiser: Meine sehr verehrten Damen und Herren – und alle dazwischen, wie Herr Böhmermann immer sagt; ich weiß nicht, ob das heute zutrifft –, es ist schön, dass Sie alle dabei sind zur Erörterung unseres Vorberichts „Leitliniensynopse für die Aktualisierung des DMP Brustkrebs“. Thomas Kaiser ist mein Name; ich leite das IQWiG. Um mich herum sitzt das für den Vorbericht zuständige Projektteam und wird sich dann auch jeweils zu den einzelnen Tagesordnungspunkten melden; die Tagesordnung ist Ihnen ja letzte Woche zugegangen.

Erst mal noch mal vielen Dank dafür, dass Sie sich für den Vorbericht und damit auch für den gesamten Bericht und das Thema interessiert haben und Ihre Stellungnahme abgegeben haben. Heute erörtern wir Ihre Stellungnahmen zum Vorbericht bzw. – das ist schon mal ein wichtiger Punkt – erörtern wir Fragen, die uns bei Ihren Stellungnahmen unklar geblieben sind oder zu denen wir gerne noch eine weitere Diskussion haben möchten, auch mit Blick auf die Umsetzung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss.

Wichtig ist also für Sie auch: Sie müssen Ihre Stellungnahmen nicht wiederholen. Die schriftliche Stellungnahme liegt uns ja vor. Wir haben uns die verschiedenen Argumente, die Sie dargelegt haben, angeschaut und werden sie uns auch im Nachgang anschauen.

Ebenfalls nicht Gegenstand ist heute, zu beschließen, was oder was nicht wir aus den Stellungnahmen in unseren Bericht aufnehmen, sondern heute geht es darum, dass wir unsere Fragen aus Ihren Stellungnahmen miteinander diskutieren. Wir werden dann im Nachgang unseren Vorbericht Richtung Abschlussbericht überarbeiten.

Sie haben mit Ihrer Stellungnahme gleichzeitig die Zustimmung zur Veröffentlichung eines Wortprotokolls mit namentlicher Benennung Ihrer Person, aber auch Zuordnung Ihrer Beiträge abgegeben. Sollten Sie dem jetzt nicht mehr zustimmen, dann müssten Sie diese virtuelle Sitzung verlassen. Wir gehen aber davon aus, dass es nach wie vor der Fall ist, dass Sie dem zustimmen.

Noch kurz zum Ablauf: Wie melden Sie sich? Sie sind ja alle an unterschiedlichen Orten und nutzen das Webex-Programm. Wir haben ja alle schon seit mehreren Jahren verschiedene

Erfahrungen mit virtueller Technologie. Deswegen gehen wir davon aus, dass das auch hier gut klappt. Sie haben unten in der Leiste die „Hand heben“-Funktion. Benutzen Sie bitte auch diese Funktion, wenn Sie sich melden. Wir betrachten nicht die einzelnen Videos; die physische Handhebung ist also nicht geeignet. Auch damit wir die Reihenfolge gut einhalten können, nutzen Sie bitte die „Hand heben“-Funktion von Webex.

Wir erstellen, wie gesagt, ein Wortprotokoll. Deswegen ist es wichtig, dass Sie immer bei Ihrem Beitrag, auch bei Ihrem zweiten und dritten Beitrag, jeweils zu Beginn Ihren Namen sagen, damit der Wortprotokollant später aus der Aufnahme Ihren Beitrag auch eindeutig Ihnen zuordnen kann.

Noch eine Bitte: Stellen Sie bitte Ihre Mikrofone aus, wenn Sie nicht sprechen – teilweise ist es noch an; Herr Hölzel, bitte stellen Sie Ihr Mikrofon noch aus –, und dann natürlich gerne wieder an, wenn Sie dann Ihren Beitrag haben; dann müssen wir Sie auch und wollen Sie auch hören. – So weit, so gut.

Die ganze Erörterung ist auf etwa eine Stunde angesetzt. Wir denken, dass es ausreichend ist, großzügig für die Themen, die wir mit Ihnen diskutieren wollen. Wir haben am Ende auch noch eine Möglichkeit unter „Verschiedenes“, dass Sie vielleicht noch mal auf spezielle Dinge hinweisen können.

Ansonsten werden wir jetzt auch in die Tagesordnung einsteigen und mit dem ersten Tagesordnungspunkt beginnen, sofern Sie – diese Gelegenheit möchte ich Ihnen geben – keine Fragen mehr zum Ablauf haben. – Das scheint nicht der Fall zu sein.

2.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Individualisierte zielgerichtete Therapieansätze

Moderator Thomas Kaiser: Dann kommen wir gerne zu unserer Darlegung dessen, was wir denn zum ersten TOP „Individualisierte zielgerichtete Therapieansätze“ diskutieren wollen. Bitte sehr.

Corinna Steiner: Ich bin Corinna Steiner vom IQWiG. Vielen Dank auch von meiner Seite für Ihre Stellungnahmen – und schön, dass Sie alle da sind.

Wir haben tatsächlich in zwei Stellungnahmen den Hinweis bekommen, dass die zielgerichteten Therapien, wozu es auch neue Biomarker gibt, in unserem Bericht bisher nicht so wirklich abgedeckt sind.

Da ist der erste Punkt, dass es tatsächlich sehr schwierig ist. Wir decken in unseren Leitliniensynopsen nur Empfehlungen ab, die auch mit hohem Empfehlungsgrad in den Leitlinien gegeben werden. Das ist halt bei vielen neueren Therapieansätzen noch nicht der Fall. Vor allem in Bezug auf das metastasierte Mammakarzinom ist es auch bisher sehr offen

gehalten in der DMP-Anforderungen-Richtlinie. Da steht nur, dass man sich nach den individuellen Gegebenheiten der Patientin richten soll.

Demnach hat sich jetzt auch für uns so ein bisschen die Frage gestellt: Wie könnte man denn Ihrer Meinung nach so ein dynamisches Feld auch richtig in einer Richtlinie abdecken?

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank für die Einführung. – Wir sehen natürlich den inhaltlichen Punkt, sehen aber auch die Frage: Wie aktuell sind Leitlinien? Unsere Aufgabe ist jetzt nicht eine Einzelstudienrecherche, sondern eine Evidenzsynopse, die dann ein Teil der weiteren Beschäftigung des G BA ist. Es geht natürlich auch um die Frage – bei sehr dynamischen Gebieten –: Wie kann man das in einer doch eher statischen und in Mehrjahresturnus zu überarbeitenden DMP-Richtlinie bearbeiten?

Da einfach die Frage: Was sind da Ihre Ideen, Gedanken, die gegebenenfalls auch dem G BA weiterhelfen? Wer möchte? – Das wundert mich ein wenig, weil es zwei Stellungnahmen … Da ist doch die erste Meldung. Frau Hell.

Susanne Hell: Genau, wir hatten es in unserer Stellungnahme …

Moderator Thomas Kaiser: Immer den Namen nennen, bitte.

Susanne Hell: Entschuldigung. Das habe ich schon wieder vergessen. Susanne Hell, Firma AstraZeneca. – Ich glaube, es hat Sie nicht überrascht, dass wir es in unserer Stellungnahme erwähnt haben, weil wir eine Reihe von Medikamenten zur zielgerichteten Therapie im Angebot haben, die auch in den Leitlinien erwähnt werden, aber eben aufgrund des dynamischen Feldes zum Beispiel in der S3-Leitlinie, die ja nur, ich sage mal, alle drei bis fünf Jahre tatsächlich aktualisiert wird, nicht vorhanden sind. Wir hatten ja einen Vorschlag gemacht in unserer Stellungnahme hinsichtlich Empfehlungsgrad A, Empfehlungsgrad B. Es wäre eine Option, Empfehlungsgrad B mit aufzunehmen, wenn man zum Beispiel mitberücksichtigt, dass andere Leitlinien, die für die Therapierealität wichtig sind, zu einem anderen Ergebnis kommen, also irgendwie so ein Abgleich über die verschiedenen Leitlinien.

Die andere Sache ist – und da können Sie wahrscheinlich wenig tun –: Es gibt ja Leitlinien oder Empfehlungen, die aktueller sind, wie zum Beispiel die ESMO-Leitlinie, die aber in Ihrem Vorbericht, so wie ich das verstehe, nicht ausgewählt wurde, wahrscheinlich aufgrund der methodischen Gegebenheiten, und natürlich die AGO-Empfehlungen, die ja entsprechend, schätze ich mal oder weiß ich, aufgrund der methodischen Gegebenheiten nicht ausgewählt worden sind. Aber das sind Beispiele für Leitlinienempfehlungen, die ja ganz erheblich im aktuellen Therapiealltag berücksichtigt werden und die ganz erheblich die Therapieauswahl in der klinischen Routine steuern.

Die Frage ist also – und die werden auch tatsächlich aktuell gehalten; die werden jährlich aktuell gehalten, und die werden auch in Modulen aktuell gehalten –: Inwiefern kann doch eine Referenz auf solche aktuell gehaltenen Leitlinien erfolgen?

Moderator Thomas Kaiser: Gerne die Rückmeldung dazu.

Corinna Steiner: Ja, mir ist das bekannt. Sie haben ja auch in Ihrer Stellungnahme angemerkt, dass wir die zwei Leitlinien, die Sie gerade beispielsweise genannt haben, nicht eingeschlossen haben. Da ist tatsächlich so ein bisschen das Problem, dass sie nicht systematisch recherchiert haben. Die systematische Literaturrecherche ist halt für uns sehr, sehr essenziell, weil man da dann auch besser abbilden kann, welche Therapien wirklich, ja auch in mehreren Studien, eine Wirksamkeit gezeigt haben. Wenn man selektiv nur die Studien auswählt, die jetzt gerade eine Wirksamkeit nachweisen, ist das ein bisschen schwierig.

Eigentlich würden wir die ESMO-Leitlinie auch gerne einschließen, wenn sie systematisch recherchieren würden. Ich weiß nicht, ob Sie irgendwie Einfluss darauf haben. Aber mit einer systematischen Recherche wäre das Ganze einfacher für uns.

Moderator Thomas Kaiser: Wenn ich da kurz noch ergänzen darf: Das ist ja auch kein spezifisches Thema für diesen DMP-Report. Sie können sich sicherlich daran erinnern – oder ich gehe davon aus, dass Sie sich daran erinnern können, wenn Sie sich grundsätzlich mit dem Feld der Leitliniensynopsen für Disease-Management-Programme ja beschäftigt haben –, dass wir zum Beispiel auch die europäischen kardiologischen Leitlinien ja durchaus – und auch aus einer Eigendarstellung der Leitlinienersteller – an der Stelle kritisch sehen, weil dem eben nicht eine systematische Recherche zugrunde liegt. Der Gegenstand auch der Gesetzgebung ist ja, dass das DMP auf Basis evidenzbasierter Leitlinien gemacht werden soll und nicht auf Empfehlungen von Fachgesellschaften, denen keine nachweisbare Evidenzbasierung zugrunde liegt. Hier müssen sich die Fachgesellschaften, auch die ESMO potenziell, oder die Organisationen entwickeln, wenn diese Empfehlungen Berücksichtigung finden sollen. – Möchten Sie dazu noch mal kommentieren, Frau Hell?

Susanne Hell: Vielleicht ganz kurz. Ich kenne die Argumente. Nichtsdestotrotz ist es ja so, dass tatsächlich in der klinischen Realität insbesondere diese beiden eine erhebliche Rolle spielen, was die Therapieauswahl betrifft. Die liegen ja zum Teil laminiert in den Schubladen der behandelnden Ärzte. Es ist also durchaus eine Größe, die den Therapiealltag sehr erheblich bestimmt, und man lässt es natürlich aufgrund der methodischen Gegebenheiten komplett außen vor.

Moderator Thomas Kaiser: Ich habe jetzt Frau Moder. Vorher noch ein kurzer Kommentar: Da bleibt es natürlich zu hoffen, dass durch die Laminierung in den Schubladen und die

Verwendung dann auch gute Therapie gewährleistet ist, wenn das nicht nachweislich evidenzbasiert ist. – Frau Moder.

Maxie Moder: Maxie Moder, AstraZeneca. – Ich hatte Ihre Frage so ein bisschen zweigeteilt verstanden, dass es also auch darum geht: Wie kann man eigentlich mit der schnell fortschreitenden Entwicklung in der Versorgung Schritt halten in so einem DMP? Und da wäre schon meine Frage: Mal angenommen – jetzt nur mal als Gedankenspiel –, die S3-Leitlinie würde jährlich aktualisiert. Wäre denn das IQWiG oder der G BA in der Lage, das auch in einem DMP dann in der Form umzusetzen?

Moderator Thomas Kaiser: Also, wenn ich …

Maxie Moder: Denn ansonsten – vielleicht im Anschluss – braucht man ja eine gute Form, wie das DMP und die Leitlinie so miteinander verknüpft werden, dass man sagt: Bis dahin geht das DMP, und ab da erwarten wir sowieso, dass ihr quasi in die Leitlinien reinschaut. – Da hatten Sie ja auch noch in der Diskussion Punkte mitgegeben im Vorbericht dazu – siehe auch das Thema „Einzelwirkstoffe, Wirkstoffklassen“ –, die in diese Richtung gingen.

Moderator Thomas Kaiser: Wir können das natürlich nur für das IQWiG beantworten. Der G BA muss das theoretisch für sich selber beantworten. Wir haben sicherlich eine Sichtweise darauf. Es gibt auch eine Rahmengesetzgebung, die natürlich bedingte Anforderungen an die Überarbeitung stellt, und die Ärztinnen und Ärzte werden sicherlich auch wahnsinnig, wenn sie jedes Jahr eine neue Richtlinienanforderung mit möglicherweise anderen Dokumentationen bekommen. Aber gerne zu unserer Perspektive.

Corinna Steiner: Ich habe mich gerade gefragt … Auf eine gewisse Art und Weise wird in der DMP-Anforderungen-Richtlinie schon so ein bisschen nicht direkt auf eine Leitlinie verwiesen, sondern es wird ja gesagt: Man soll sich nach den individuellen Gegebenheiten der Patientin irgendwie richten, wenn man neue Therapien auswählen soll. – Ich hätte das jetzt tatsächlich so verstanden, dass ich dafür dann sowieso in eine Leitlinie schauen muss, um mir zu überlegen: Okay, was sind denn die Gegebenheiten, die meine Patientin hat, und was ist da aktuell in den Leitlinien die beste Behandlungsmethode?

Was ich mich jetzt noch so ein bisschen gefragt habe, ist, ob es vielleicht hilfreich wäre, dass man tatsächlich schreibt: Man soll sich an den individuellen Gegebenheiten der Patientin orientieren und dann auf internationale Leitlinien zurückgreifen. – Vielleicht wäre das dann ein bisschen klarer.

Maxie Moder: Darf ich dazu noch kurz?

Moderator Thomas Kaiser: Unbedingt.

Maxie Moder: Das ist ja, glaube ich, so ein bisschen der Grenzgang. Wir haben mit Ärzten auch viel zu den DMPs gesprochen. Wir haben tatsächlich da, glaube ich, die Gruppe der Ärzte, die sagt, sie hätten da gern quasi ein Kochrezept drin, also eine Vereinfachung: Wie muss ich es denn eigentlich machen? – Dann ist natürlich die Frage: Wie weit muss man die an die Hand nehmen, und ab wo verweist man auf die Leitlinien? Was ist dann noch Zweck und Daseinsberechtigung auch des DMPs? Auch im Hinblick darauf, dass ja die Zielstellung wäre, tatsächlich einen Unterschied in der Versorgungsqualität zu machen, finde ich es deswegen tatsächlich nicht trivial. Ich finde, gerade in der Onkologie/Hämatologie, wo man so schnelle Fortschritte sieht, sieht man eben, wie das DMP hier auch extrem an seine Grenzen stößt.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank für Ihre Einschätzung dazu. – Frau Karsten.

Maria Karsten: Guten Tag! Maria Karsten aus der Charité. Ich bin von der Klinikerseite. – Die Diskussion, die jetzt geführt worden ist, führen wir bei uns in der Klinik und auch von wissenschaftlicher Seite her schon lange, weil wir zumindest von Klinikerseite her der Meinung sind, dass wir aufgrund der hohen Änderungen oder der schnellen Änderungen in der Onkologie eigentlich ein digitales DMP brauchen, weil alles andere immer dem nachhinken wird. Das Problem ist aber: Wenn man es jetzt nur rein auf die Leitlinie Mammakarzinom bezieht, dann würde man zum Ersten es nicht abbilden, und zum Zweiten müsste die Leitlinie Mammakarzinom in irgendeiner Weise maschinenlesbar sein. Dafür müssten konkrete, klare Entscheidungen mit „Ja“, „Nein“ in der Leitlinie zu finden sein, die nicht gegeben sind. Wir haben das mal modellhaft versucht. Man kann das daraus nicht ableiten.

Ich stimme aber den Vorrednerinnen vollkommen zu, dass wir uns eigentlich entweder an einem anderen Standard oder an einem internationaleren Standard orientieren müssen.

Ja, das wäre unser Punkt, auch wenn das jetzt hier nicht die zentrale Frage war, ob wir das nicht auch in eine digitale Form überführen sollten.

Moderator Thomas Kaiser: Gut. Vielen Dank auch für die Einschätzung. – Herr Mansmann.

Ulrich Mansmann: Eine vielleicht etwas dilettantische Frage: Welche Rolle spielen dabei die Tumorboards? Die sind doch in dem DMP klar mit ihren Aufgaben festgeschrieben. Letztendlich müsste da auch ausreichend Kompetenz vorhanden sein, um für neue Produkte eine Stimmigkeit mit dem Patienten und seiner Krankheitsgeschichte herzustellen. Wenn es also diese zeitlichen Lücken gibt, müsste doch eigentlich in solchen Gremien die entsprechende Kompetenz für Entscheidungen vorhanden sein.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank für den Hinweis. Ich meine, das ist ja genau die Frage: Wie gewährleistet man in einer Regelung wie einer Richtlinie für ein Disease-Management-Programm, die nicht tagesaktuell sein kann – ich benutze gerade ganz bewusst das Wort „tagesaktuell“ –, durch übergeordnete Regelungen, wie zum Beispiel zum Stellenwert des

Tumorboards, dass trotzdem die Therapie dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse folgen kann? Deswegen war das ja auch unsere Frage. Wenn hier ein Anspruch an ein DMP formuliert wird, sehr detailliert in einzelne Therapieentscheidungsbeschreibungen, die ganz aktuell und auch ganz dynamisch sind, zu gehen, hat das ja Konsequenzen. Das kann man zwar einmal machen. Aber das ist gerade in einem dynamischen Therapiegebiet ja auch schnell wieder veraltet. Und dann erweckt man mit der Detaillierung den Anspruch, dass das das Aktuelle ist, während man ja in einer anderen Herangehensweise, nämlich wenn man sich dessen bewusst ist, dass man gar nicht so tagesaktuell sein kann, und eher übergeordnet die Rolle eines Tumorboards beschreibt, damit diese Aktualität und die richtige Therapie und die angemessene Therapie eben durch das Verfahren im DMP gewährleistet, aber nicht durch eine Einzeltherapiebeschreibung in der Richtlinie selber. Das ist genau das Spannungsfeld, in dem wir uns bewegen.

Natürlich kann man sich theoretisch auch vorstellen, dass Richtlinien noch mal ganz anders gemacht werden, dass es also nicht nur Living Guidelines, sondern Living Gesetze oder Living Richtlinien gibt. Das ist aber eine andere Fragestellung, also: Wohin würde sich eigentlich etwas bewegen?

Danke noch mal für den Hinweis auch auf das Tumorboard, das als ein Kernelement dann für die Gewährleistung dieser Berücksichtigung aktueller Evidenz notwendig ist und auch gesetzt ist. – Frau Moder, Sie haben sich noch mal gemeldet.

Maxie Moder: Vielleicht noch mal zu dem Ziel eines DMPs und auch zu: Wer sind die Nutzer? Wir hatten ja gerade schon den Vorschlag, das Ganze digital zu machen. Ein interessantes Projekt wäre auf jeden Fall, DMPs nutzerzentriert zu entwickeln und zu sagen: Okay, was brauchen eigentlich die Ärzte, und wie kommen wir dahin, mit dem Anspruch auf Aktualität versus, dass die Prozesse jetzt gerade auch tatsächlich sehr lange brauchen? – Das doch mal als einen Versuch mitzunehmen, fände ich super; denn ich finde es schade, wenn so viel Energie in was fließt, wo dann an jeder Ecke gesagt wird: Ach, diese DMPs; die machen wir mit, aber eigentlich haben sie keine Relevanz für unsere Versorgung.

Moderator Thomas Kaiser: Sie erlauben mir sicherlich, dass ich diesen Abgesang auf die DMPs kommentieren muss. In dem Beschlussgremium des G BA sitzen Ärztinnen und Ärzte. Es würde mich sehr wundern, wenn das die allgemeine Haltung wäre und es trotzdem verabschiedet wird. Vielleicht ist das Ihre persönliche Sichtweise. Aber nichtsdestotrotz wird der G BA ja das Wortprotokoll lesen und sich dann Gedanken machen, was er daraus macht. Vielen Dank trotzdem.

Maxie Moder: Danke für die Klarstellung. Das sind, wie gesagt, wahrscheinlich sehr unterschiedliche Meinungen, die man da hört. Aber ich glaube, wir alle sitzen ja hier, weil wir das Ganze gern besser machen wollen.

Moderator Thomas Kaiser: Vollkommen richtig, genau. Das, denke ich, ist unser gemeinsames Ziel. – Ihre Hand ist noch oben, Frau Moder. Nehmen Sie sie noch runter? – Vielen Dank.

Gibt es erst mal noch weitere Anmerkungen oder auch von unserer Seite noch weiteren Klärungsbedarf zu dem TOP, oder ist das dann so weit geklärt? – Genau. So habe ich da auch das Gefühl gehabt. Vielen Dank auch noch mal für die Beiträge dazu.

Dann kommen wir zum zweiten TOP.

2.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Digitale Unterstützungsmöglichkeiten in der Versorgung

Corinna Steiner: Wir hatten jetzt gerade auch schon das Thema der Digitalisierung angesprochen. In der Stellungnahme von Frau Karsten hat sie das Innovationsfondsprojekt vorgestellt, in dem eine App-basierte Version getestet wurde, bei dem Patient-Reported Outcomes direkt vom Patienten in eine App eingegeben wurden, um dann den Gesundheitszustand des Patienten zeitnah zu erfassen. Dabei wird dann auch alarmbasiert der Versorger informiert: Vorsicht, dem Patienten geht es gerade schlechter; da muss eine Intervention erfolgen, irgendwie eingegriffen werden. – Das klang für mich eigentlich sehr spannend. Wir gehen auch davon aus, dass die AG des G BA, während sie sich mit dem DMP Brustkrebs auseinandersetzt, parallel auch in das Projekt reinschauen wird und auch in die Ergebnisse.

Wir haben uns jetzt gefragt, weil es bei uns ja immer um die Empfehlungen in den Leitlinien geht: Haben Sie da schon gewisse Schritte geplant, damit dann auch zum Beispiel so eine App irgendwie in den Empfehlungen der Leitlinien abgebildet werden kann?

Moderator Thomas Kaiser: Ganz konkrete Frage. Frau Karsten.

Maria Karsten: Es ist so, dass das in der Tat zum einen in der AGO-Leitlinie schon mit einem Plus versehen ist. Es ist jetzt noch immer … Die Vollpublikation wird in zwei Wochen erscheinen, auch in einem hochrangigen onkologischen Journal. Damit ist auch das da, sodass es bei der Überarbeitung der Leitlinie dann mit in die Leitlinie einfließen kann.

Parallel dazu liegt ja mittlerweile der Bescheid des G BAs vor, der eine Übernahme in die Regelversorgung empfiehlt. Aufgrund der Daten, die vorhanden sind, werden wir das erst mal über einen Selektivvertrag im Open-House-Verfahren in die Routineversorgung zu integrieren versuchen, bis die entsprechende gesetzliche Regelung getroffen ist.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. – Eine Nachfrage von meiner Seite dazu: Die übergeordnete Frage ist ja, wann eine systematische Auseinandersetzung mit möglichen verschiedenen Apps … Es geht ja nicht nur um diese eine App, sondern es können ja auch konkurrierende Apps sein, die sich unterscheiden können, auch bezüglich der Zielsetzung,

aber selbst bei gleicher Zielsetzung auch im Erfolg. Was ist denn da geplant, und was ist denn da der Stand bei den Leitlinien? Denn uns geht es jetzt nicht primär nur darum, ob diese eine App in der Leitlinie abgebildet ist, sondern darum, wie dieser Sachverhalt der Apps systematisch evidenzbasiert im Detail aufbereitet wird.

Maria Karsten: Ich sitze leider nicht in der Leitlinienkommission; deswegen kann ich dazu nichts sagen. Ich bin aber im Austausch mit Herrn Wöckel, und ich denke, dass, wenn mehr Evidenz vorliegt, also wenn für diese verschiedenen Apps und Tools, die es dazu gibt, entsprechend auch in der Fachliteratur ihre Daten vorliegen, dann auch diskutiert werden wird vor dem Hintergrund: Was bringt was bei wem? Es müssen ja jetzt auch im Rahmen der DiGA-Nutzer-Beurteilung dort Daten geliefert werden. Ich denke, dass das dann sicher in die Überarbeitung mit eingehen wird.

Moderator Thomas Kaiser: Wunderbar. Vielen Dank auch für den Hinweis, dass also vom Prinzip – so haben wir das jetzt verstanden – das Thema da ist und wir jetzt einfach mal gucken müssen, wann das dann auch abgebildet wird.

Haben wir weitere Fragen zu dem Thema? Oder ist das so weit klar? – Okay, wunderbar. Gibt es aus dem … Herr Mansmann, Sie haben sich noch mal dazu gemeldet.

Ulrich Mansmann: Nur ganz kurz eine Frage. Es gibt ja mehrere Apps in diese Richtung. Ich weiß, dass die Krebshilfe da eine bestimmte favorisiert, die in Zusammenarbeit mit Frau Harbeck in München entwickelt wurde. Das war eigentlich meine Frage, inwieweit da ein weites Spektrum von Apps mal geprüft und letztendlich dann berücksichtigt werden soll. Aber Sie haben es ja zum Teil schon beantwortet.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank auch für diese Ergänzung, dass Ihnen zum Beispiel bestimmte Apps also auch bekannt sind. Ich glaube, dass wichtig ist, dass man nicht ein einzelnes Projekt oder ein einzelnes Projektergebnis dann aufnimmt; es kann ja durch ein einzelnes Projektergebnis eine Aufmerksamkeit entstehen. Diesem Thema sollte man sich jetzt noch mal aktualisiert widmen, aber dann eben systematisch, und schauen, was insgesamt da ist. Genau. – Gut. Dann vielen Dank auch für die Beiträge.

Dann sind wir schon beim TOP 3.

2.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Unveröffentlichte Literatur

Corinna Steiner: Das ist eigentlich ein relativ kurzer TOP, der sich an die Vertreter der LMU-Medizin richtet. Sie haben uns ja ein Review mit eingereicht und haben auch in Ihrer Stellungnahme erwähnt, dass Sie es bisher noch nicht veröffentlicht haben. Wir haben ja auch schon in unserem Formular zu den Stellungnahmen darauf hingewiesen, dass alle

unveröffentlichten Dokumente spätestens zum Zeitpunkt der Veröffentlichung unseres Berichts mitveröffentlicht werden in dem Bezug auf die Anhörung oder die Stellungnahmen.

Unsere Frage ist, ob sich da jetzt bereits was geändert hat. Können Sie schon ungefähr abschätzen, wann Sie das Review veröffentlichen?

Moderator Thomas Kaiser: Genau, das ist einfach die Frage. Uns ist es natürlich lieber, das Review ist veröffentlicht, und wir geben nur einen Link in unser Dokument. Ansonsten ist die Alternative potenziell, dass wir das Dokument tatsächlich, wie es eingereicht wurde, veröffentlichen. Das ist Gegenstand der Stellungnahmen-Berücksichtigung. – Gerne Ihre Rückmeldung dazu.

Ulrich Mansmann: Herr Hölzel, Sie sind noch stummgeschaltet.

Moderator Thomas Kaiser: Sie haben sich auch nicht gemeldet. Aber ich sehe, Sie wollen. Dann Herr Hölzel.

Dieter Hölzel: Ja, okay. Bin ich jetzt verständlich?

Moderator Thomas Kaiser: Ja, wunderbar. Vielen Dank.

Dieter Hölzel: Herr Kaiser, das Problem mit dieser Publikation ist: Wir haben einen Teil der Aussagen, die wir auch gern im DMP umgesetzt haben möchten, ja bereits veröffentlicht, und unser Zögern geht ja dahin, dass wir versuchen, gestandene Kliniker für diese Publikation zu gewinnen. Zum Beispiel diese drei Vorschläge, die wir gemacht haben – Hormonersatztherapie, dann die Verkürzung der erweiterten adjuvanten Therapie oder das Delay, das in Deutschland sehr kritisch ist –, sind Punkte, zu denen man kaum einen Kliniker bekommt, der dies mitträgt. Das versuchen wir weiterhin.

Daraus resultiert jetzt die Frage an Sie, Herr Kaiser: Wie stehen Sie denn zu diesen drei Punkten, zum Beispiel, dass nicht nur aufgrund der Literaturrecherche, sondern aufgrund der Logik zum Beispiel eine zehn Jahre erweiterte adjuvante Therapie eine gigantische Übertherapie ist und unbedingt verkürzt werden sollte? Wie ist da die Position? Und es ist schwierig, Kliniker dazu zu gewinnen. Die sagen: Wir haben doch hier randomisierte Studien. Was wollt ihr denn? – Deswegen die Frage – wir haben jetzt diesen Punkt noch nicht besprochen – am Beispiel der erweiterten adjuvanten Therapie: Was bedeutet unsere Argumentation, die wir dann noch ausführlicher in diesem noch nicht veröffentlichten Manuskript dargelegt haben und die ich zum Teil vor einem Jahr auch bei Ihnen vorgetragen habe, für Sie? Welche Position beziehen Sie in diesem Punkt?

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank auch für diese direkte Frage. Ich gehe davon aus, dass Sie das mit „Welche Position beziehen Sie?“ nicht auf mich persönlich bezogen haben, sondern meinen: „Wie steht das IQWiG dazu?“ So würde ich das jetzt interpretieren.

Da muss ich, glaube ich, noch mal ein bisschen ausholen und kurz darstellen, was der Gegenstand dieses Auftrags ist. Ich komme trotzdem gleich aber noch mal zu der Frage der Position.

Der Gegenstand des Auftrags ist nicht, dass wir einzelne Evidenzbewertungen machen, sondern, dass wir zusammenstellen, was in evidenzbasierten Leitlinien zu bestimmten Themen steht und was möglicherweise auch anders steht, als das in der letzten Version der DMP-Richtlinie steht. Das kann man, sage ich mal, zu kurz finden, oder das kann man eben zielgerichtet finden. Das ist ja nur ein erster Schritt, um den G BA bei seiner Richtlinienentscheidung zu unterstützen.

Der G BA hat – und jetzt komme ich, ohne eine Position zu sagen, aber trotzdem zu dem Gegenstand, wie man sich diesem Thema, das Sie aufgemacht haben, auch tatsächlich gezielt widmen kann – die Möglichkeit und hat bisher einmal davon Gebrauch gemacht, nämlich beim DMP Herzinsuffizienz, dass er für Fragestellungen, die so in den Leitlinien nicht abgebildet sind oder die kontrovers in Leitlinien abgebildet sind, zu denen er aber aus Sicht des G BA eine detailliertere Betrachtung jenseits dessen, was in Leitlinien steht, haben möchte, also tatsächlich eine konkrete Bewertung der Situation, das IQWiG beauftragen kann.

Das heißt, das wäre dann tatsächlich ein zusätzlicher Auftrag, genau zu dieser Fragestellung, die Sie in dieser Publikation aufgemacht haben, eine Auswertung und eine Einschätzung und Empfehlung des IQWiG zu machen. Das ist jetzt nicht Gegenstand dieses Berichts. Aber deswegen ist es, denke ich, eigentlich auch wichtig, dass diese Publikation veröffentlicht wird – und wenn nicht als Journal-Publikation, dann eben als Teil unserer Dokumentation Ihrer Stellungnahme –, um den G BA darauf aufmerksam zu machen, dass es diese Sichtweise gibt, die potenziell eine intensivierte Betrachtung braucht, bevor man die DMP-Richtlinie jetzt aktualisiert.

Das wäre der Hinweis, der sich, glaube ich, aus Ihrer Einreichung dieser Publikation, aus meiner Sicht zumindest, für den G BA ergibt. Ob der G BA uns dann den Auftrag erteilt, ist natürlich trotzdem seine Sache. Aber ich glaube, Sie haben damit schon ein wichtiges Thema, ein potenzielles Thema für so einen Auftrag gesetzt.

Dieter Hölzel: Ich meine, hinter unserer Stellungnahme verbarg sich ja die Annahme, dass wir uns am besten natürlich an das Zentrum für evidenzbasierte Versorgung, ans IQWiG, wenden. Und wenn man eine Frage hat, muss man sich dann offiziell an den G BA wenden, damit der dann Ihnen einen Auftrag gibt? Oder warum können wir uns nicht direkt mit so einer Frage

dann in die Bearbeitung der Fragestellung bzw. dann in der Perspektive in die Korrektur der Zehn-Jahre-Empfehlungen begeben?

Denn das ist ja das, was man auf jedem Kongress sieht: welche Schwierigkeiten, welche Probleme Patienten haben, nur fünf Jahre eine endokrine adjuvante Therapie zu machen. Zehn Jahre ist noch schlimmer. Sie wird zunehmend eingeschränkt. Aber das ist doch ein zentrales Thema, genauso wie die Hormonersatztherapie oder wie das Problem, das durch das Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitssystem dokumentiert ist: das Delay, dass es in Deutschland, wenn das zutrifft, so aus dem Kopf etwa 25 % Patienten gibt, die 42 Tage und mehr auf ihre Primärtherapie warten.

Das ist ja etwas, wenn man das an die Öffentlichkeit gibt, wenn das richtig ist … Da ist ein dringender Handlungsbedarf. Und daher möchte ich hier appellieren, dass man den überprüft in diesen drei Punkten, die wir aus München in dieser Stellungnahme eingebracht haben.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank auch noch mal für diese ausführlichere Darlegung der Bedeutung aus Ihrer Perspektive für die Versorgung, die Sie ja auch in der Stellungnahme so beschrieben haben. Deswegen ist es auch richtig aus meiner Perspektive oder erst mal sinnvoll aus meiner Perspektive, dass Sie, auch wenn das nicht eine evidenzbasierte Leitlinie ist, wir ja eine Leitliniensynopse machen, trotzdem auf das Thema aufmerksam machen, indem Sie dazu etwas beschreiben und auch die Publikation einreichen.

Warum können Sie uns nicht direkt beauftragen? It comes with the law. Das Gesetz ist nun mal für das IQWiG so. Wir können nur vom G BA und vom Gesundheitsministerium beauftragt werden. Aber natürlich ist jetzt auch durch diese Dokumentation der Erörterung … Auch in der Vorstellung des Berichts, die wir ja dann beim G BA machen werden, damit der G BA mit diesem Bericht dann auch arbeiten kann, werden wir auf diesen Punkt noch mal hinweisen. Letztendlich ist es aber so, dass der G BA sich dann überlegen muss, uns zu beauftragen. Ich glaube, es gibt aber jetzt verschiedene Argumente, die er sicherlich auch ernsthaft betrachtet.

Wenn Sie Lobbyarbeit leisten wollen, gehen Sie zum Beispiel an die entsprechende Ärzteorganisation heran, die beim G BA zuständig ist, also die Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Dieter Hölzel: Eine Zusatzfrage?

Moderator Thomas Kaiser: Gerne.

Dieter Hölzel: Wir haben nicht zuletzt aus Anlass der Stellungnahme diese anhängende Publikation überarbeitet. Bis wann müssen wir Ihnen denn eine Version vorlegen, die Sie dann, auch wenn es noch nicht publiziert ist, veröffentlichen können? Welchen Zeitraum haben wir noch? 14 Tage noch, oder?

Moderator Thomas Kaiser: Das machen wir eigentlich nur im Ausnahmefall, wenn wir neue Daten haben müssen für eine Nutzenbewertung, für eine Schlussfolgerung. Ich glaube, wir haben hier aber kein Problem, da wir das Dokument als solches ja erst mal prinzipiell nur beiliegend veröffentlichen. Ich glaube, dass Ihre 14-Tage-Perspektive eine ist, die … Ich gucke jetzt nur gerade; Sie sehen mich ein wenig zögernd, weil ich immer nach links und rechts zum Projektteam gucke, denn ich möchte nicht über das Projektteam entscheiden. – Das passt aber. Wenn Sie also bis in zwei Wochen … Das wäre, wenn ich von heute rechne – heute ist der 29., und der Juli hat 31 Tage –, der 12. August. Wenn Sie das bis 12. August – End of Business, was immer bei Ihnen End of Business ist, also bis 24 Uhr nachts – einreichen, dann können wir das ab dem 13. berücksichtigen.

Dieter Hölzel: Wunderbar. Danke schön.

Moderator Thomas Kaiser: Super. Vielen Dank. – Dann habe ich Herrn Mansmann.

Ulrich Mansmann: Ich wollte noch mal zu dieser Verzögerungsproblematik hingehen. Da hat ja die AGO vor Kurzem eine Empfehlung von acht Wochen zwischen Diagnose und Beginn der Therapie empfohlen. Wir haben uns mal angeschaut, was es dazu gibt. Die S3-Leitlinie sagt dazu nichts. Sie sagt nur etwa, wenn eine OP gemacht wurde, wann die Radiobehandlung beginnen sollte usw. Wir haben mal geschaut. OnkoZert ist da viel strenger; die sprechen von vier Wochen. Dann gibt es EUSOMA als eine europäische Qualitätssicherungsstelle; die sprechen von sechs Wochen. Dabei ist nie ganz klar, wann so eine Zeit beginnt und wann so eine Zeit endet. Das ist in allen drei verschiedenen Dokumenten verschieden.

Es wäre einfach mal wichtig, in dieser ganzen Kiste, wie dieser Patientenbehandlungsablauf stattfindet, festzuschreiben, ab wann er eigentlich beginnt, ob das beginnt mit der Erstvorstellung, mit der ersten Bildgebung, mit irgendetwas, und auch klare Endpunkte zu machen. Zum Beispiel OnkoZert interessiert sich auch nicht dafür, wie lange es jetzt zwischen Erstvorstellung und beispielsweise der Biopsieuntersuchung dauert. Da gibt es irgendwie auch so einen Cut-off; ob der erfüllt ist oder nicht, ist das Interesse. Aber letztendlich, um zu verstehen, ob Patienten schädliche Verzögerung erleben oder ob diese Zeit, die gebraucht wird, klinisch wichtig ist: Das ist einfach aus vielen Daten nicht zu klären.

Für mich wäre jetzt zum Beispiel im Rahmen Ihrer DMP-Geschichte so ein Statement wichtig, dass in dieser Richtung auch mehr dokumentarische Klarheit entsteht. Ich weiß nicht, ob ich mich da jetzt verständlich machen konnte, aber …

Moderator Thomas Kaiser: Doch, doch; ja, ja. Die eine Frage ist ja – vielen Dank auch dafür, weil das ja darauf hindeutet oder zumindest Anlass geben kann, sich das zu fragen –, ob die aktuelle DMP-Richtlinie, unabhängig davon, was jetzt in aktualisierten Leitlinien dazu steht,

präzise genug ist, um da einheitliches Handeln zwischen unterschiedlichen Zentren auch zu gewährleisten.

Ein anderer Punkt, den Sie aufgemacht haben – den werden wir dadurch natürlich nicht lösen können –, ist, wie unterschiedliche Organisationen das möglicherweise unterschiedlich definieren. Aber je präziser man natürlich in seiner eigenen Vorgehensweise ist, kann die dann ja auch als Beispiel dienen. Insbesondere können dann aber Fälle auch innerhalb des DMPs viel besser verglichen werden.

Deswegen ist das ein Punkt. Danke noch mal, dass Sie darauf hinweisen. Wir gucken uns auch noch mal an, ob wir das an der Stelle spätestens oder wenn es denn mindestens in der Einordnung ist, auch noch mal betonen können. Also vielen Dank dafür.

Ulrich Mansmann: Wenn es möglich wäre, könnten wir auch noch unsere Dokumente hinsichtlich dieser Punkte ergänzen.

Moderator Thomas Kaiser: Ja. Bis zum 12.08. haben Sie Zeit.

Ulrich Mansmann: Bis 12.08., 23:59 Uhr?

Moderator Thomas Kaiser: Genau. Super. Vielen, vielen Dank dafür.

Ulrich Mansmann: Danke.

Moderator Thomas Kaiser: Gibt es zu dem Punkt weitere Anmerkungen, auch von anderen Teilnehmern oder Teilnehmerinnen? – Das scheint nicht der Fall zu sein.

2.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes

Moderator Thomas Kaiser: Dann sind wir auch schon beim Punkt „Verschiedenes“. Gibt es noch etwas aus den Stellungnahmen, auf das Sie ganz spezifisch hinweisen möchten? Wie gesagt, haben wir alles gelesen. – Frau Hell.

Susanne Hell: Ja, vielleicht – es ist ja noch ein bisschen Zeit – eine Frage, die wieder in die Richtung „Abbildung der Therapierealität oder des Therapiealltags“ geht. Sie hatten ja selbst schon in Ihrem Vorbericht formuliert zur Therapie des triple-negativen Mammakarzinoms – bzw. es ist ja eine Therapie von Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom –, inwiefern die differenzierter ausgewiesen werden sollte. Dafür bestände unserer Meinung nach durchaus Bedarf, da die Therapie ja doch inzwischen sehr spezifisch ist, was das Stadium betrifft, was die Risikokonstellation betrifft, was die Biomarker betrifft, also zum Beispiel PD L1-positive Patienten mit metastasiertem triple-negativen Mammakarzinom. Inwiefern werden oder können oder wollen Sie diese Therapie für triple-negative Patientinnen differenziert beschreiben?

Moderator Thomas Kaiser: Das hängt, glaube ich, weniger vom Wollen und Können von unserer Seite, sondern eher von Leitlinien ab. Aber bitte sehr.

Corinna Steiner: Genau. Wir haben ja im Vorbericht schon ein Extrakapitel für das triple-negative Mammakarzinom aufgenommen. Ich glaube, es waren sogar drei Versorgungsaspekte, in denen Diskrepanzen gefunden wurden, weil es wirklich, wie Sie schon gesagt haben, in der aktuellen DMP-Anforderungen-Richtlinie gar nicht so richtig abgebildet ist. Wenn ich mich jetzt gerade richtig erinnere, waren nur in einem von diesen drei erkannten Versorgungsaspekten Empfehlungen mit hohem GoR dabei. Aber wir haben es ja trotzdem im Bericht zumindest dargestellt.

Deswegen ist jetzt natürlich unsere Hoffnung, dass die AG vom G BA das dann auch berücksichtigt. Wir können nur darstellen, was in den Leitlinien mit hohem Empfehlungsgrad empfohlen wird. Was dann der G BA damit macht, liegt dann nicht mehr so richtig in unseren Händen.

Moderator Thomas Kaiser: Genau. – Frau Hell, Sie wollen noch mal.

Susanne Hell: Ja, ich glaube, wir kämen zurück zum Anfang.

Moderator Thomas Kaiser: Genau.

Susanne Hell: Hoher Empfehlungsgrad, genau; das ist ja meistens der springende Punkt. Und da ist A nicht immer das, was dann … Da ist dann eben auch oft B, was tatsächlich in der klinischen Realität mit gutem Recht gemacht wird, würde ich sagen.

Moderator Thomas Kaiser: Mit gutem Recht, ohne hohen Empfehlungsgrad? Das kann man so oder so sehen.

Susanne Hell: Ja, gut.

Moderator Thomas Kaiser: Genau. – Dann habe ich Frau Schlesinger-Raab.

Anne Schlesinger-Raab: Ich wollte zu dem Ganzen einen Punkt anbringen, der mir sehr wichtig ist. Wir hätten mit der klinischen Krebsregistrierung, die ja deutschlandweit irgendwie mehr oder weniger läuft, extrem gute Möglichkeiten, zum Beispiel ziemlich kurzfristig jetzt metastasiertes Mammakarzinom in hochaktueller Therapie über die letzten zwei, drei Jahre ziemlich schnell, quick and dirty, abzuchecken. Aber bei der derzeitigen vielfach nicht so arbeitswütigen Haltung der Krebsregistrierung und des oBDS ist es zum Beispiel möglich, die gesamten antikörpermäßigen targeted Therapien mit einem Häkchen „Immuntherapie“ abzuhaken. Und dann hat man über viele wundervolle Datensätze, wo in der Regel TNM und

alles Mögliche – Hormonrezeptorstatus, HER2 usw. – wunderbar dargeboten sind, null Info zur Therapie.

Wäre es möglich, dass das IQWiG da als möglicher Interessent solcher Daten irgendwie eingreift in die desolate Lage unserer Krebsregistrierung, die zwar jetzt toll populationsbezogen sein soll, aber im Endeffekt wenig saubere Daten bringt? Das wäre jetzt nur so ein Hinweis.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. Das ist nicht so ganz fernliegend von Aufgaben, die aber gar nicht unbedingt mit dem Thema hier, dem DMP, zu tun haben. Denn wir haben ja immer wieder für die anwendungsbegleitenden Datenerhebungen zu neuen Arzneimitteltherapien Kontakt auch mit den Krebsregistern – ich sage jetzt mal „den Krebsregistern“; das ist ja ein Verbund der Landeskrebsregister, aber auch mit einer übergeordneten Plattform § 65c – gehabt. Da haben wir ähnliche Situationen festgestellt bei der Betrachtung, ob die Krebsregister grundlegend eine ausreichende Infrastruktur für solche anwendungsbegleitenden Datenerhebungen sein können, und dann auch beschrieben, dass sowohl der Detaillierungsgrad von Daten als auch die Qualität zum Beispiel im Sinne von Vollständigkeit oder Unvollständigkeit doch deutlich verbesserungsbedürftig sind. Ich glaube, es gab gerade in den letzten drei Jahren erhebliche Anstrengungen mit dieser gemeinsamen § 65c-Plattform, das zu verbessern. Aber was den Detaillierungsgrad angeht, ist das nur begrenzt.

Man muss allerdings sagen: Da gibt es einerseits allgemeingesetzliche Regelungen, nämlich den Basisdatensatz – daran sind die Krebsregister gebunden, wobei es indikationsspezifische Zusatzdatensätze geben kann –, und es gibt natürlich Landesdatensätze.

Was das eigentlich bedeutet, ist also – darauf muss man immer wieder aufmerksam machen –: Solange man keinen ausreichenden Detaillierungsgrad von Daten hat und nicht dafür sorgt, dass die Daten in ausreichender Qualität – dazu gehört auch Vollständigkeit – erhoben werden, werden diese Daten nicht für spezifische Fragestellungen geeignet sein. Ich glaube, das muss man aus einer Forschungsperspektive an den verschiedenen Stellen sagen. Wir machen das immer dann, wenn wir damit Kontakt haben. Aber das ist ein langsamer Tanker. – Frau Schlesinger, wollen Sie direkt noch mal darauf antworten?

Anne Schlesinger-Raab: Ja, ich habe nur noch einen kleinen Hinweis. Das Problem ist wirklich: Wenn man behauptet, der oBDS wäre das maximal Mögliche, und so tut, als ob das auch datenschutzrechtlich das maximal Mögliche wäre, öffnet man der Trägheit, die wirklich an vielen Stellen, zumindest in einem mir bekannten Register, herrscht, Tür und Tor, und es läuft nichts. Im Grunde kann man auf der Seite des oBDS lesen, dass im Prinzip irrsinnig viel zusätzlich in die Dokumentation aufgenommen werden kann, wenn das ein Register beschließt. Natürlich müssen die dann ihre Ziele usw. dokumentieren. Aber es steht

nirgendwo, dass man nicht detailliert sämtliche Medikamente, die man im Rahmen der Tumortherapie verabreicht, eingeben kann. Das steht nirgendwo, sondern da steht der wunderbare Satz, dass es einem unbenommen ist, auch noch viel mehr in seine Datenbank reinzupacken.

Da frage ich mich natürlich, ob nicht das IQWiG einfach einen Auftrag erteilen könnte und sagen könnte: Wir möchten jetzt in den nächsten anderthalb Jahren das und das besonders dokumentiert wissen. – Dann kann man immer noch sagen: Wir sind zwar nicht populationsbezogen vollständig, aber wir wissen, dass zum Beispiel Oberfranken oder Nordrhein-Westfalen oder so jetzt besonders gut dokumentieren, und darüber wollen wir jetzt mal eine Auswertung laufen lassen. – Das könnte ziemlich schnell gehen und würde viele Fragen, die randomisiert, in klinischen Studien, kontrolliert usw. gar nicht erörtert werden können, möglicherweise ziemlich schnell beantworten können.

Moderator Thomas Kaiser: Wobei man dann auch diese Daten prospektiv erst mal wieder erheben müsste, weil ja die Frage ist: Kann man es retrospektiv?

Aber ich greife mal Ihren Vorschlag auf. Ich würde das jetzt nicht isoliert aufs IQWiG bezogen sehen, sondern eigentlich ist ja die Frage, ob für Zwecke der Selbstverwaltung als Unterstützung von Versorgung und Versorgungsveränderung – das ist ja die grundlegende Fragestellung hier – da nicht etwas möglich sein sollte. Wir haben ja verschiedene Gesetzgebungsverfahren. Denn mit der derzeitigen Gesetzgebung ist das nicht möglich. Geben Sie das doch mal in die Gesetzgebung ein, dass tatsächlich die Krebsregister auch in ihrer Veränderung Impulse und vielleicht auch umzusetzende Impulse bekommen könnten, wenn die aus der Selbstverwaltung mit entsprechender Forschungserfordernis kommen. Wir können uns das jetzt wünschen. Aber gesetzlich ist das schlicht nicht möglich. Wir haben kein Mandat, um den Krebsregistern irgendwas zu sagen oder vorzuschreiben. Wir können nur appellieren oder beschreiben: Für dieses und jenes Forschungsthema ist das derzeit nicht ausreichend möglich.

Aber, wie gesagt, wir sind alle Bürgerinnen und Bürger dieses Landes, und wir können uns an Gesetzgebung beteiligen. – Jetzt habe ich Herrn Hölzel.

Dieter Hölzel: Bei uns in Bayern hat, wie Sie vielleicht wissen, der Freistaat das klinische Krebsregister geschlossen. Und da haben wir eine Publikation vorgelegt: „Klinische Krebsregister. Eine Streitschrift für die digitale Transformation zur elektronischen Patientenakte“. Die Hauptidee ist, dass alle Beteiligten vom niedergelassenen Arzt bis zum Pathologen usw. ihre Daten in einer Cloud haben, die dort gepflegt wird, sodass die verschiedenen Zentren aktuelle Daten in der Cloud haben und diese Daten sofort für die Auswertung verfügbar sind, also dieser Schritt weg von der Einzeldokumentation in den 250

oder 270 Brustzentren hin zu Cloud-orientierter Speicherung und Zugriff permanent auf den einzelnen Fall, an dem man beteiligt wird. Das wäre der Fortschritt.

Das Tumorregister in München hatte damals ein Einzugsgebiet von über 5 Millionen Einwohnern, und wir hatten Transparenz für jeden Versorgungsträger, vom Pathologen usw.; jeder hatte seine Auswertung. Das haben wir in dem Buch beschrieben.

Dieser Weg sollte natürlich verfolgt werden, sodass am Ende die Daten verfügbar sind und, wie es der G BA ja auch empfohlen hat, in Tumorzentren dort die Versorgung von der Region kontrolliert wird. Die Voraussetzung ist, dass man aktuelle Daten hat. Aber gleichzeitig hätten Sie dann natürlich nicht mehr das Problem, dass in den verschiedenen Zentren immer eigene Dokumentationen sind; dann wird das extra zertifiziert. So hätten Sie einen zentralen Zugang zu den Daten. Das wäre eine richtige digitale Transformation zu einer elektronischen Patientenakte für Krebspatienten.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank auch für diese beiden Hinweise, zum einen zum Schicksal des Bayerischen Krebsregisters, was ja auch noch mal die Bedeutung der Landesgesetzgebung und der Möglichkeiten auf Landesebene für Entwicklung oder auch Nichtentwicklung der Krebsregister zeigt, und zum anderen aber auch dazu, wie Sie sich damit auseinandergesetzt haben, was es eigentlich für Möglichkeiten gäbe, wenn man noch mal andere Zusammenführungsoptionen nutzen würde. Vielen Dank, Herr Hölzel.

Dann habe ich – bitte verzeihen Sie mir, wenn ich Ihren Nachnamen nicht richtig ausspreche – Herrn Couybes.

Nikolas Couybes-Tilz: Schönen guten Tag! AstraZeneca, Couybes; kein Problem mit dem Nachnamen. – Ich habe noch eine Frage. ... (Aussetzen der Tonübertragung)

Moderator Thomas Kaiser: Sie sind jetzt stumm.

Nikolas Couybes-Tilz: … relevanten Entscheidungspunkt. Für mich hat sich die Frage gestellt, wie es dann sein kann, dass Therapien, die in der Versorgung fest verankert sind und sogar ... (Aussetzen der Tonübertragung) … Zusatznutzen bei Olaparib oder sogar erheblicher Zusatznutzen bei Sacituzumab Govitecan und TNBC dann nicht auch ... (Aussetzen der Tonübertragung)

Moderator Thomas Kaiser: Wir haben das jetzt mal …

Nikolas Couybes-Tilz: … mit dem Anspruch des DMPs, den Versorgungsstandard abzubilden, in Einklang zu bringen.

Moderator Thomas Kaiser: Sie waren zwischendurch immer wieder unterbrochen.

Nikolas Couybes-Tilz: Sorry. Ich hoffe, Sie haben mich verstanden.

Moderator Thomas Kaiser: Ich versuche mal, den Inhalt zusammenzufassen im Sinne von: Was haben wir verstanden? Wenn ich das richtig verstanden habe, sagen Sie: Es gibt bestimmte Ergebnisse aus Nutzenbewertung im Rahmen des AMNOG. Da gibt es einzelne Wirkstoffe mit zum Beispiel erheblichem Zusatznutzen, was die höchste Kategorie ist. Und Sie fragen sich, warum diese Wirkstoffe potenziell nicht bevorzugt in bestimmten Therapiesituationen im DMP empfohlen sind. Ist das richtig?

Nikolas Couybes-Tilz: Ungefähr. Es geht – vielleicht hören Sie mich jetzt besser; sorry –um diesen hohen GoR, an dem es dann scheitern würde, und darum, wie dann eine Therapie, die einen erheblichen Zusatznutzen hat, es aufgrund dieser Hürde dennoch nicht ins DMP schafft, ob es da Lösungsansätze gibt, wie ... (Aussetzen der Tonübertragung) … Standard abzubilden, in Einklang bringen kann.

Moderator Thomas Kaiser: Ich versuche das mal zu beantworten. Wenn es keinen hohen Empfehlungsgrad gibt, kann das ja daran liegen, dass die Leitliniengruppe die Evidenz anders interpretiert. Ich glaube, dass das hier nicht der Fall ist, sondern eher, dass die Leitlinien nicht aktuell genug sind. Potenziell könnte es daran liegen – weil wir das schon mal untersucht haben –, dass die Leitlinien gar nicht alle Daten zur Verfügung haben, weil ja nicht alles öffentlich zur Verfügung steht, im AMNOG aber doch.

Eine erste wichtige Erkenntnis für Leitlinien wäre also, sehr aktuell zu sein bei neuen Wirkstoffen und auch auf die Daten, die beim G BA liegen, vollständig zuzugreifen. Nur dann haben Sie ein vollständiges Bild. Aber das ist eine Nebenbemerkung.

Ich glaube aber, dass der Hauptpunkt tatsächlich ist, dass diese Leitlinien nicht aktuell genug sind.

Der G BA hat natürlich die Möglichkeit, jenseits der Leitliniensynopse auch auf Informationen zurückzugreifen, die er selber zum Beispiel schon hat. Denn der G BA ist ja Herr des Verfahrens für DMP, aber auch für die Dossierbewertung. Das heißt, diese Dinge sind bekannt.

Das heißt also: Wenn das bei uns in der Leitliniensynopse nicht steht, weil das in den Leitlinien noch nicht mit einem hohen Empfehlungsgrad steht, heißt das überhaupt nicht, dass das nicht in die DMP-Richtlinie kommt, sondern das ist dann eben der Schritt, der in der Beratung in der AG dann da eingebracht wird.

Ich kann Ihren Punkt also verstehen. Das wird aber höchstwahrscheinlich an der fehlenden Aktualität der entsprechenden Leitlinien liegen. Daran müssen die Leitlinien arbeiten, aktueller werden und die vollständige Datenbasis heranziehen und nicht nur mit Publikationen aus dem New England Journal arbeiten, die häufig nicht alles sagen.

Soweit klar? – Jetzt hören wir Sie gar nicht mehr. Aber Frau Moder vielleicht.

Maxie Moder: Genau, er hat gesagt … Er hat gerade schlechten Empfang. Entschuldigung auch noch mal dafür. Wir geben aber Ihre Antwort auf jeden Fall so weiter. Ich habe auch mitgenommen: Zum richtigen Zeitpunkt aktuell zu sein, nämlich wenn das DMP dann auch aktualisiert wird, ist wichtig.

Ich hätte noch eine Frage zum Thema „Wirkstoffklassen versus Wirkstoffe“. Das hatten Sie ja in Ihrer Diskussion angesprochen. Da wäre für mich die Frage: Wie würde denn die Bewertung einer Wirkstoffklasse dann eigentlich zustande kommen? Also im Hinblick auf: Hoher GoR, und kommt das jetzt ins DMP?

Moderator Thomas Kaiser: Möchten wir darauf antworten? Wir müssen.

Corinna Steiner: Ja, ich glaube, das ist tatsächlich sehr, sehr schwierig. Es hängt auch wieder davon ab, wie es in der Leitlinie beschrieben wird. Aber es gibt ja … In den GoR fließen ja viele verschiedene Sachen mit ein. Da kommt ja auch die Patientenrelevanz irgendwie zur Geltung. Und wenn man dann merkt: Okay, es gibt … Wir schauen uns ja von allen Leitlinien die Empfehlungen an. Ich habe mir tatsächlich persönlich auch einen kleinen Spickzettel geschrieben, welche Wirkstoffe zu welchen Wirkstoffklassen dazugehören, um selbst da so ein bisschen den Überblick zu behalten. Ich glaube, dann kann man schon eher … Wir müssen die ja auch zusammensortieren, die gleichen Wirkstoffe in die richtigen Klassen.

Ich habe eigentlich auch überwiegend versucht, das im Vorbericht so darzustellen, dass alle Empfehlungen, auch wenn sie jetzt keinen hohen GoR haben … Aber es muss mindestens eine Empfehlung mit hohem GoR da sein, damit wir diesen ganzen Topf von diesen Wirkstoffen innerhalb von dieser Wirkstoffklasse im Bericht darstellen. Und dann kann der G BA da noch mal sehen: Okay, der Wirkstoff hat jetzt Empfehlungsgrad B, der andere Wirkstoff wird mit A empfohlen, oder es gibt zum Beispiel nur einen Expertenkonsens, dass ein Wirkstoff in Erwägung gezogen werden kann.

Wir versuchen also, das durch unsere systematische Sortierung der Wirkstoffe in diese sogenannten Versorgungsaspekte noch mal so ein bisschen vergleichbar dem G BA zu übergeben. Deswegen dann auch noch mal in der Diskussion der Hinweis: Orientiert euch einfach besser an den Wirkstoffklassen als an den einzelnen Wirkstoffen.

Moderator Thomas Kaiser: Genau. – Ist damit die Frage beantwortet?

Maxie Moder: Ja. Danke schön.

Moderator Thomas Kaiser: Wunderbar. Vielen Dank. – Dann sind wir schon ein bisschen über die Zeit. Aber wir haben ja auch fünf Minuten später angefangen. Gibt es noch etwas unter „Verschiedenes“? – Das ist nicht der Fall.

Dann möchte ich mich noch mal ganz ausdrücklich bei Ihnen bedanken, sowohl dafür, dass Sie sich mit Ihrer Stellungnahme beteiligt haben, als auch für die konstruktive Diskussion heute und auch für die Darstellung Ihrer Position an der Stelle noch mal, was Ihnen wichtig ist, was wir gegebenenfalls auch noch mal betonen sollten.

Wir werden jetzt alle diese Informationen mitnehmen und werden ein bis um 23:59 Uhr am 12.08. erscheinendes Dokument dann auch noch mal zur Kenntnis nehmen und mitveröffentlichen, sodass wir dann den Abschlussbericht haben.

Der Abschlussbericht geht dann an den G BA. Es ist wirklich noch mal wichtig, zu wissen: Das ist ein Bestandteil der Entscheidungsgrundlage für den G BA, um dann die DMP-Richtlinie zu überarbeiten. Zum Beispiel ganz aktuelle AMNOK-Bewertungen werden sicherlich auch noch eine Grundlage sein, aber auch noch andere. – Gut, wunderbar. Vielen Dank.

Dann wünsche ich Ihnen einen schönen Tag. Ich hoffe, es ist entweder ausreichend kühl bei Ihnen drinnen – oder was auch immer Sie tun; manchmal ist es ja auch gut, wenn es warm ist. Schönen Tag und bis bald!

Anhang A Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

Seite

A.1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen ..... A 2

A.1.1 AG Onkologische Versorgungsforschung am Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE), LMU Medizin..... A 2

A.1.2 AstraZeneca GmbH..... A 72

A.1.3 Novartis Pharma GmbH, Medical Affairs Solid..... A 87

A.1.4 Verband der Diätassistenten – Deutscher Bundesverband e. V. (VDD).....A 101

A.2 Stellungnahmen von Privatpersonen .....A 136

A.2.1 Karsten, Maria Margarete.....A 136

A.1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 AG Onkologische Versorgungsforschung am Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE), LMU Medizin

Autorinnen und Autoren

- Halfter, Kathrin
- Hölzel, Dieter
- Mansmann, Ulrich
- Schlesinger-Raab, Anne

Stellungnahme zum Vorbericht
Berichtnr: V25-09
Titel: Leitliniensynopse für die Aktualisierung des DMP Brustkrebs

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum (Berichtsplan / Vorbericht)“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Hölzel, Dieter; Prof. Dr.
Halfter, Kathrin; Dr.
Mansmann, Ulrich; Prof. Dr.
Schlesinger-Raab, Anne; Dr.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☒ **im Namen folgender Institution / Organisation: AG Onkologische Versorgungsforschung am Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE), LMU Medizin** ☐ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte vor der Tabelle ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der Tabelle.

Basis unserer Stellungnahme sind zum einen viele hervorragende Studien und zum anderen Daten des ehemaligen Tumorregisters München (TRM). „Ehemalig“ bedeutet, dass der Freistaat Bayern alle an den Tumorzentren der Universitäten angesiedelten klinischen Krebsregister per Gesetz 2017 in das epidemiologische Bayerische Krebsregister am Landesamt für Gesundheit und Verbraucherschutz integriert hat und sämtliche Daten dieser Behörde übergeben werden mussten. Der Zugang wurde für die meldenden Institutionen „datenschutzkonform“ sehr erschwert, schnelle Auswertungen aktueller Daten erfolgen allenfalls im Rahmen von Zertifizierungsaktivitäten. Versorgungsforschungsrelevante Fragestellungen und Evaluationen, u.a. zum seit 2006 begonnen Mammographie-Screening erfolgten bis heute nicht. Die vom TRM ausgewerteten Daten sind bis 2021 annähernd bevölkerungsbezogen mit einem vollständigen Follow-Up. Falls unsere vorgeschlagenen Änderungen zur Aktualisierung der DMP-A-RL Brustkrebs überdacht werden, haben wir einen Review mit nachhaltigen Schlussfolgerungen für die Verbesserung der Versorgung beigefügt. Details der Schlussfolgerungen sind mit vielen Literaturhinweisen belegt. Der Artikel ist noch nicht reingereicht. Wir bemühen uns, weitere Koautoren vor allem aus dem klinischen Bereich zu gewinnen. Denn die einzelnen Schlussfolgerungen sind bereits publiziert, liegen als Preprint vor oder sind zum Peer Review eingereicht.

In unserer Stellungnahme wollen wir drei Anmerkungen zum vorliegenden Entwurf des DMP „Brustkrebs“ aufzeigen:

I: 1.4.4.2 Adjuvante endokrine Therapie Prä-, Peri- und Postmenopause
und die Dauer der adjuvanten endokrinen Therapie (AT) in der Prä-, Peri- und Postmenopause.

II: 1.3 **Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie**
Das Zeitintervall bis zum Beginn der Primärtherapie.

Letzteres findet in der aktuellen Version des DMP bislang noch keine Erwähnung. Die beiden Vorschläge zur Dauer der endokrinen Therapie und zum Beginn der Primärtherapie sind Folgerungen aus klinisch epidemiologischen Daten und vielen Studien. Sie sind evident und könnten für Patientinnen zu einer nachhaltigen Verbesserung führen.

III: 1.5.3.2 Klimakterisches Syndrom
und Hormonersatztherapie mit Östrogen und Progesteron

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*

V1.4.4.2	1.4.4.2 Adjuvante endokrine Therapie Prä-, Peri- und Postmenopause Anmerkung Die Anforderungen der DMP-Richtlinie/DMP-A-RL lautet: Jede Patientin mit positivem Hormonrezeptorstatus (ER größer gleich 1% und/oder PR größer gleich 10%) soll eine endokrine Therapie erhalten, die mindestens fünf Jahre fortgeführt wird. Es wird zwischen der initialen endokrinen Therapie für die ersten fünf Jahre und einer Fortführung der endokrinen Therapie über fünf Jahre hinaus mit einer Gesamttherapiedauer von bis zu zehn Jahren unterschieden. In der S3-Leitlinie wird dagegen empfohlen: Bei postmenopausalen Patientinnen soll eine Aromatasehemmer-haltige endokrine Therapie mindestens fünf Jahre und bei Patientinnen mit einem erhöhten Rezidivrisiko bis zu 7-8 Jahre betragen. Eine über diesen Zeitraum hinausgehende endokrine Therapie ist lediglich mit einem geringeren Risiko für das Auftreten eines kontralateralen BC (CBC) assoziiert. Zwar wird hier eine kürzere Therapiedauer von 7-8 Jahren nahegelegt und ein Zusammenhang mit dem CBC angedeutet, die Reduktion jedoch basiert auf zwei Studien, die keinen Nachteil bei einer Verkürzung der Fortführung der Therapie zeigen konnten. In diesen Studien wurde nach fünf Jahren auf 2,5 Jahre verkürzt und mit einer Fortführung weiterer fünf Jahren verglichen. Eine andere Verkürzung wurde 2023 in der einarmigen Studie „Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer" von Partidge AH et vorgelegt. [1] Frauen 42 Jahre oder jünger mit einem BC im Stadium I-III, die 18-30 Monate eine adjuvante endokrine Therapie erhalten und eine Schwangerschaft anstrebten, konnten die Therapie für bis zu zwei Jahre unterbrechen. Die Studie zeigte, dass eine zeitlich begrenzte Unterbrechung der adjuvanten Therapie nicht mit einem größeren Risiko von BC-Events, einschließlich von Metastasen (MET) verbunden war. Diese Studie legt den Schluss nahe, dass jede Frau aufgrund von Nebenwirkungen oder persönlichem Wunsch, die Behandlung nach 18-30 Monaten AT für zwei Jahre zu unterbrechen und dies ebenfalls ohne Risiko tun könnte. Auf Basis verfügbarer klinisch epidemiologischer Daten kann eine Erklärung für die zunehmende Verlängerung und die beginnende Verkürzung gegeben werden. Richtig ist, dass bei jeder Nicht-Einzeldosis-Therapie hinterfragt werden kann, ob kürzere Therapiedauern nachteilig oder längere Therapien vorteilhaft sind. Seit den 1980er Jahren wurde sukzessive durch Studien mit zwei, fünf und zuletzt 10 Jahren AT immer bessere Ergebnisse vorgelegt. Zuerst mit Tamoxifen, später mit Aromataseinhibitoren, zum Teil sequenziell alternierend. Allerdings gab es für diese Verlängerung keine rationale Basis, die die Entwicklung begründet oder als fehlerhaft gestoppt hätte. Eine rationale Basis können klinisch epidemiologische Daten mit mehr als 20 Jahren Follow-Up sein wie die des TRM. Abb.1A zeigt die Verteilung der MET-

freien Zeit für nicht fortgeschrittene BCs in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus. Für HR+ BCs ergibt sich eine mediane MET-freie Zeit von etwa fünf Jahren. Daraus folgt, dass bei HR+ BCs 50% der MET erst nach mehr als fünf Jahren auftreten, 45% bis 10 Jahre. Abb.1B zeigt die Ergebnisse der ATLAS-Studie [2], deren Effekt eine 10 Jahre dauernde endokrine AT begründete.

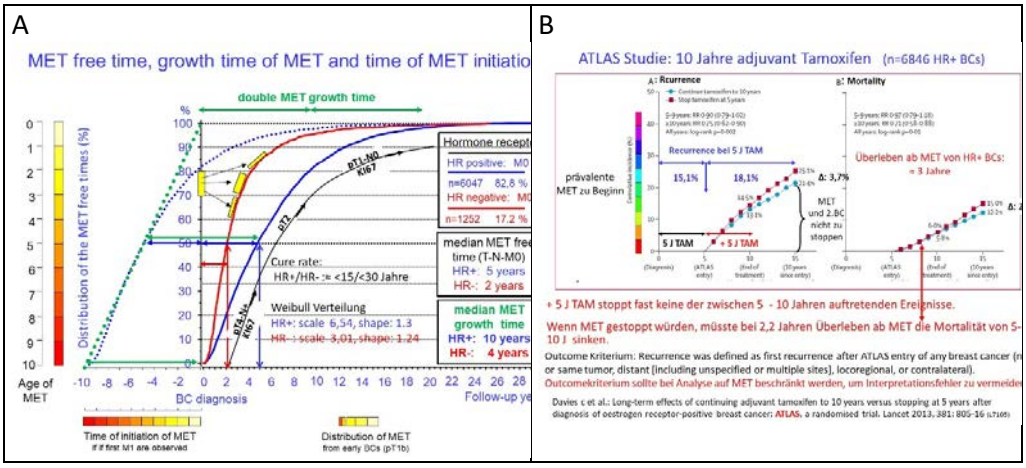


Abb.1 (A): Verteilung der MET-freie Zeit in Abhängigkeit vom Hormonstatus des nicht fortgeschrittenen Primärtumors. Das linke segmentierte Stab zeigt das Alter der okkulten MET von bis zu 10 Jahren zum Zeitpunkt der BC-Diagnose. Im Median ist das Wachstum der MET zur Hälfte nicht messbar und okkult, ab Diagnose messbar.

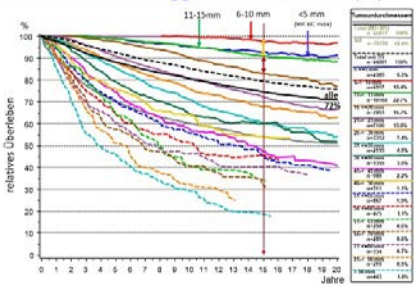
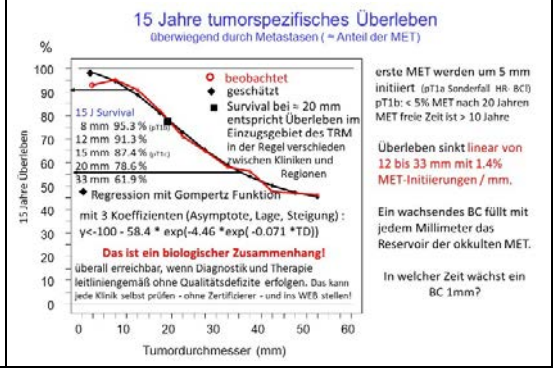
(B) Diagramm aus der ATLAS-Studie [2], welches die Wirkung der Verlängerung der AT auf 10 Jahre beschreibt.

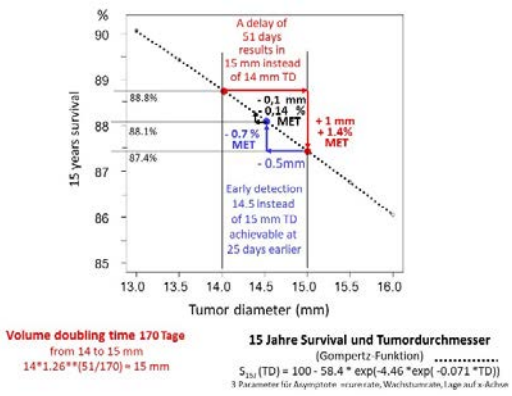
Die AT vom 5.-10. Jahr lässt praktisch keine Reduktion der 45% MET erkennen, die in diesem Intervall auftreten. Zudem gibt es kein biologisches Modell als Erklärung, dass prävalente okkulte MET 10 Jahre zu behandeln sind, um dann nach 10 Jahren zum Teil gestoppt zu werden.

Da u.a. in der ATLAS-Studie alle Events entsprechend der STEEP-Kriterien [3] als Endpunkte betrachtet werden, zählen neben METs auch CBCs zu den Endpunkten. Zu beachten ist die Inzidenz der CBCs. In Deutschland werden nach den RKI-Daten [4] jährlich bei 42.9 Mio. Frauen 74.172 BC diagnostiziert, d.h. 172 auf 100 000 Frauen. Die Wahrscheinlichkeit für ein synchrones beidseitiges BC beträgt 1-2%, was zu einem etwa sechsfachen Risiko für ein CBC hinweist. Dies bedeutet, dass wesentlich mehr genetische Faktoren das BC-Risiko bestimmen als bisher benannt. Dieses hohe Risiko ist heute nicht mehr zu beobachten, weil die meisten Patientinnen AT erhalten. Und AT wirken nicht nur adjuvant in Bezug auf MET, sondern auch präventiv in Bezug auf CBCs. In den Studien zur Verlängerung der AT [5,6] wurde der Effekt stets mit einer Kontrollgruppe ohne AT geführt. D.h. in der ATLAS-Studie wirkt die AT ist der chemopräventive Effekt der AT ab dem 5. Jahrnachweisbar. Die im Follow-Up jährlich auftretenden CBC werden wie in den Screeningstudien um etwa 40% reduziert [7].

	Ein solcher Zusammenhang wird vor dem Hintergrund verständlich, dass hormonrezeptorpositive BCs über 14 – 15 Jahre bis zur Diagnose wachsen. Wenn MET von HR+ BCs im Mittel 10 Jahre wachsen, brauchen ihre Primärtumoren länger. Die großen Chemopräventionsstudien zeigen alle eine Reduktion der Inzidenz über 15 und mehr Jahre. Umgekehrt führte die Strahlenexposition bei den Atombombenabwürfen in Japan zu einem Anstieg der BC-Inzidenz nach 15 Jahren [8]. Wenn man davon ausgeht, dass etwa 30 Volumenverdopplungen (VD) einen Tumor auf einen Durchmesser (TD) von 10mm wachsen lassen, entspricht das rechnerisch einer VD-Zeit von etwa 170 Tagen. Die Variation des BC-Wachstums z.B. in Abhängigkeit von KI67 erklärt den ATLAS-Effekt: erste CBCs werden bereits nach fünf Jahren durch die erweiterte AT reduziert, MET hingegen nicht, die werden bei Beginn der AT eradiziert, wenn sie ansprechen oder eben gar nicht. Da die ersten Meta-Analysen zur AT aus dem Jahr 1992 [5] die CBC-Reduktion auch mit 1-2 Jahren Tamoxifen in derselben Größenordnung wie die großen Präventionsstudien gezeigt haben, muss eine kurze chemopräventiv wirkende AT von etwa 18 Monaten auch ausreichend sein. D.h., eine Verlängerung der AT auf 10 Jahre wurde sukzessive auf den Effekt der Chemoprävention und nicht auf die MET-Reduktion, den eigentlichen Endpunkt der AT begründet. Da die erweiterte AT nach fünf Jahren keine weiteren MET reduziert, ist es unplausibel anzunehmen, dass sie die letzten der prävalenten MET erst im 5. Jahr vernichtet hätte. Die Meta-Analyse und die AT-Unterbrechung für eine Schwangerschaft zeigen, dass AT von etwa 18 Monaten für den adjuvanten Effekt, nämlich prävalente sensitive MET zu eradizieren, ausreichen. Allerdings ist es wegen des deutlich erhöhten CBC-Risikos naheliegend, die AT nach einer Unterbrechung von fünf Jahren als Chemoprävention zu wiederholen. Eine solche Therapiepause wird von der Präventionsstudie IBIS I nahegelegt [7]. Studienteilnehmerinnen, die fünf Jahre TAM erhalten hatten, wurden nach fünf Jahren Unterbrechung in eine weitere Studie mit fünf jähriger Aromataseninhibitor-Therapie rekrutiert, was dann den ATLAS-Effekt mit deutlicher CBC-Inzidenzreduktion zeigte. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> 1.4.4.2 Adjuvante endokrine Therapie Prä-, Peri- und Postmenopause Jede Patientin mit positivem Hormonrezeptorstatus (ER größer gleich 1% und/oder PR größer gleich 10%) soll eine endokrine Therapie erhalten, die 18 Monate fortgeführt wird. Diese erste Behandlung wirkt adjuvant und präventiv auf einen kontralateralen Brustkrebs. Nach der initialen endokrinen Therapie von 1,5 Jahren (18 Monate) mit einer Unterbrechung von 5 Jahren sollte gegebenenfalls mehrfach diese Sequenz wiederholt werden. Damit würden die 18 Monate Behandlungen nach 6.5, 13,19,5 Jahren wiederholt. Die Wiederholungen wirken präventiv. Bei postmenopausalen Patientinnen kann Tamoxifen oder Aromataseinhibitoren, bei Auftreten von Komorbidität ein Wechsel angeboten werden.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
	In 1.5.2.1 Endokrine Therapie nach …. ein wesentlicher Bestandteil der Nachsorge. Die chemopräventive Wirkung der weiteren 18 Monate endokriner Therapie ist mit dem erhöhten Risiko eines kontralateralen Karzinoms und dessen Reduktion um etwa 40% zu erklären. Wenn die initiale Therapie ohne gravierende Nebenwirkungen erfolgreich war, sollte die Wiederholung leichter akzeptiert werden. Zusätzlich ist den Patientinnen die Teilnahme am 2-jährigen Screening-Programm eindringlich zu empfehlen.

1.3	**1.3 Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie** <u>Anmerkung</u> Gute Versorgungsergebnisse gibt es, wenn jeder Therapiebeitrag in der Versorgungskette die bestmögliche Qualität liefert. Die Zeit von erstem Verdacht über gesicherte Diagnose bis zum Beginn der Primärtherapie ist ein relevanter Versorgungsbeitrag. Als Hintergrund ist zum einen die Abgängigkeit des relativen Langzeitüberlebens vom TD zu beachten (Abb.2A). Da das Überleben ab MET im Median 2,2 Jahre beträgt und das Überleben bei pT1b-BC nach 12-13 Jahren abfällt, kann man den Beginn der Entwicklung von MET bei HR+ BCs ab einem TD von 5mm annehmen. Ab diesen 5mm steigt mit dem BC-Wachstum das MET-Risiko. Das BC-spezifische 15-Jahres-Überleben (relatives Überleben der Registerdaten) in Abhängigkeit vom TD wird durch eine Gompertz-Funktion mit drei Parametern gut beschrieben [9]. Im Screening wurden in Deutschland im Jahr 2019, vor Corona, bei 2,9 Mio. Teilnehmerinnen 13.463 invasive BCs mit einem mittleren TD von 14,6mm diagnostiziert [10]. Bei der Gesamtzahl der BCs ist hingegen ein TD von 22mm zu erwarten. Mit einem 15-Jahres-Überleben von 88% vs. 77.1% werden im Screening-Programm mit Zwei-Jahres-Intervall etwa 1.360 BC-Sterbefälle vermieden. Da die Gompertz-Funktion im TD-Intervall von 12-30mm nahezu linear verläuft, entspricht das einem MET-Risiko von 1,4%-Punkten pro Millimeter Tumorwachstum (Abb.3A). Bei einer VDT von 170 Tagen erreicht ein 15 mm großes BC nach etwa 48 Tagen einen TD von 16 mm, derweil werden 1.4% weitere MET initiiert, die sich im Mittel über 10 Jahre entwickeln und nicht alle behandelbar sind. Das Risiko besteht darin, dass auch ein histologisch nachgewiesenes invasives BC erst mit seiner Entfernung (oder einer systemischen neoadjuvanten Therapie) die kontinuierliche Streuung beendet (oder reduziert). Ein BC mit 20 mm TD und etwa 8,6 Mrd. Tumorzellen kann etwa 1 Mio. Tumorzellen pro Tag streuen und somit MET initiieren [11] A  B  Abb.2 (A) relatives Überleben in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser in 5mm Intervallen. (B) Modellierte Gompertzfunktion mit drei Parametern für die Asymptote, die Translation und die Steigung. Das IQTIG [12] erhebt seit Jahren einen Qualitätsindikator „Zeitlicher Abstand von unter 7 Tagen zwischen Diagnose und Operation“. Dieser Qualitätsindikator soll betroffenen Patientinnen ermöglichen, sich auf die neue Situation einzustellen und mit Hilfe ärztlicher Beratung und Aufklärung angemessen und individuell zu einer

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
	Therapieentscheidung zu kommen. Die im Jahresbericht 2025 belegten Ergebnisse zeigen im Median eine Zeit von 29 Tagen bis zur Operation, bei 25,44% der Patientinnen von ≥42 Tagen (Abb.3B). Eine Verzögerung von 29/42 Tagen würde bei etwa 60.000 HR+ und M0 BCs mit 22mm TD zu 660/1200 vermeidbaren Sterbefällen führen, die allerdings erst nach vielen Jahren mit MET diagnostiziert werden. Angepasst an die aktuelle Verteilung von HR+/- BCs ergeben sich mehr als 900 vermeidbare Sterbefälle [9]. Das sind etwa 67% der durch das Screening-Programm vermiedenen Sterbefälle. Eine entsprechende Modellierung mit Daten für die ca. 10.000 HR-BCs mit einer deutlich geringeren VDT von 72 Tagen führt zu 320/480 vermeidbaren Sterbefällen, was den Handlungsbedarf auch unterstreicht. A  B Nummer | Beschreibung | Ergebnis Bund (gesamt) 8.1 | Zeitlicher Abstand zwischen Diagnose und Operation 8.1.1 | ID: 51370 < 7 Tage | 3,64 % 799/48.771 8.1.1.1 | Geschlechterstratifizierte Auswertung 8.1.1.1.1 | ID: 21_22049 Zeitlicher Abstand zwischen Diagnose und Operation < 7 Tage bei Patientinnen | 1,62 % 783/48.318 8.1.1.1.2 | ID: 21_22050 Zeitlicher Abstand zwischen Diagnose und Operation < 7 Tage bei Patienten | 3,83 % 16/418 8.1.2 | ID: 21_22052 ≥ 7 - < 14 Tage | 9,64 % 4.702/48.771 8.1.3 | ID: 21_22054 ≥ 14 - < 21 Tage | 16,33 % 7.960/48.771 8.1.4 | ID: 21_22055 ≥ 21 - < 28 Tage | 18,06 % 8.809/48.771 8.1.5 | ID: 21_22056 ≥ 28 - < 35 Tage | 16,26 % 7.932/48.771 8.1.6 | ID: 21_22057 ≥ 35 - < 42 Tage | 12,63 % 6.158/48.771 8.1.7 | ID: 21_22058 ≥ 42 Tage | 25,44 % 12.408/48.771 8.1.8 | ID: 21_22059 Zeitlicher Abstand zwischen Diagnose und Operation (Median in Tagen) | 29,00 29,00/48.771 Abb.3 (A) Gompert-Funktion im Intervall von 13-16 mm TD und die Effekte von Vorverlegung und Verzögerungen (B) Verteilung der Zeitabstände zwischen Diagnose und Operation erhoben von 48.771 Behandlungen aus 2024 (aus: [13]) In diesem Kontext ist auch der nach SGB V §27b bestehende Anspruch auf eine unabhängige ärztliche Zweitmeinung zu überdenken, der in sozialen Median (z.B. Instagramm) immer wieder besonders betont wird. In der Transformationsphase unseres Gesundheitssystems hin zu anerkannten Leitlinien und großen Brustzentren war das Anfang 2000er Jahre ein absicherndes Angebot. Wenn aber eine kaum einzuhaltende Verschiebung von 14 Tagen für eine Zweitmeinung bei 70.000 Patientinnen jährlich 420 vermeidbare Sterbefälle bedeutete, wären vertrauensbildende Aussagen zu den heute etablierten und zertifizierten qualitätsgesicherten Strukturen angemessen. Die heute bundesweit erreichte einheitliche Versorgungsqualität kann nicht durch Zweitmeinungen verbessert werden, sie erhöht derzeit durch Zeitverzug das MET-Risiko.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
	<u>Vorgeschlagene Änderung</u> Zu 1.3 **Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie** nach …alle erhobenen diagnostischen Vorbefunde zu nutzen. Danach ist der Patientin ein kurzfristiger Beginn der Behandlung, eine neoadjuvante Chemotherapie, die Operation oder bei HR+ HER2 negativen Befund eine wenige Wochen dauernde endokrine Initialtherapie anzubieten. Der Patientin ist das Einholen einer Zweitmeinung abzuraten, da heute nach Etablierung qualitätsgeprüfter Brustzentren von diesen Brustzentren keine bessere Therapie angeboten werden kann. Durch die Verzögerung des Therapiebeginns um 2 und mehr Wochen steigt das Metastasierungsrisiko.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
1.5.3.2	1.5.3.2 Klimakterisches Syndrom <u>Anmerkung</u> Auch zum Klimakterischen Syndrom ist eine Überprüfung der Evidenz anzuregen. Die seit mehr als 20 Jahren propagierte Aussage, dass eine Hormonersatztherapie (HRT) mit Östrogen und Progesteron kurzfristig BCs initiieren kann [14,15], ist nicht richtig. Wenn BCs im Mittel 14-15 Jahre wachsen, muss eine Inzidenzerhöhung durch einen anderen Effekt erreicht werden: die Beschleunigung des Wachstums prävalenter BCs. Zeitversetzt um die Wachstumszeit werden dann die zusätzlichen BCs auftreten, deren 2faches Risiko, etwa 700 statt 350 je 100 000 Frauen durch die zeitliche Begrenzung der Hormonersatztherapie und durch Teilnahme am Screening Programm reduziert werden kann. Selbst bei BC-Patientinnen mit guter Prognose kann bei entsprechender Indikation eine Hormonersatztherapie in Frage kommen, die keine MET initiieren kann. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> HRT ist bei etwa 20% der Frauen mit gravierenden klimakterischen Beschwerden und ohne Brustkrebs eine wirksame Therapie. Diese Behandlung kann kurzfristig keinen Brustkrebs initiieren, nur prävalente beschleunigen. Das Risiko kann durch ein jährliches Screening reduziert werden. Es führt erst nach 10 und mehr Jahren zu einer erhöhten Inzidenz, ab dem Alter von 60 Jahren zu 700 anstelle von 350 Neuerkrankungen je 100 000 Frauen. Dieses Risiko kann durch eine kürzere Hormonersatztherapie und regelmäßige Teilnahme am zweijährigen Screening-Programm reduziert werden. <u>Letzter Satz von 1.5.3.2 anstatt „</u>Eine systemische Hormonersatztherapie wird nicht empfohlen.“ Sollte es heißen: Bei Patientinnen mit Brustkrebs und sehr guter Prognose bei kleinen hormonrezeptorpositiven Tumoren, ohne Lymphknotenbefall und niedrigen KI67 kann bei gravierender Symptomatik wegen des geringen Brustkrebsrisikos eine Hormonersatztherapie empfohlen werden. Neue Metastasen werden nicht initiiert, das Wachstum prävalenter Metastasen kann beschleunigt werden.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Partridge, A.H., et al., *Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer.* N Engl J Med, 2023. **388**(18): p. 1645-1656.
2. Davies, C., et al., *Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial.* Lancet, 2013. **381**(9869): p. 805-16.
3. Tolaney, S.M., et al., *Updated Standardized Definitions for Efficacy End Points (STEEP) in Adjuvant Breast Cancer Clinical Trials: STEEP Version 2.0.* J Clin Oncol, 2021. **39**(24): p. 2720-2731.
4. RKI_Zentrum_für_Krebsregisterdaten. 2025; erhältlich unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/ZfKD/zfkd_node.html.
5. Early Breast Cancer Trialists' Group, *Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.* Lancet, 1992. **339**(8784): p. 1-15.
6. Early Breast Cancer Trialists' Group, *Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.* Lancet, 2005. **365**(9472): p. 1687-717.
7. Cuzick, J., et al., *Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial.* The Lancet Oncology, 2015. **16**(1): p. 67-75.
8. Wanebo, C.K., et al., *Breast cancer after exposure to the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki.* N Engl J Med, 1968. **279**(13): p. 667-71.
9. Hölzel, D., et al., *Prolonged time to breast cancer surgery and the risk of metastasis: an explorative simulation analysis using epidemiological data from Germany and the USA.* Breast Cancer Research and Treatment, 2025. **211**(1): p. 151-160.
10. Hand, E., *Jahresbericht Evaluation 2021 - Deutsches Mammographie-Screening-Programm*, Kooperationsgemeinschaft_Mammographie, Editor. 2023.
11. Bockhorn, M., R.K. Jain, and L.L. Munn, *Active versus passive mechanisms in metastasis: do cancer cells crawl into vessels, or are they pushed?* Lancet Oncol, 2007. **8**(5): p. 444-8.
12. IQTIG, *Bundesqualitätsbericht 2023*, 2023. https://iqtig.org/Veroeffentlichungen/Bundesqualitaetsbericht/
13. IQTIG, *Bundesqualitätsbericht 2024*. 2024. https://iqtig.org/Veroeffentlichungen/Bundesqualitaetsbericht/
14. Chlebowski, R.T., et al., *Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial.* JAMA, 2003. **289**(24): p. 3243-53.
15. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, *Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence.* Lancet, 2019. **394**(10204): p. 1159-1168.

Breast cancer initiation, growth, and survival: Evidence synthesis challenging current prevention and adjuvant treatments

Dieter Hölzel[1], Kathrin Halfter[1], Michael Molls[3], NN[4], NN[5].. , Anne Schlesinger-Raab[1]

1 Institute of Medical Information Processing, Biometry and Epidemiology (IBE), Faculty of Medicine, LMU Munich, Marchioninistr. 15, 81377 Munich, Germany

3 Institute for Advanced Study, Technical University of Munich, Lichtenbergstraße 2 a, 85748 Garching, Germany and Emeritus Professor of Radiooncology

NN[4] Inquiries are currently being made to the directors of breast centers and those involved in

NN[5] developing guidelines

Keywords

Breast cancer, Hormone receptor, Lymph node infiltration, Hormone replacement therapy, Chemoprevention, Adjuvant endocrine therapy

Abbreviations

ADH	Atypical ductal hyperplasia
AT	Adjuvant endocrine treatment
AI	Aromatase inhibitor
(C)BC	(Contralateral) Breast cancer
CI	Cumulative incidence
CP	Chemoprevention
HR-/+	Hormone receptor negative/positive
HRT	Hormone replacement therapy
MET	Metastasis
MfT	Metastasis-free time
(x)pLN	(Number x positive lymph nodes) nodal burden
RS	relative Survival
S-Fig.x	Figure x in supplement
TAM	Tamoxifen
TC	Tumor cell
TD	Tumor diameter
VD(T)	Volume doubling (time)
WHI	Women's Health Initiative

Declaration of interests

DH, KH, UM, AS-R disclose no financial and personal relationships that could inappropriately influence their work. MM as Director of the IAS ….., NN1 … NN2 …

Contributors

DH, KH, AS-R designed and carried out the analyses of the MCR data and drafted the report. AS-R accessed and verified the data, KH analyzed SEER data for comparisons. UM contributed to the manuscript and read it critically.

All authors extensively reviewed and discussed the evidence for the five points, thereby contributing to the present form. ChatGPT-4 was used to improve the clarity and flow of some sentences. All content and interpretations are those of the authors.

Acknowledgements: First and foremost, we acknowledge the patients whose data were available for research purposes. We also thank the staff and especially Gabriele Schubert-Fritschle for their decade long work for the former Munich Cancer Registry. We also fondly remember Prof. Jutta Engel, who passed away in 2023, for her tireless commitment to breast cancer research.

Corresponding Author: Kathrin Halfter, E-Mail: halfter@ibe.med.uni-muenchen. de

Abstract

Over decades, the prognosis of breast cancer has significantly improved, driven by advances in screening, local control and systemic therapy. Long-term datasets with more than 20 years of follow-up allow refined analyses of growth of primar tumours and their not eradicated metastases. These data indicate that small hormone receptor-negative and -positive tumours (≈10 mm) have typically grown for a median of 5.9 and 14 years, respectively, with corresponding metastases developing over 4 and 10 years. Metastatic seeding begins when primary tumours reach ≈5 mm, providing a comprehensible interpretation for the impact of early detection, chemoprevention and systemic treatment.

Based on these analyses this review aims to highlight options for further improvements and optimization of current treatment approaches. Earlier or delayed treatments have opposite effects on treatment outcome. Treatment delays measurable in days, summarized by the statement “every day counts”, translate into preventable deaths. Tumor cells in lymph nodes lead to macroscopically detectable involvement within a few months without becoming an additional source of MET. Epidemiological patterns that emerge after the onset of menopausal estrogen-progestin therapy support the evidence of acceleration of occult, prevalent tumours, whereas newly initiated tumours remain undetectable for several years and contribute to long-term risk.

Repeated short-term chemoprevention over a period of 1 to 1.5 years instead of 5 years, with repeat courses after five-year intervals, could prevent ≈45% of hormone receptor-positive tumors. Likewise, the interplay of preventive and adjuvant effects, together with systematic overtreatment bias, has shaped current recommendations for 10 years of endocrine therapy. Data suggests that intermittent endocrine therapies of about 1.5 years could eliminate efficient treatable micrometastases and subsequently eradicate occult contralateral tumours.

Introduction

In 2022, an estimated 2.31 million women were diagnosed worldwide with breast cancer (BC) and 664,685 (28.8%) died from the disease.[1] Given the high survival rates in Western countries of approximately 75%, the prevalence of breast cancer is approximately 19.2 times the annual incidence. These survivors carry heterogeneous risks of metastatic progression (MET). Approximately 2.2 million women currently live with metastatic BC diagnosed within the past decade (Fig.1D), representing a population 3.3-fold larger than the annual number of BC deaths. MET, whether present at diagnosis or emerging during follow-up despite treatment, remains the primary cause of BC-related mortality, making prevention, eradication or effective control of MET the central therapeutic goal.

Chemoprevention can eliminate ≈45% of occult BCs.[2] Screening enables earlier detection and reduces long-term BC mortality by ≈47%.[3] Personalized adjuvant therapies (AT), guided by predictive and prognostic biomarkers, eradicate >20% of emerging MET even before the 2000s.[4] This review examines the interplay between BC growth dynamics, MET progression and treatment outcomes. The synthesized evidence[5] for further developments is explained in detail, and can be supported and enriched by different simulations.[6-8]

I Clinical and epidemiological data from cancer registries and studies

The dynamic of the MET process is determined by established prognostic factors, including tumor diameter (TD), hormone receptor (HR) status, Ki67 and HER2. These factors capture BC growth and the dissemination of tumour cells. This is reflected clinically by the timing of MET and survival after MET. We reassessed population-based data from the Munich Cancer Registry, covering up to 5.17 million inhabitants with systematic follow-up from 1978 to 2021 (S-Fig.1-2).[9,10] High-quality care and universal access ensured timely availability of innovative ATs, implying that observed METs represent cases not eradicated by existing therapies. Since 2006, ≈45% of women aged 50-70 years and covered by this registry have participated in biennial screening. Comparable analyses can be reproduced using SEER data (S-Fig.3) or the data set of any breast center with long-term follow-up,ascertainment of METs and TD dependent survival.

Metastasis-free interval time

METs are the leading cause of death in BC patients. The basics of the MET process explain many relations. MET initiation occurs prior to diagnosis. Occult growth consists of two phases: the time from initiation to BC diagnosis and then time until MET detection. This time is ≈25% zero due to synchronous MET.[11-13] The measurable part of the MET-process, the metastasis-free time (MfT), requires a long follow-up period for accurate assessment.[14] With >20 years and restriction to first primary tumours, more than 98% of METs have already occurred.[15-18] As with survival from MET, MfT

strongly depends on HR status and Ki67 (Fig.1A) and correlates with tumor diameter (TD) and LN infiltration (pLN) (Fig.1B-C).

Median MfT with long follow-up is ≈2 years for HR- and ≈5 years for HR+ BC (Fig.1C). Because the BC diagnosis does not alter MET growth, these intervals represent roughly half of the occult metastatic phase, implying MET growth times of ≈4 and ≈10 years, respectively. This relationship enables estimation of MET initiation and the age of occult lesions at diagnosis. MfT distributions are right-skewed (Fig.1D). Late HR+ METs (>10 years) arise predominantly from small (pT1), node-negative, low-Ki67 expressing tumors.[19] These dynamics explain the successes and limitations of preventive and adjuvant therapies, both, due to the lack of selective efficacy, i.e. , the partial eradication of MET at any age by ATs. (Fig.1C, Fig.S-10).

Survival after metastasis

Despite therapeutic advances, neither the median survival rate nor the long-term survival rate has improved substantially for patients with MET, the latter due to more frequent chronicity (Fig.2A).[20] Survival largely depends on growth properties of the MET, inherited from the BCs. Stratification by HR status and Ki67 categories reveals a median survival difference of ≈2.5 years, comparable to molecular subtypes (Fig.2B, S-Fig.5). A similarly broad range emerges when grouping patients by metastasis-free interval (MfT) (Fig.2C). Slow-growing MET (Fig.1C) determine the survival curve and survival of more than 5 years.

Population-based survival curves allow estimation of MET prevalence (Fig.2D).[21] The 10-year prevalence reflects all patients living with MET diagnosed in the preceding decade and corresponds to a 3.3-fold the annual BC mortality. Extended follow-up shows that 20- and 30-year prevalence of all BC survivors accumulate to factors of 14.8 and 19.2 of yearly incidence (S-Fig.4).[22]

Survival from diagnosis

The frequency of METs and their growth determine tumor-specific survival after diagnosis and can be derived from relative survival. With guideline-based treatment, only non-eradicable METs occur. Stratifying BC by 5-mm tumor TD increments produces an ordered sequence of survival curves (Fig.3A, S-Fig.6). Tumors ≤5 mm deviate from this pattern because of a higher proportion of HR- BCs. Few patients with large tumors survive for 15 years. For tumors with a TD of 26-30 mm, more than 5% of deaths due to MET are observed after 15 years. For pT1b BCs (6-10 mm), 10-/20-year mortality is ≈2%/≈5%, the complement of relative survival and consistent with MET initiation shortly before diagnosis and a MfT of ≈10 years. The relationship between 15-year relative survival and TD can be described by a Gompertz function and shows increasing LN infiltration as MET rises (Fig. 3B). However, METs can be initiated without LN infiltration, as shown by the 20-year survival rate of 89% (Fig. 3C). This correlation between TD and survival rate should be the same in every population that

adheres to the guidelines. However, the overall survival rate for all BCs within populations generally varies with the size distribution of BCs. Therefore, significant differences in survival rates may be compatible with equivalent treatment success. The proportion of M1 cases increases with TD according to a quadratic function, possibly reflecting a dependence of metastatic shedding on the primary tumor's surface area. If only events involving the primary tumor are considered and contralateral BCs and other malignancies are excluded, each cohort converges to an asymptotic cure rate causedd by prevalent non-eradicable MET. Cumulative MET incidence by molecular subtype illustrates these cure fractions, with luminal B HER2- showing the largest deviation (Fig.3D).

Clinical epidemiological data and the growth of BCs

The 15-year survival rate (Fig. 4A (8)) indicates the increase in mortality per mm and, at the same time, the onset of METs, since most patients die from METs (Fig. 4B). This allows the growth rate of the METs to be measured relative to the growth of the BCs. Assigning TD, tumor-cell numbers and growth duration via volume doubling time (VDT) enables reconstruction of individual growth trajectories (Fig.4A).[23,24] VDTs are estimated from serial imaging, focal size changes relative to the previous screening and are for HR- and HR+ BC ≈72 and ≈170 days, respectively, and ≈150 days across all BCs.[25-27] Reaching 10 mm requires ≈30 doublings, corresponding to ≈5.9 years for HR- and ≈14.0 years for HR+ BC. This is consistent with observations from chemoprevention studies in HR+ BCs [28] and should be taken into account, since VDTs cannot be measured during subclinical growth. However, even 170 days is a conservative estimate, because HR+ BCs with a mean TD of less than 15 mm are diagnosed in a 2-year screening program. These BCs were generally < 5 mm two years ago (Fig. 4C). For 5 mm, this results in 154 days for a VD; with an additional loss of 10 cells, e.g., due to mitotic error, the figure is even 140 days. MET growth (Fig.1C) yields mean VDTs of 49 (HR-) and 122 days (HR+), mirroring primary MET ratios (2.5 and 2.4). Both primary and metastatic VDTs vary widely (Fig.1D), underscoring their importance for prognostic modelling and prediction.[29] Growing BCs initiate METs at a rate of 1.4% per millimeter for TD ranging from 12 mm to 30 mm, as described by the Gompertz function for observed survival. With each millimeter, METs are initiated, which grow according to the Weibull distribution (Fig. 1D). This also explains M1 findings in small BCs. Together with the VDT, the benefits of early detection and the risks of surgical delays can be assessed. (Fig.4C). Population-based incidence and mortality provide complementary values. The global mortality/incidence (M/I) ratio is 28.8%,[1] and 25.0% in Germany,[30] in line with a 20-year RS of 72% (Fig.3A). In the USA, an M/I ratio of 13.6% approximates mortality after only 9.6 years and should not be used as a benchmark.[31-33]

II Conclusions based on clinical and epidemiological Data

The median growth times of HR-/+ BCs from initiation up to 10 mm TD are ≈5.9/14 years, and of their

HR-/+ METs 4/10 years. Drawing on population-based cancer registry data with long-term follow-up, the growth processes of BCs and METs are analyzed, modeled, and used to derive new interpretations of key BC studies. These interpretations are supported by detailed reasoning because they suggest changes to current treatment recommendations.

Early detection and delayed treatment

Earlier or delayed treatment has opposite effects due to the growth of the primary tumor.[34-36] Detecting and treating BCs at 15 mm rather than 14 mm leads to an estimated 1.4% increase in MET initiation (Fig.4C). With a conservative VDT of 170 days, this corresponds to ≈51 days of postponed treatment. Even the MET risk associated with 0.1 mm additional growth becomes relevant when scaled to national populations, let alone the 2.3 million global BC cases per year.[1] This relationship illustrates the continuous initiation of METs, which then growth according to a Weibull distribution, and contradicts the assertion that an eight-week delay in surgery is clinically acceptable.[37] METs initiated during the delay manifest approximately 4 or 10 years later in HR−/HR+ BC (S-Fig.7)[38] and therefore most of HR+ BC METs remain undetected within 5-year follow-up of the study. Given the MET process, routine treatment timelines warrant reassessment. Current average surgical delays of 36/26 days in the US and Germany[37,39,40] correspond to an additional 0.75/0.54 mm tumor growth in HR−/HR+ BC. With 287,850/71,375 BC diagnoses annually, this translates into roughly 4,676/918 (±137/61) preventable deaths.[36,41] The estimated number of cases, assuming a delay of (exactly) 36/26 days with a 20-mm TD, is about 17,000/11,000 patients per group. The effect is small, but with 1.5%/0.6% avoidable mortality in a BC-population, it is clinically relevant.

Early detection of smaller tumors underpins the benefit of screening. The relevant time line for determining treatment delays begins with the diagnostic mammogram showing suspicious findings, followed by the confirmed diagnosis and the start of treatment. There should be few days without action along this timeline. A hypothetical 14-day delay for obtaining a second opinion for example would reduce the screening-associated survival benefit by ≈0.38% (Fig.4C). Lowering mean TD at detection from 20 mm to 15 mm could raise 20-year survival from 80.1% to 87.4%, reducing mortality by ≈7%. Pandemic-related shifts in incidence and stage distribution further illustrate the population impact of delayed diagnosis.[42,43]

The phrase “Every day counts” reflects the functional relationship between survival and TD and emphasizes the importance of avoiding any unnecessary delay. This principle applies broadly across solid cancers.[35,38] Therefore, as soon as a tumor is confirmed, every patient should be quickly transferred to a tumor center with all their medical records. In BC, neoadjuvant therapies started promptly after confirmed diagnosis can mitigate harmful delays when timely surgery is not achievable.[44-46]

Infiltrated lymph nodes

LN involvement, quantified by the number of pLN, is like TD a strong surrogate for MET initiation that has already taken place. Patients presenting with 0pLN have a 20-year RS of 89%, implying that ≈11% experience BC-related death after distant relapse (Fig.3C). With 1pLN, RS falls to 73%. If the first pLN acted as a gateway for downstream MET, survival curves would be expected to diverge only after a long latency, mirroring the delay-effect. Instead, a shortened MfT is observed, indicating that a higher pLN correlate with earlier MET manifestation rather than causing it.

This inverse relationship strengthens with increasing tumor size: among 100 patients with 6-10 mm BCs, 13 harbor 31 pLNs; in cohorts with 25-30 mm tumors, 47 patients show 182 pLNs and 6 patients have ≥10 nodes (S-Fig.8). If each pLN generated MET, MET risk would rise non-linearly. However, survival curves reveal a progressive shift toward earlier MET with each additional pLN. These data imply that LN infiltration reflects the duration of systemic spread, not its origin. BC can therefore become systemic very early on, and LN involvement is an epiphenomenon of dissemination: the greater the number of pLN, the shorter the MfT (Fig.1B).[47-49] Accordingly, subgroup survival curves stratified by pLN converge more rapidly toward their respective cure rates (Fig.3C). The limited genomic resemblance of pLNs and organ MET likely reflects infiltration by adjacent TC rather than clonal expansion to distant organs.[50]

LN infiltration occurs in parallel with systemic dissemination rather than as a hierarchical cascade.[51] Tracing studies of disseminated TCs and pLN-derived cells corroborate these synchronous pathways and may hold therapeutic value.[52,53] Recognition that pLNs lack metastatic potential validates the shift away from radical LN dissection, a procedure with long-term morbidity.[54-57] In selected cases, even sentinel node biopsy can be omitted.[58] Positive LN cannot, therefore, be a relevant cause of MET.

Although regional LN radiotherapy reduces mortality by 10%, this does not contradict that pLNs do not metastasize.[59] Its benefit, evident even in node-negative patients and within the first 1-4 years shows that pLN are not a significant cause of MET, in fact, radiation therapy is perhaps even harmful in long-term follow-up. (Fig.6A).[60-63] The principle that “pLN do not metastasize” is now supported across multiple tumor types: radical dissections fail to improve survival, and selective approaches suffice for regional control.[47,64,65]

Notably, disseminated TCs become detectable in LNs within <1 year, even in small BCs (S-Fig.8). This follows from the growth period of ≈5 mm and the resulting increase in pLNs. This rapid tumor growth does not translate into progressive LN outgrowth, as LN-resident TCs typically enter proliferative arrest.[66,67] Meanwhile, the combined fraction of cases with 1-2 pLN and the expected MET incidence in node-negative BCs remains nearly TD-independent (Fig.3B). MET incidence itself increases with TD

from ≈11% to >30%, a gradient only partially captured by recurrence scores designed to identify high-risk tumors.[68-70]

Hormone replacement therapy

Following the introduction of combined estrogen-progestin HRT, an increase in BC incidence was observed.[71,72] It has been estimated that HRT use since 1990 contributed roughly one million additional BC cases in Western countries within five years.[73] The BC risk has recently been confirmed again.[74] However, this association warrants reconsideration. HRT cannot plausibly initiate BCs that reach detectability within one VDT of 150 days, as implied by the WHI findings.[75-78] HR+ BCs typically require ≈14 years to grow from the first malignant cell to a 10 mm tumour (Fig.4A). If METs grow for 10 years, BCs must grow more slowly; otherwise, there would be no M1 findings. A comparable 15-year induction period was observed following radiation exposure among survivors of the atomic bombings.[79] Even rapidly proliferating tumours of 2.5 mm likely evolve over several years (Fig.4C). Moreover, no evidence supports the notion that HRT ”reactivates” dormant, near-detectable BCs and kicks off explosive growth.[80] There is no evidence that HR+ BCs grow faster than HR- BCs and become detectable within five years of starting

Two mechanisms may explain observed incidence patterns: HRT accelerates the growth of pre-existing HR+ BCs and simultaneously increases BC risk (Fig.5).[78,81-83] Growth acceleration produces an immediate incidence rise by advancing the detection of prevalent lesions (S-Fig.9). HRT-induced BCs emerge only after a latency of ≈14 years, with an estimated 2.6 cases per 100 users after four years of therapy.[73] This dynamic is modeled in Fig. 5 and, using a growth acceleration factor of 1.4 and a risk factor of 2, can reproduce the WHI results. The pronounced decline in US BC incidence after 2003 is consistent with abrupt discontinuation and waiver of initial use of HRT following WHI publication (S-Fig.9).[83-86]

Concerns about HRT-related BC risk disproportionately shaped public perception and limit effective treatment of menopausal symptoms. Increased incidence alone does not imply a corresponding rise in mortality,[87] but accelerated tumour growth can result in larger TD, higher pLN frequency and earlier initiation of MET, thus worsening prognosis. This growth-related risk can be minimized through annual mammography during HRT, whereas long-term risk from HRT-induced BCs is best addressed through regular biennial screening.[88] More detailed information about the short- and long-term health effects of HRT with the delayed risk of BC or the risk of thromboembolic events are essential.[89] They should explain that HRT should be limited to a few years and should not become a lifestyle medication again. FDA's withdrawal of labeling for HRT is a first step with announcing that

"we are going to stop the fear machine steering women away from this life-changing, even lifesaving treatment,"[90,91]

Chemoprevention (CP) and adjuvant endocrine therapy (AT)

CP and AT share important similarities. Both eliminate occult HR+-BCs and METs, which may have developed over a period ranging from a few days to 14 years in BCs and over a decade in MET. Neither approach is effective to date against large tumor burdens. Neoadjuvant endocrine therapies rarely achieve complete pathological remission.[92,93] Through modern staging and mammography, all detectable BCs and METs are excluded at the start of treatment. At initiation, all prevalent lesions are exposed to CP or AT and can be eliminated at any stage of development. This reflects cumulative incidence curves (Figs. 6-7), which do not change during or at the end of treatment. If efficacy depends critically on lesion size, discrete treatment windows would emerge (S-Fig.10).

A notable feature is that risk reduction continues after therapy ends. The classical two-year TAM trials demonstrated persistent divergence of recurrence and mortality curves over a decade.[94] In CP trials[95], divergence begins after 6-12 months, with aromatase inhibitors (AI) Cuzick, 2020 #4452;Goss, 2011 #2826} or TAM[28,96,97], and persists post-therapy. The duration of CP was set at 5 years, perhaps because preclinical studies suggested that CP should be as long as possible.[98,99] Initially, the duration of AT began with 1-2 years and was extended several times based on studies. Historical analogies show that therapy length can be overestimated: chemotherapy once lasted 2-3 years until it was shortened to six months,[100] and trastuzumab was also tested for benefits of two years after an effective one-year course.[101] Considering all available evidence, even six months or less may suffice.[102] Yet rational, incentive-driven strategies to define minimal effective durations remain scarce - despite late events occurring a decade or more after treatment.

Extended treatment durations risk overtreatment bias. New BCs arising during CP or AT are frequently classified as recurrences and counted as positive endpoints, obscuring efficacy against lesions present at baseline. This can lead to the erroneous conclusion that longer therapy is inherently superior. CP duration was fixed at five years, whereas 10 years for AT emerged empirically.

The canonical five-year TAM duration may have historical roots in studies with a rat mammary model by Jordan,[103] where mammary tumors appeared rapidly and only continuous treatment over 150 days prevented new tumors. The clinical question became "How long is long enough?"[104] even though the alternative, "How short is short enough?" is logically equivalent.[105] One possible reason could be that the discrepancy between the tumor incidence rate and the duration of the disease in mice and humans - days versus decades - was not taken into account.[98]

Age of prevalent tumors also shapes treatment success. Linear widening of cancer incidence curves during the first year (Figs.6-7) indicates suppression of the oldest METs or BCs. In years two and

three, success reflects inhibition of smaller lesions requiring 1-2 years to become clinically relevant. The eradicable BCs or METs are eliminated earlier, not just shortly before they are detected. When late METs become rare (Fig.1), the effect diminishes, the curves become concave and asymptotically approach the cure rates. An unresolved key question is why most lesions become resistant: do they exhibit intrinsic resistance, acquire resistance under therapy, or exceed a size threshold beyond which suppression is no longer feasible?[106]

Chemoprevention (CP)

Large randomized trials such as NSABP P-1/P-2, IBIS-I with TAM or raloxifene[28,96,97], and IBIS-II and MAP.3 with AI[107,108] demonstrate that CP can eliminate sensitive prevalent BCs. After nearly 11 years of follow-up, invasive HR+ BC incidence was reduced by 32-49%, and by 45% in meta-analysis.[2] Participation in the studies required a negative mammography result and a twofold BC risk:[92,93], CP thus acts as a neoadjuvant therapy for occult BCs, with the first observable benefit only becoming apparent after about one year due to negative mammograhy. After 20 years of follow-up, the BC risk resulted in the expected general cumulative incidence (Fig.6B).[97]

The sustained reduction in incidence for 5-20 years after CP cessation implies suppression of HR+ BCs with an empirically derived growth period of ≈14 years and a volume-doubling time of 170 days. The timing of events in Fig.6B indicates that both pre-existing BCs and those initiated during CP are partially eliminated, and that eradicable occult BCs across all ages are eradicated within 1-2 VDT. It is noteworthy that the end of CP after five years does not change the linear CI. After a 5-year break, IBIS-I participants with AI in IBIS-II show an effect that arises from BCs newly initiated during the break. HR+ BCs pass on their growth characteristics to their METs and are also expected to grow according to a Weibull distribution. This means that the first BCs initiated at the start of the 5-year CP interruption can already be stopped once the CP resumes after 5 years, which is consistent with an average BC growth period of 14 years. These insights support short, intermittent CP, for example 12-18 months of AI followed by TAM or Raloxifen, repeated nearly every five years in postmenopausal women. This schedule aligns with one to two median VDTs of very slow-growing HR+ BCs.[107,109,110] Shorter, less burdensome regimens could be particularly valuable for individuals with lower absolute BC risk, including those with atypical ductal hyperplasia or HR+ ductal carcinoma in situ, and could be studied in pragmatic single-arm trials.[28,107,111-116] Avoiding overtreatment remains a challenge, especially as follow-up periods of even 20 years can still obscure efficacy (Fig.6C).

Evidence from AT underscores the feasibility of shorter prevention: even one year of TAM reduces CBC incidence by 26%, and two years by ≥40%.[94] Extending AT from two to five years offers minimal additional preventive benefit.[117,118]

A partial treatment effect also describes the magnitude of resistance. The linear CI suggests that resistance already exists and is not induced by the genomic instability of growing BCs (Fig.6A)[75,119] or

by the CP itself. Comparative genomic analyses of BCs arising in CP versus control arms could clarify these mechanisms. Data and logical inferences provide evidence for short intermittent CPs. (S-Fig.13A). Externally controlled long-term studies could reveal meaningful incidence reductions within 2-3 years and offer new prevention options for women aged ≥50, not just those with a higher risk of BC.

Extended adjuvant endocrine therapy

AT has evolved over half a century with its greatest successes before the 2000s.[120] Five years is standard for HR+ BC, and extending AT to 10-15 years is recommended.[121-123] Fig.7B shows that five years of TAM reduces 15-year mortality from 45% to 33.2%, corresponding to a TD of 20-25 mm (Fig.3A) and similar pLN rates (Fig.3B). As recurrence CIs show no treatment window (S-Fig.10) and therefore no trend toward control group after five years of TAM, eradicable METs of any age are already eliminated within the first five years of TAM.

This aligns with the ATLAS and aTTom trials, which justified extending AT to 10 years.[121,124-126] Continuing AT beyond five years has minimal impact by year 10, although ≈14% of METs occur during years 5-10.[49,127] It would be an oncological anomaly if, according to Fig.1C, half of the prevalent METs had to be treated for 10 years in order to destroy just a few percent. Susceptible METs appear to be already eliminated by the 5th year. The delayed effect after 10 years, in which TAM prevents only 3.7% of the 25.1% METs by year 15, is biologically inconsistent: If 10 years of TAM has no effect on METs between 5 and 10 years, then the 5th and earlier years of treatment will also be ineffective. As with CP, large and small METs are eliminated in the first few months of AT.

Circulating DNA/TC[128,129] and dormant cells[18,130-133] do not explain late MET. Nevertheless, TCs can be prognostically significant for localizing foci.[134-136] Elucidating the properties of this MET by disseminated TC could advance targeted therapies.[137-139] They can also be activated in immune-deficient patients and mice.[140,141] But no marker reliably predicts dormancy exit. The asymptotically achieved cure rates (Fig. 1) are inconsistent with a risk of MET due to long-term dormant TC. Because there is no explosive MET growth, the initiation must occur years before the MET diagnosis. If this risk existed, new METs would also be eradicated during AT; however, after the end of short AT, the TC initiation would have to become detectable with a time lag. This has not yet been observed. In the case of MET from HR-BCs, a dormancy effect appears even less plausible.[6,128,142] A druggable target for dormant TCs remains elusive. Therefore, most METs already initiated before the start of AT.

The non-asymptotic nearly linear recurrence increase in ATLAS implies a constant source. These are lifelong CBCs and other events that increase recurrence rates according to the STEEP criteria[143] They prevent the curves from asymptotically approaching the cure rate. (S-Fig.12). The risk of CBC and

perhaps local recurrence after breast-conserving surgery without MET risk[144] is 3-6?? times higher than that of BC, which is why there are likely to be more genetically caused BCs due to >180 genetic variants.[112,118,145-148] In populations, the CBC risk has been reduced since the 1980s through the systematic use of AT.[149] However, compared to the control, this CBC risk explains the delayed ATLAS effect as in the IBIS-I/II studies.[28] A recent meta-analysis confirms minimal benefit from 10 years of AT when using MET as the endpoint.[127]

CBC reduction occurs within few VDT, as CBCs for the next 14 years are already prevalent (Fig.7A). Reductions exceed 50% after 18 years and persist up to 30 years.[150,151] Extending AT from years 2 to 5 and from 5 to10 these CP effects gradually add up. STEEP-based trials thus integrate AT and CP benefits, inflating recurrence reductions (Fig.7C).[110] It is considered an overtreatment bias when a change in the endpoint, CBC prevention, justifies extending AT over MET.

Several studies suggest overtreatment: if AT acts only via CP after five years, interruptions should not matter-as seen in SOLE study. Shorter AT durations after five years of TAM are equivalent,[123,152-154] and fertility-related interruptions also cause no harm.[155] Restarting AT after breaks effectively becomes intermittent therapy.[156-159] Delays in starting AT, on the other hand, worsen the prognosis. A question in this context is whether patients would benefit from AT that begins, for example, 5 years after surgery. This should be the case because, in HR-positive BCs, 50% of MET are still expected to occur. Historical data with an AT delay of 2-5 years showed the preventive effect, but no significant due to only 217 patients.[160] However, delays in the AT of 90 days or more worsen the prognosis[161-163], shorter than one VD, suggesting size-driven resistance more than mutation-driven selection.[164,165]

Short AT improves quality of life and adherence,[166-169] and short CP after ≥5-year breaks could motivate uptake similar to screening.[114] With current AT options, 12 months may suffice.[170-174] Analyses of time-dependent AT effects on MET and CBC remain essential. If short treatment durations - perhaps even at a lower dose[175] and different side effects - are sufficient, studies with innovative ATs and treatment durations of several years should be rationally and empirically justified.[111] Delayed divergence of the survival curve after years may indicate METs that are no longer treatable.[170] Resistance may arise from MET size.

The historical success of AT with 20% mortality reduction across TDs[4] indicates that many METs are in early-stages at diagnosis. Despite increasing heterogeneity with TD,[176,177] prognosis does not worsen dramatically. According to Fig.3B, the proportion of patients at risk of MET with no pLN and with 1-2 pLN is almost 30% even with large TD. Their MET are at the beginning of their growth. Therefore, mapping the fractal tumor surface and the properties of its TCs is likely to be more promising than searching for personalized therapies through serial analyses of the tumor throughout the entire

course of treatment.[7]

Data and logical inferences provide the necessary evidence for short ATs. (S-Fig.13B). After five-year breaks, AT should be used as CP to reduce CBC risk.[178] Intermittent regimens shortened by >70% align with TAM's biological effects observed in animal models.[98,103] The apparent "AT anomaly" would disappear. If METs are eradicable, this occurs within months as seen for HR- BC[101,179] or low HR positivity.[180-182] Future analyses using MET as the sole endpoint could clarify the rationale for intermittent short ATs.

Conclusions

The conclusions emerging from clinical and epidemiological data and the evidence synthesis highlight the critical need for high-quality, long-term information from population-based cancer registries.[21] Comprehensive, prospectively curated longitudinal disease trajectory, linked to biomaterials offer a unique opportunity to elucidate the biological determinants of resistance and treatment susceptibility in BC. This review synthesizes several interconnected domains: MET-free intervals, survival following primary BC and metastatic progression, and their relationships to long-term outcomes. HR-/HR+ BCs exhibit growth durations of approximately 5.9 and 14 years, respectively, whereas the corresponding MET evolve over 4 and 10 years. Across all cohorts, cure, defined using MET as the outcome criterion, is achieved within a maximum of 25 years. In combination with incidence patterns, these temporal parameters render durations, risks and therapeutic effects quantitatively assessable. Together these findings support the following statements:

1. Earlier detection and delayed treatment represent two linked factors affecting the same biological process. Benefits and risks can be quantified. The maxim that "every day counts" is true, and hundreds of deaths can be prevented, contrary to assertions by Wiener.[37]
2. The number of pLNs is a prognostic factor, not a mechanistic driver of MET. Like TD, it reflects the duration of dissemination and the resulting MET risk but is not itself a relevant cause of MET.. This justified the end of radical lymph node dissections, as shown by Giuliano.[55]
3. Combined estrogen-progestin HRT causes an immediate increase in incidence due to accelerated growth of all prevalent BCs. No newly initiated BCs arise in 1-2 VDTs. An increase in BC risk becomes apparent only after roughly 14 years, contrary to interpretations by Chlebowski and more recent analyses.[71-73]
4. Intermittent CP therapies lasting 12 to 18 months, with repeat courses following 60-month breaks, are more effective than a single 60-month course of CP and can prevent approximately 45% of HR-positive breast cancer cases over a lifetime. Such short-course regimens may enhance uptake and adherence, aligning with the rationale proposed by Cuzick.[183]

5. Interrelated preventive and adjuvant effects have led to overtreatment with STEEP endpoints that are unsuitable for assessing efficacy and justified 120 months of AT. In contrast, intermittent therapy for 12-18 months suppresses treatable MET and, after approximately 60 months, targets newly initiated BCs. With improved adherence and fewer adverse effects with the same efficacy it may even outperform 120 months of AT, contrary to Davies and EBCTCG.[121,123]

These statements describe functional relationships, are data-driven and logical conclusions. They are based on observational data from registries and known studies and are evident, based on synthetic evidence. They could also be refined through reanalysis of available studies and their data. Reanalysis of studies, evaluation of carefully documented observational data with and without deviations from guidelines. Confirmation of conclusions by externally controlled trials could advance BC treatment in the short term and improve patient outcomes.

Figures 1-6

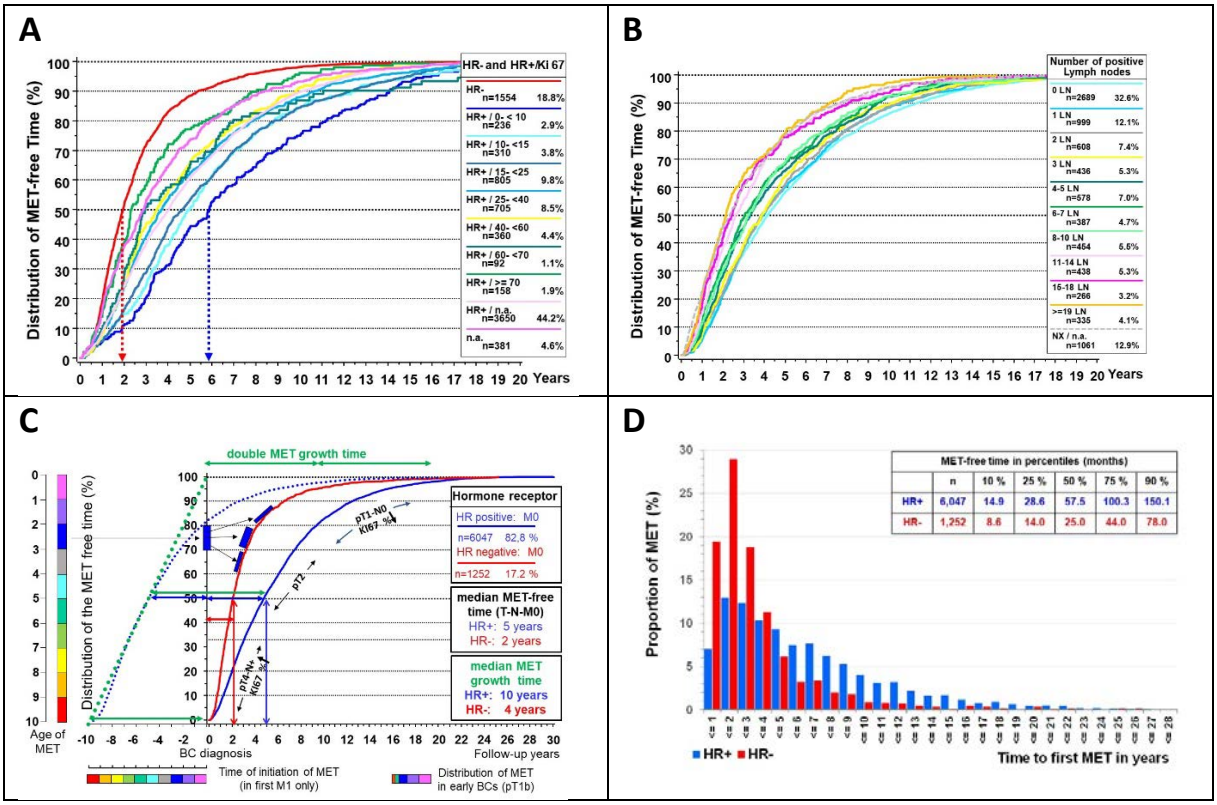


Figure 1: Factors influencing MET-free time (MfT; T-N-M0, n=8,251, 1988-2018).

(A) Distribution of MET-free time according to HR status and combinations of Ki67 with HR+ status

(B) MfT and number of x positive lymph nodes ((x)pLN).

(C) Estimation of growth time for METs and time window of MET initiation according to HR status. The distribution of HR+ BC MfT is shifted forward on the timeline by the median growth time, resulting in an estimated period for MET initiation (blue dotted line). Since slow-growing METs are also initiated before the BC diagnosis, the green dotted line corrects the initiation time of the MET for the 30% late METs. Their prolonged growth is not reflected by the shift in MET detection based on median growth time. The time from the initiation of a MET to the diagnosis of BC is equal to the age of the occult MET and depends on the prognostic factors of the specific BC. Therefore, the BCs of late onset MET after 10 years MfT typically exhibit a small TD, pN0 status, low grade, low Ki67, and are HR+. The asymptotic approximation to 100% up to 30 years after initial diagnosis reflects the skewed distribution of MET growth times as shown in Fig.1D.

(D) Histogram of MfT for HR-/+ BCs (T-N-M0, n=7,299, 1988-2010). M1-MET BCs (about 6% of all BCs) were excluded because their MfT equals 0 and would cause an artificial jump in the distribution to ≈25%. For the MET of HR+ BCs, a regression with a Weibull distribution with shape = 1.3 and scale = 6.54 yields values of 1.2 and 12.3 years, respectively, for the 10th and 90th percentiles of MfT following BC diagnosis, or for MET growth, 2.4 and 24.6 years. These results ultimately indicate subgroup specific cure rates that reach cumulative plateaus asymptotically between 10 to 25 years after diagnosis.

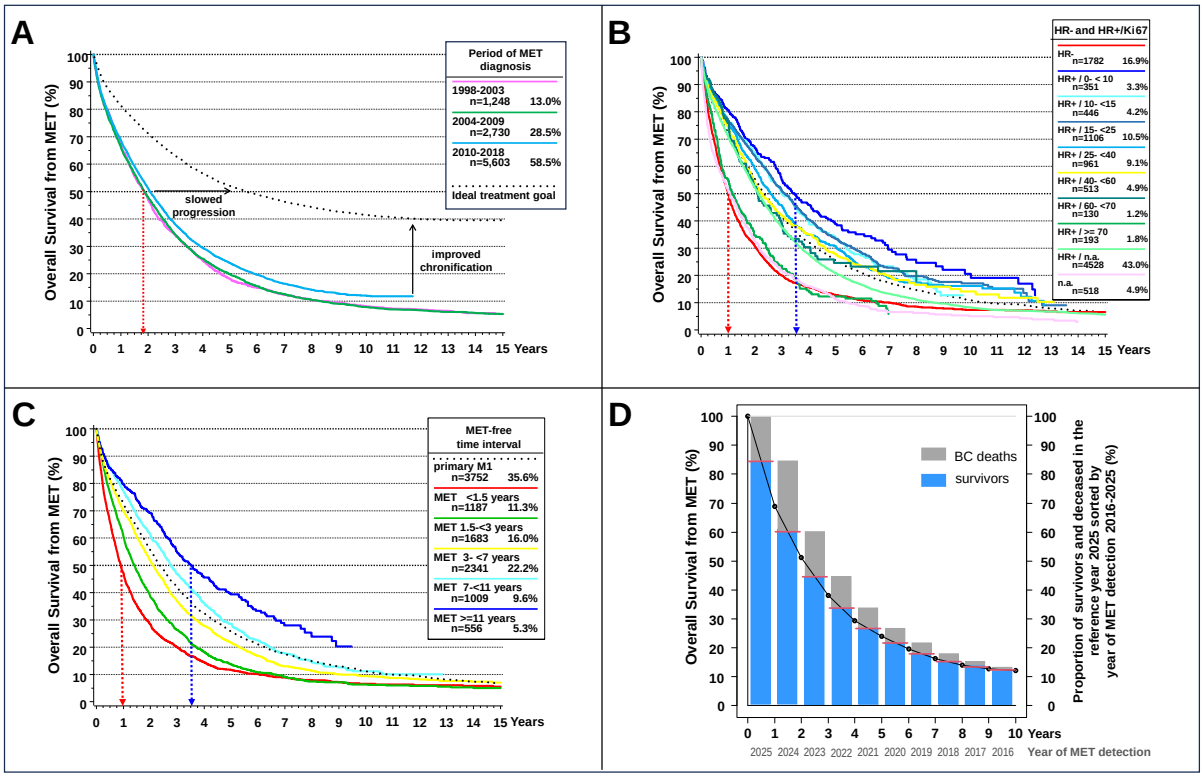


Figure 2: Overall survival after metastases (M1-MET and MET after a MET-free interval, n=10,528, 1998/2004-2018) stratified by

(A) Three time periods since 1998. A fictitious curve is included to illustrate the expected trend in survival improvements due to advances in systemic therapies.

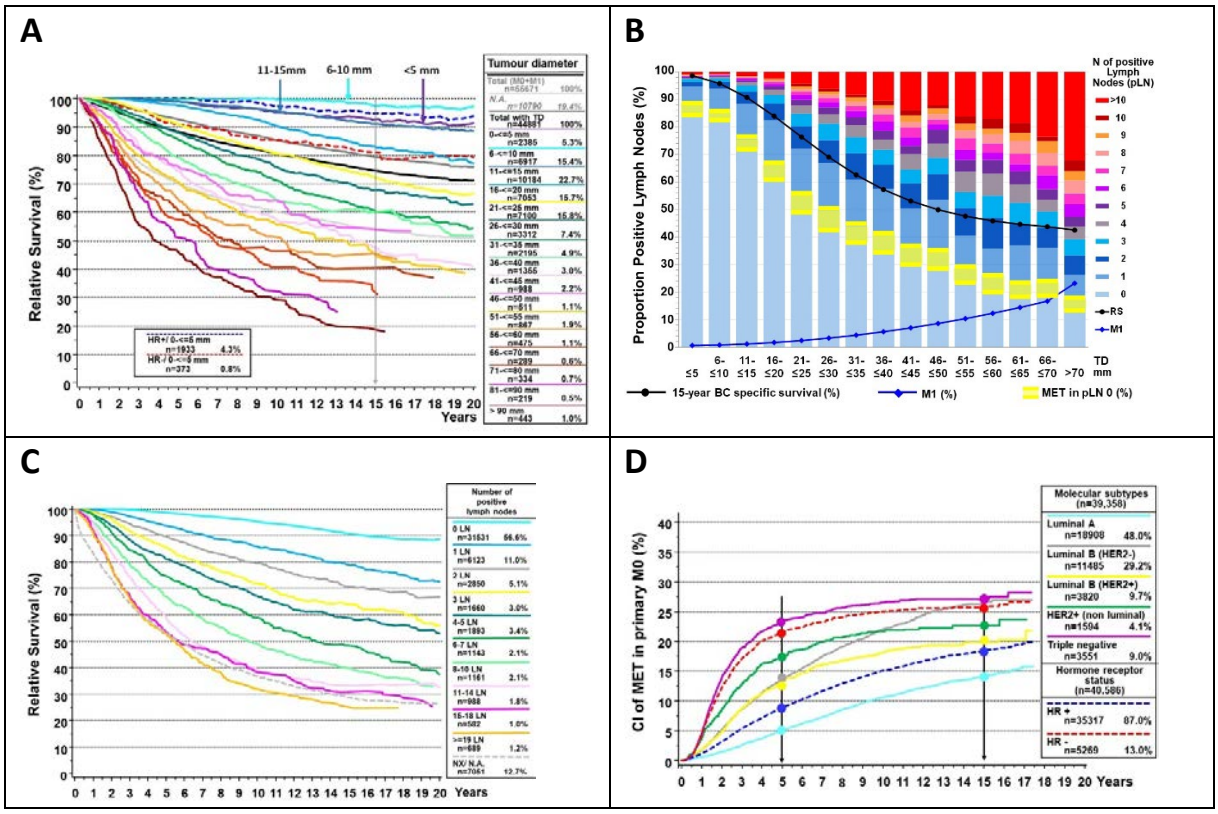
(B) HR- Status and combinations of Ki67 and HR+ Status for M1-MET BC (see also dotted line in Fig.2C).

(C) Overall survival since MET-diagnosis as dependent on the MET-free interval since BC diagnosis Compared to overall survival diagnosed with a M1 BC.

(D) ***Estimated 10-year prevalence, distinguishing between survivors and deaths in a reference year (e.g., 2025) ordered by year of MET detection***. The 10-year overall survival rate from all MET BC of 12.1% reflects the distribution of survivors and deaths across follow-up. In a steady state, population-based data provide comparable data on MET diagnosed in earlier or later years. For the reference year 2025, the second label of the x-axis and the right y-axis display the same distribution of deaths and survivors by year of MET diagnosis since 2016. The sum of the respective percentages of the deaths is 87.9%, complementary to the 10-year overall survival of 12.1%. The sum of the survivor proportions is 330%, which represents a multiplication factor used to estimate the 10-year prevalence of living patients with MET. This prevalence factor is multiplied by the annual number of BC specific deaths in the population to obtain the 10-year prevalence of patients with MET.

Overall (Kaplan-Meier method) and relative survival (Ederer II) were calculated in cohorts of first single BC patients without synchronous other neoplasia (S-Fig.2). Survival curves are truncated with 10 or 5 patients, in small subgroups, remaining at risk.

Figure 3: Prognostic endpoints according to disease characteristics



(A) Relative survival by TD. A TD of 19.8 mm with a 20-year relative survival of 75% represents the overall study population. The TD serves as a surrogate marker for the duration of MET initiation risk (Fig.4C). The gray arrow indicates 15-year relative survival, which is referenced in the Gompertz function shown below (C).

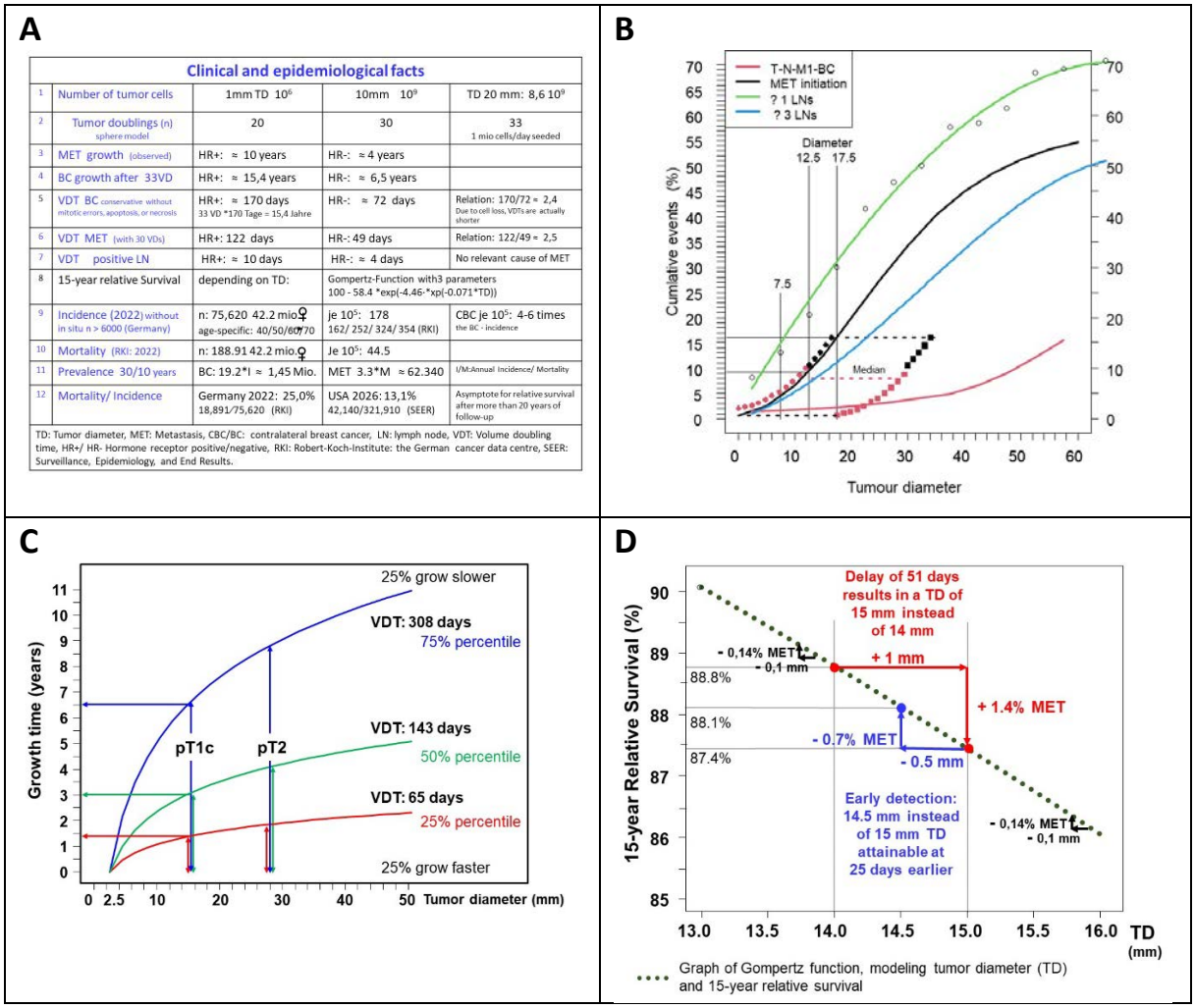
(B) The distribution of the number of pLN according to TD. Each 5mm TD subgroup exhibits a distinct distribution of prognostic factors, such as number of pLN or M1-BC proportion. The relationship between TD and the M1-MET proportion is: $\boldsymbol{M1}(\%) = \mathbf{0.53} + \mathbf{0.0035}\,\boldsymbol{TD^2}$ and provides a better fit than tumor volume. The relationship between TD and 15-year relative survival in (A) is described by the 3-parameter Gompertz function added here (black line $\boldsymbol{f_{(15-yr\ relative\ survival)}} = \mathbf{100} - \mathbf{58.4} \cdot \boldsymbol{e^{(-4.46 \cdot e^{(-0.071 \cdot TD)})}}$. This function explains 95.4% (R^2) of the variance. The 3 parameters define the asymptote, the cure rate, the shift on the TD axis, and the growth rate. The yellow steps indicate the proportion of patients with MET in the subgroups with 0pLN.

(C) Relative survival by number of positive lymph nodes

(D) Cumulative incidence of MET according to molecular subtypes and HR-/+ status.

The comparison between CI at five and fifteen years illustrates differences in MET growth rates across subtypes.

Figure 4: Growth of BCs and METs and volume doubling times (VDT).



(A) TD, number of TC, and VD (1-2) are alternative measures of BC size. Growth times of HR-/+ BCs (3) are taken from the literature[23], whereas growth times of MET are derived from MET-free times (4). Age-specific incidence rates of BC (9) and the ratio of mortality to incidence in the general population represent additional relevant parameters (12). The relative 10-year survival rate for the 2012 cohort is 86.2%, corresponding to 42,880 deaths.[33]

(B) The Gompertz function indicates the increase in mortality per millimeter caused by new METs.For BCs diagnosed at a TD of 17.5 mm, the mortality rate is 16.1%. 9.3% of these METs were initiated by the time the TD reached 12.5 mm, and 6.8% by the subsequent 5 mm. (●●) At 17.5 mm, there are thus prevalent METs of varying ages, and this corresponds to the MfT; the distribution up to the detection of the MET shows a uniform pattern (■■). If M1 findings are alrea dy present, all growth times are represented: twice the median time yields the average MET growth. At 7.5 mm, the METs have grown for only 1–2 years. An estimate can be made using the survival curve for 7.5 mm, in which the first deaths occur after more than 10 years.

(C) A BC with an initial TD of 2.5 mm requires 10.5 VD to grow to 28.3 mm ($2.5 \times 1.26^{10.5}$). Growth time depends on the VDT, for which 65/148/308 days were estimated for the 25/50/75 percentile.[25] A total of 10.5 doublings therefore corresponds to a growth duration of 1.87/ 4.26 / 8.86 years.[11]

(D) Tumor growth and BC-specific mortality (1 - relative survival) are used to estimate the benefit of early detection and the risk associated with surgical delays. The correlation described by the Gompertz function between 13-16 mm TD is nearly linear.[11] With a VDT of 170 days, a 14 mm BC grows by 1.0/0.5/0.1 mm in 51/25/5 days, and can initiate 1.4/0.7/0.14% MET. Consequently, in a group of 1000 patients, 14/7/1.4 MET can be prevented by early detection or caused by delayed intervention. This continuous risk of metastasis initiation supports the maxim: "Every day counts."[41], even though the growing time for 1 mm depends on the TD and is approximately 59/23 days at 12/33 mm.

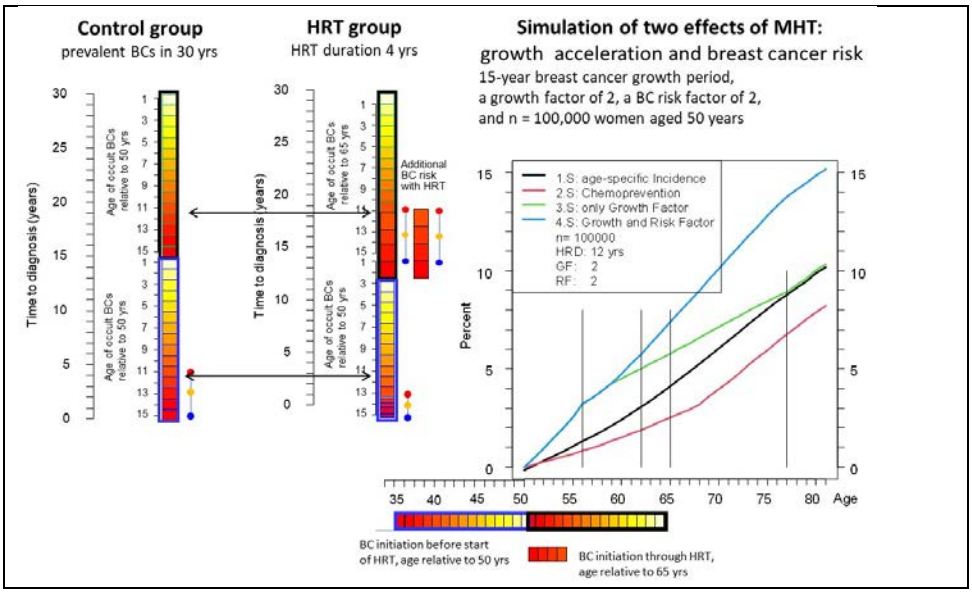


Figure 5: Onset, Prevalence, and Diagnosis of BCs with and without HRT
Regarding the onset of BCs, which grow for an average of 15 years, three groups can be distinguished relative to the start of HRT: the group before and after the start of HRT, and BCs that develop during HRT. The color scale (red: 15 years) represents the age of prevalent BCs at ages 49 and 64. This is shown in the first simulation, which uses age-specific incidence rates and serves as the control group. The second simulation describes a 2-year course of chemoprevention with 40% effectiveness; the third the effect of the growth factor, and the fourth the combined effect of growth and risk factors. Under HRT, with a growth factor of 2, all already prevalent BCs are diagnosed up to 2 years earlier. For BCs initiated under HRT, the diagnosis period is extended by up to 2 years. The HRT effects are illustrated by the cumulative incidences.

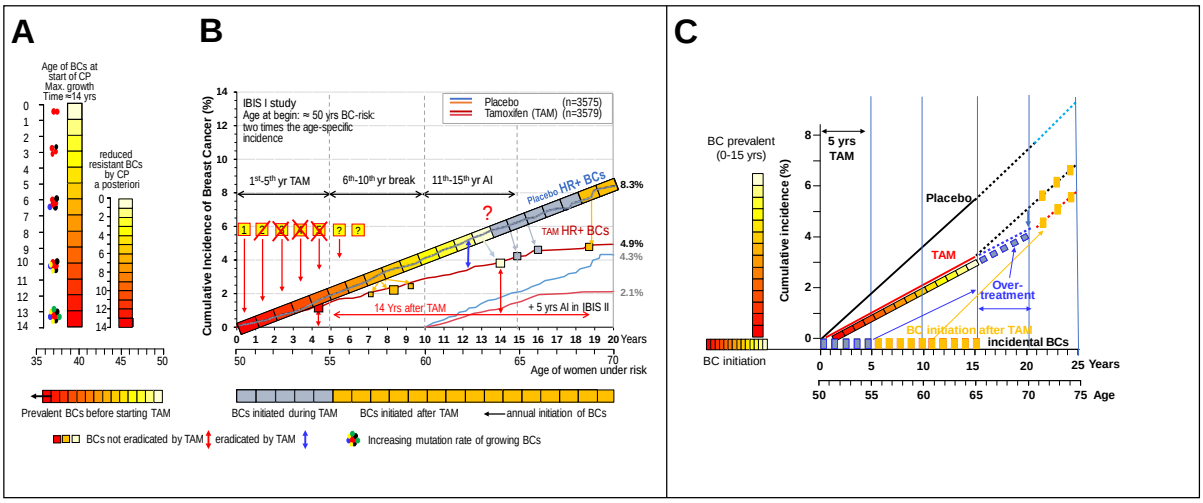


Figure 6: Initiation and prevalence of BCs, their Chemoprevention and associated overtreatment biases[#]

(A) Age distribution of prevalent BCs at the start of CP, assuming a TD of 10 mm. The first segmented bar shows the age of prevalent BCs at the start of CP. The horizontal bar below represents women's age at the initiation of the age-specific BCs. The shortened bar shows BCs resistant to CP that emerge a-posteriori after long-term follow-up in the TAM HR+ BC group. The age dependent mutation rate is depicted as colour coded clusters alongside the age axis.

[#] **Halfter, K et al: Reexamining the long-term treatment outcomes in hormone sensitive breast cancer. Poster No. 256P ESMO Breast Cancer Munich 2025**

(B) Collage of the IBIS I-II Study for the subgroups of HR+BCs with the origin of the BCs occurring in 20 years.*

Cumulative incidences of BCs over time increase linearly in the placebo group for HR+ BCs over 20 years, corresponding to the incidence from the age of 49.9 years of the study patients (according to Fig.1 of the IBIS I study). Since the incidence in the TAM group does not change after the end of the CP in the sixth follow-up year, all younger prevalent and eradicable BCs have already been stopped. This also applies to BCs newly initiated under TAM and expected after 14 years, which are therefore already stopped at the beginning of the CP. After a 5-year pause, further CP in IBIS II with AI was again successful in reducing BC incidence in 603 patients.

*** Cuzick J et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. Lancet Oncol 2015; 16:67-75.**

(C) Overtreatment bias in chemoprevention

If BCs grow for an average of 14-15 years before clinical detection, the first BCs that are both initiated during CP and therapy-resistant would occur around 14-15 years. This extension of the target criterion due to incident BC initiated after the start of CP becomes detectable only once incidence rates in both CP and control group rise in parallel, which occurs no earlier than 15 + 5 years after treatment initiation. (see summary S-Fig.13A)

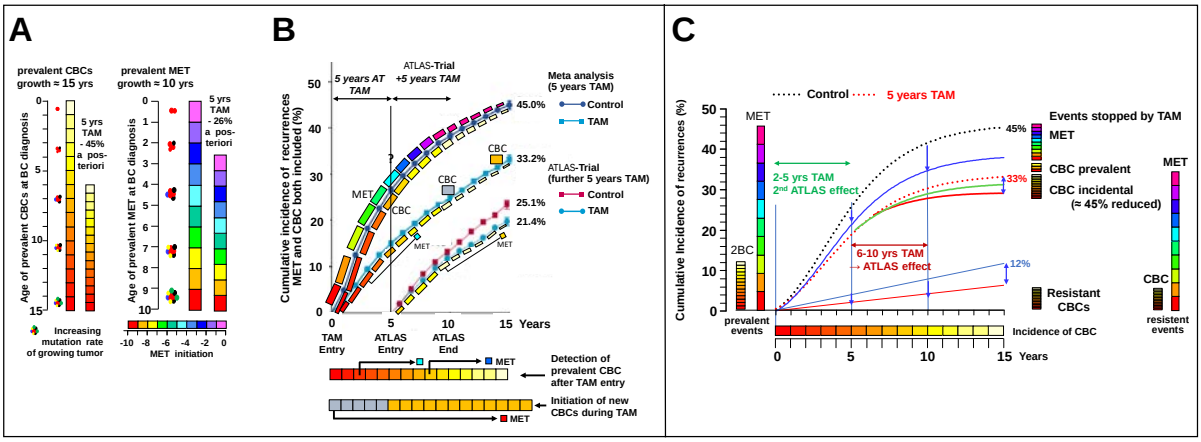


Figure 7: Initiation and prevalence of MET and CBC, their adjuvant treatments and associated overtreatment biases

(A) Age distribution of prevalent CBC (yellow-red scale) and MET (rainbow scale) in HR+ BC before the start of AT (TAM). Resistant CBC and MET after long-term follow-up are represented by shortened vertical bars. The horizontal bar below represents the age of MET initiation relative to AT entry.[+]

(B) Collage showing cumulative recurrences from the meta-analysis of 194 trials* with 5 years of TAM and the ATLAS trial with 10 years of TAM with the origin of the METs and CBCs occurring in 15 years.*[#]

The colored bars above and below the control group show the timing of prevalent METs and CBCs during follow-up. Under TAM, the number of these events decline in accordance with both adjuvant and preventive efficacy. The two bars below the x-axis show: 1. the occurrence of prevalent CBCs over 15 years and the METs initiated by them. 2. the initiation of CBCs, which is reduced by TAM up to the 5th year, and their occurrence during follow-up. The earliest of these newly initiated CBCs occur after ≈10 or more years and contribute to the observed recurrence rates and the ATLAS effect.

[+] **Halfter, K et al: Reexamining the long-term treatment outcomes in hormone sensitive breast cancer. Paper No. 256P ESMO Breast Cancer Munich 2025**

*** EBCTCG: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005, 365: 1687-717**

[#] **Davies, C et al.: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of estrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet 2013, 381: 805-16**

(C) Overtreatment bias in adjuvant treatment. At the start of AT, METs and CBCs, which will occur in the next 10 and 14 years, are already prevalent. Since TAM acts for one to two years to suppress or eradicate such events, these early reductions are reflected in the study endpoint of recurrence. If AT is extended to 5 or even 10 years, the ATLAS effect leads to two further improvements: a reduction in the incidence of CBC, and a subsequent improvement in fifteen years survival. Even with a 3-fold CBC risk, 15-year survival is improved by 5%-points at the age of 55 years, the mean age of the ATLAS cohort. Interpreting this improvement as a reduction in MET supports overtreatment with continuous AT rather than alternating adjuvant therapy followed by CP. MET initiated by CBC represent additional events that cannot be attributed to the first BC but nevertheless contribute to the observed ATLAS effect. (see summary S-Fig.13B)

Supplement

Breast cancer: Conclusions from initiation and growth of primary tumor and metastases and patients' survival for changes of preventive and adjuvant treatments

Table of Contents

S-Figure 1: Flow chart on Munich Cancer Registry (MCR) breast cancer data
S-Figure 2: 30-year and 20-year overall (OS) and relative survival (RS)
S-Figure 3: SEER data show similar associations between RS and MET-free time and period of initial diagnosis, TD, number of pLN
S-Figure 4: 30-year prevalence of BC survivors
S-Figure 5: Overall survival after MET according to molecular subtype
S-Figure 6: Distribution of local recurrence-free times and their cumulative incidences together with contralateral BCs.
S-Figure 7a/b: Relative Survival of hormone receptor positive and negative M0 BC in dependence on days delayed (1998-2016, n = 27,252 and n=3,438)
S-Figure 8: Tumor size, infiltration of lymph nodes and growth of lymph node MET
S-Figure 9: Tumor growth and growth acceleration by HRT with growth duration of BCs 15 years, HRT duration four years and factor 2 for growth acceleration factor and breast cancer risk factor
S-Figure 10: Scenarios for selective effectiveness of adjuvant therapies within a time window
S-Figure 11: The evolution of a prevalent BC cohort with or without chemoprevention and subsequent treatment.
S-Figure 12: Survival depending on the study endpoint
S-Figure 13A: Summary of evidence synthesis for intermittent short-term chemoprevention with Fig.6
S-Figure 13B: Summary of evidence synthesis for intermittent short-term endocrine adjuvant treatment (AT) with Fig.7

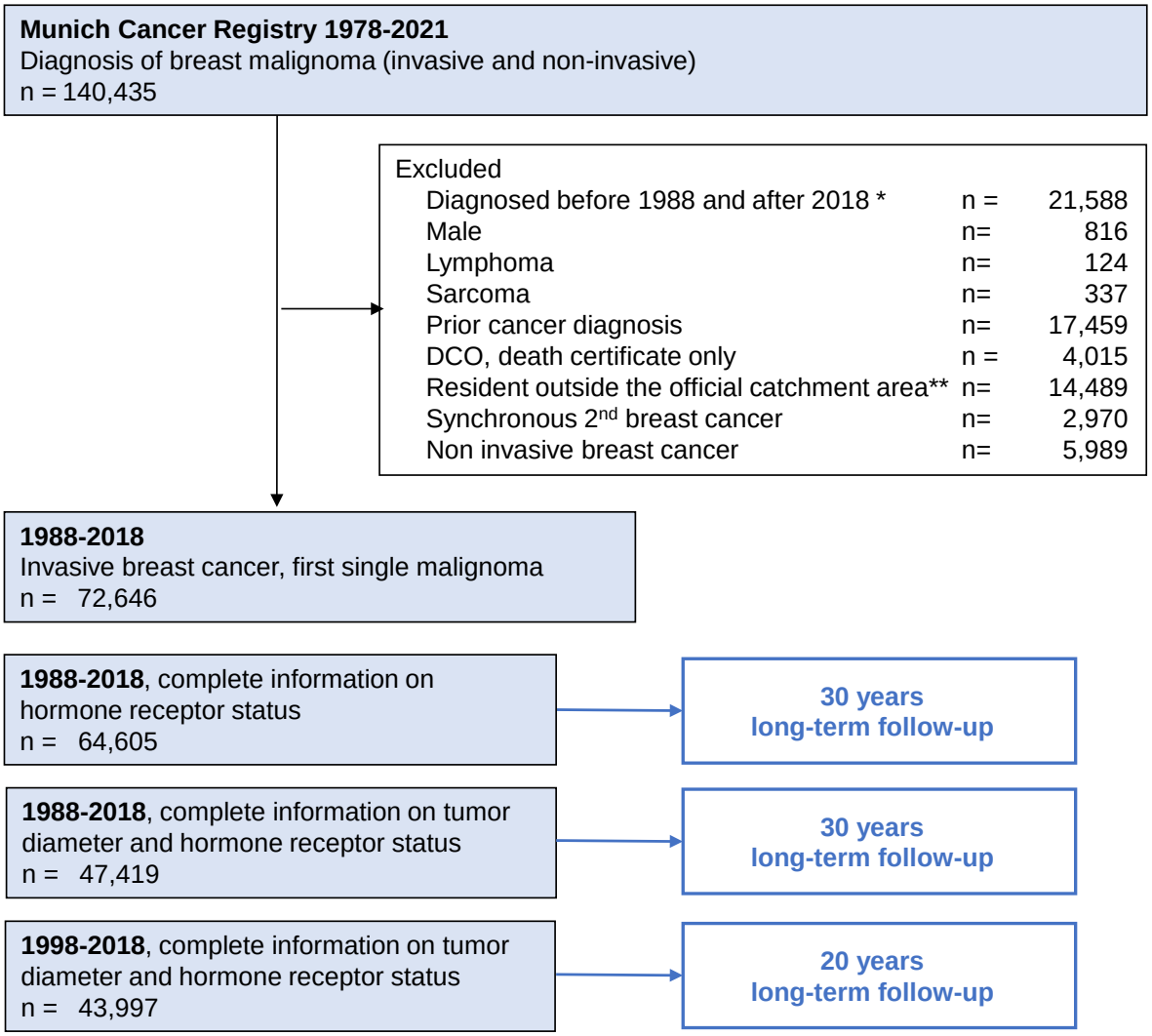


Figure S1: Flow chart on Munich Cancer Registry (MCR) breast cancer data concerning population-based analyses on long-term follow-up, survival, MET-free time distributions, cumulative incidence of MET, prevalence calculations. Founded in 1978 at a university institute for medical information processing, biometry, and epidemiology in cooperation with a comprehensive cancer center of two universities, the MCR developed into a population-based cancer registry for Upper Bavaria and parts of Lower Bavaria with about 5 million inhabitants.[9] The MCR established an advanced digital infrastructure early on, with cloud computing, routine plausibility and data quality checks, regular data analyses and reports, and access for all reporting departments and physicians to their own data. In 2021, following a modified implementation of the German Cancer Registry Act, the Bavarian Ministry of Health terminated this MCR database with nearly a million cancer cases together with the other Bavarian cancer registry database at Bavarian university cancer centers and withdrew these data from university research. All data were transferred to an authority-run cancer registry.* Since 1998, the MCR has contributed to Cancer Incidence in Five Continents 1998.[10] The age-specific incidences are almost identical to SEER and have been systematically compared in all tumor diagnoses.[9] By including death certificates systematically, the mortality/incidence ratio and thus the survival data are valid. It should be noted that the reporting of MET in the long term is not complete. Thanks to the direct involvement of pathologists in the reporting process the reporting of local recurrences was excellent, thanks to the digital infrastructure even distant MET without histopathologic

validation were reported quite good. Approximately 80% of MET in the course of disease were documented (estimated according to S-Fig.12. 100-75.6 (20-year RS)-19.5 (20-year CI MET) =4.9 → 4.9 / (4.9+19.5) = 20.1%; 100-71.3 (30-year RS)-23.0 (30-year CI MET) =5.7 → 5.7 / (5.7+23.0) = 19.9%). Since there is no indication of selective reporting of MET, the distribution function of MET-free time provides reliable data for MET growth. Together with the published data on volume doubling time for HR+/- BCs, the conclusions from this data review should be reliable.[23,25-27]

± Details are described in: D. Hölzel: Clinical Cancer Registries-A Polemic for the Digital Transformation to Electronic Patient Records. Mabuse Verlag 2023. 236 pages (in German)

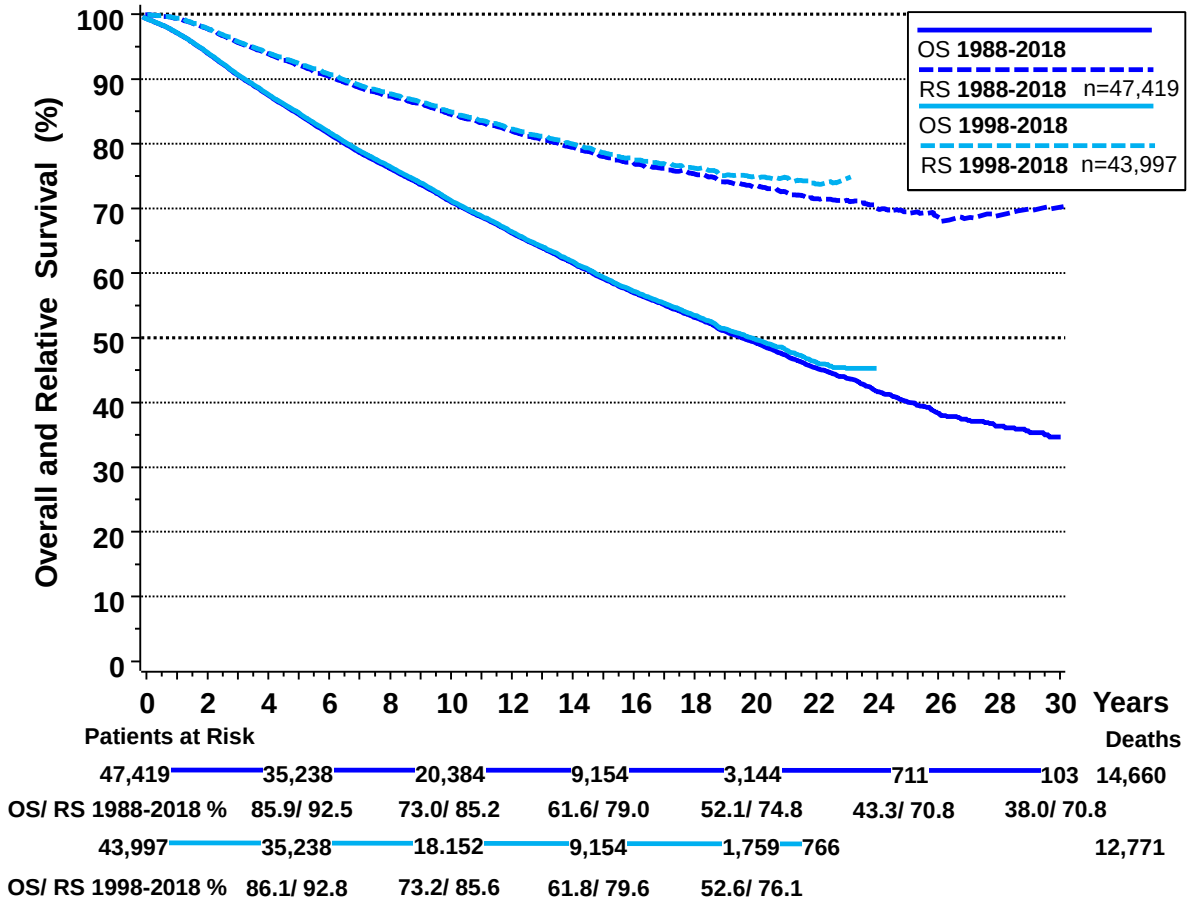


Figure S2: 30-year and 20-year overall (OS) and relative survival (RS) from a German population-based breast cancer cohort (BC is first single tumor, 1988-2018, 1998-2018). With a 30-year OS of 38%, RS shows a plateau of 70% after 25 years. The 20- and 30-year RS is 74.8% and 71.6%, respectively. In a more recent cohort from 1998 onwards the 20-year RS is 1.3%-points better with 76.1%, corresponding to the 2019 German mortality/incidence ratio of 0.254 (see Fig.4A). The plateau can be interpreted as a breast cancer cure rate, meaning that women who have survived BC 25 years are under the same mortality risk as their age cohort of the general population. Patients under risk over time and OS/ RS are presented below the graph.

* The relative survival is an estimate for tumorspecific survival and is calculated by dividing the overall survival after diagnosis by the survival observed in the general population with comparable age distribution.

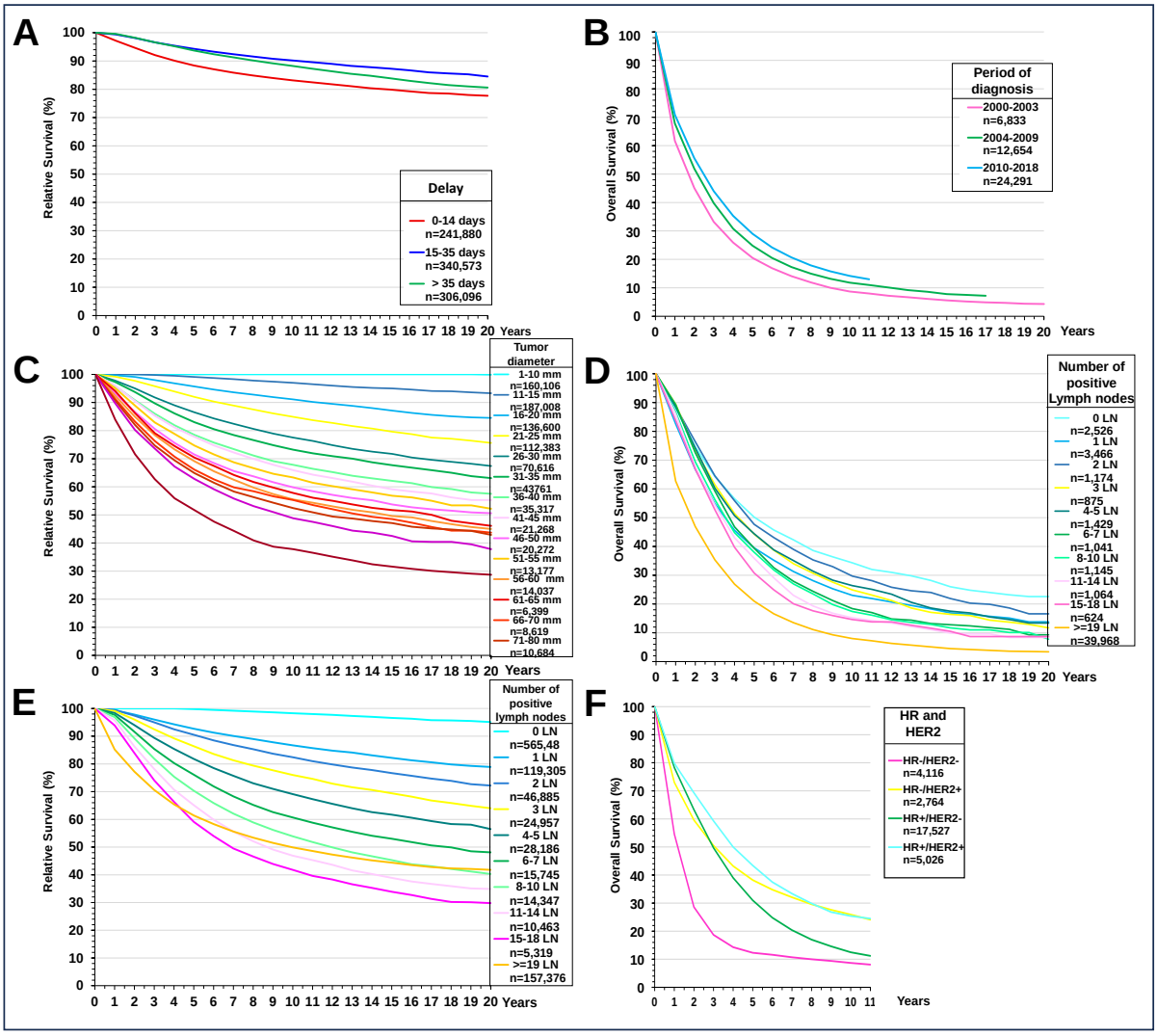
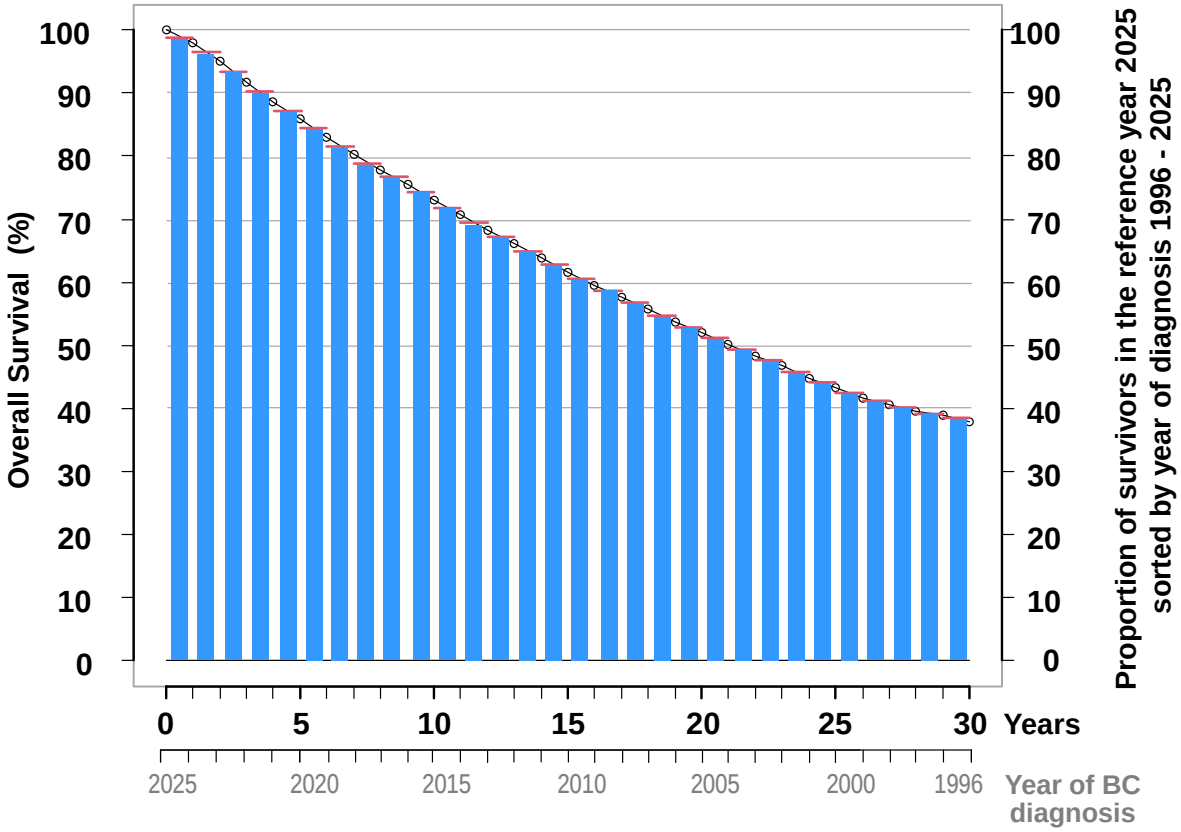


Figure S3: SEER data - analyses similar to those on MCR data. If analyses are restricted to first single tumors without other synchronous neoplasia, then cure rates are obtained for each subgroup that reach cumulative distributions asymptotically from around 10 to 25 years. Data sets with progression events and long-term follow-up then yield the same results. (**A)** Relative Survival by period of initial diagnosis, **(C)** TD (see Fig.3A) and **(E)** number of pLN (see Fig.3C), (**B)** Overall Survival from first MET (primary M1 and MET in disease course) by period of diagnosis, **(D)** number of pLN**, (F)** combination of HR and HER2 ('molecular subgroups', see Fig.3A).

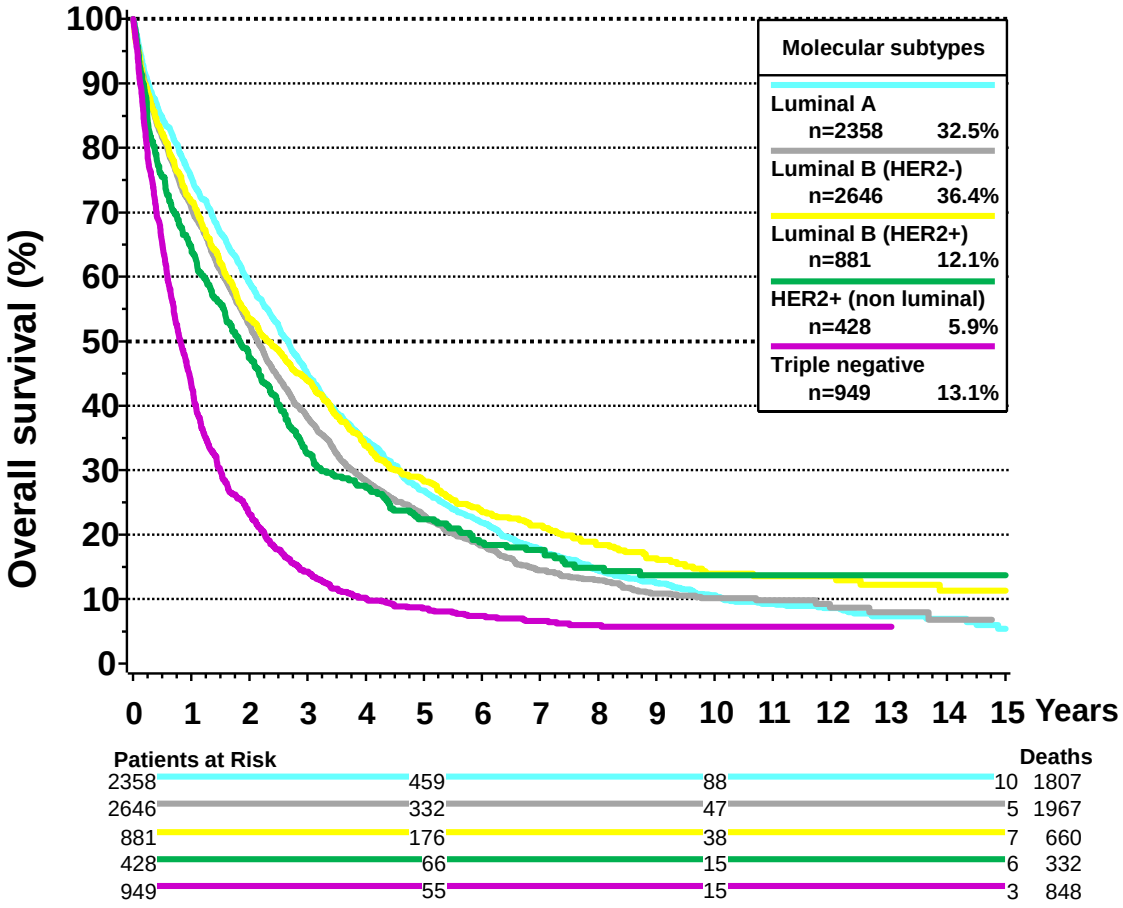
*Software: Surveillance Research Program, National Cancer Institute SEER*Stat software (www.seer.cancer.gov/seerstat) version 9.0.40.1. Data: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence - SEER Research Data, 17 Registries, Nov 2023 Sub (2000-2021) - Linked to County Attributes - Time Dependent (1990-2022) Income/Rurality, 1969-2022 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2024, based on the November 2023 submission*



743

744 ***Figure S4: 30-year prevalence of BC survivors.*** The 30-year BC OS from S-Fig.2 is 38%. The
745 proportions of survivors for 30 annual cohorts since 1996 are summed to 1922%. 19.22 therefore is
746 the prevalence factor by which the annual incidence number of BC cases can be multiplied to provide
747 the absolute number of living BC cases that a health care system has to manage in the present and
748 the number of person-years for the respective cohort, i.e., 47,419 x 19.22 = 911,393 person-years
749 (cohort of 47,419 in S-Fig.2). The corresponding factors for the 10- and 20-year prevalence are 8.6
750 and 14.8. The proportion of patients with MET and a prevalence factor of 3.3 for up to 10 years of
751 known MET among all patients with breast cancer and a 30-year prevalence factor of 19.22 is 4.24%
752 for Germany. (3.3*18527/ (19.22*75090))

753



754

755 ***Figure S5: Overall survival after MET according to molecular subtype (n=7,262)***

756

757

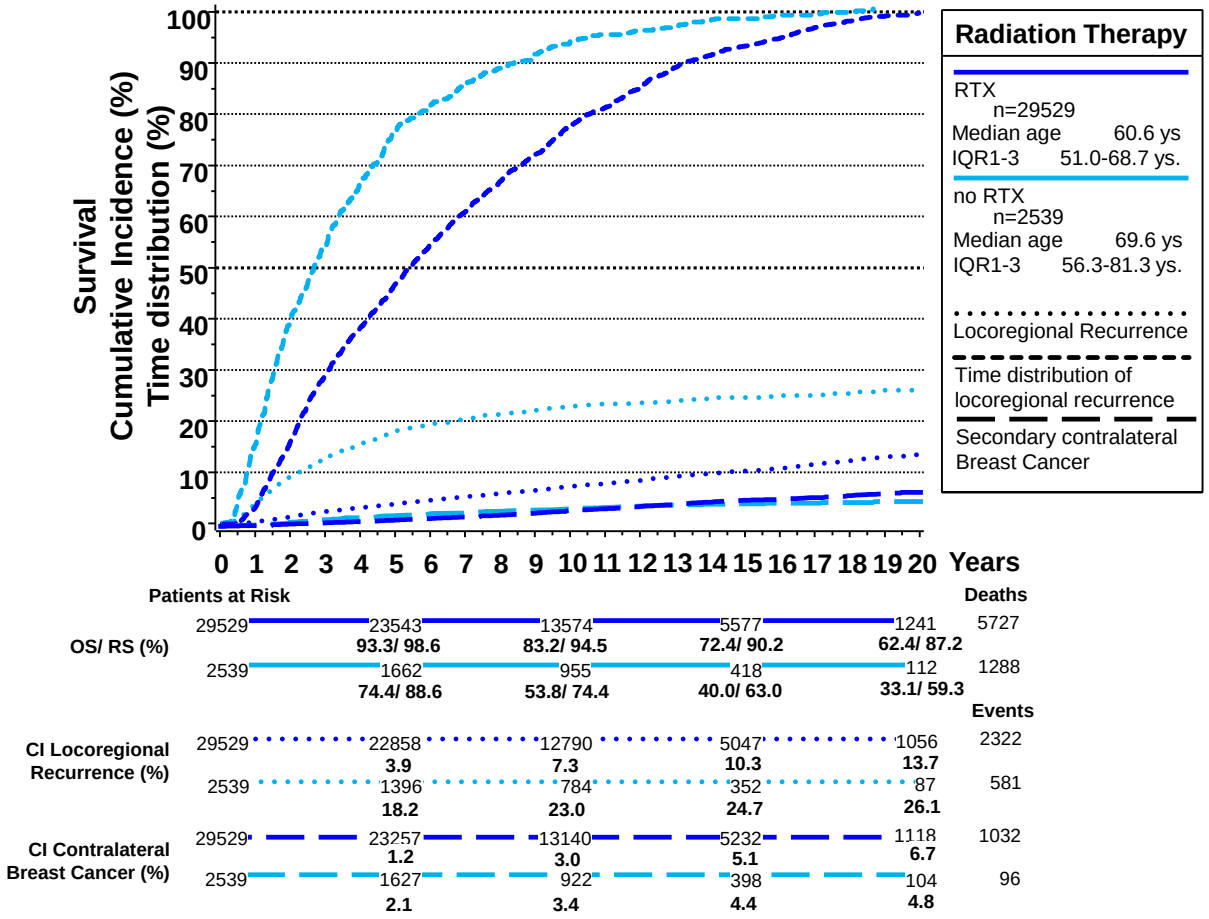


Figure S6: Cumulative incidences of locoregional recurrence and contralateral BCs and distribution of local recurrence-free time by radiation therapy in breast conserving surgery

After breast-conserving surgery, two kinds of local recurrence can occur: Genuine local recurrences (gLR) are initiated by disseminated TC of the BCs. Therefore, approximately 18% of BCs are already multifocal, or gLR occur close to the BC without radiation. Boost radiation almost completely stops gLR. Therefore, after radiation therapy, ipsilateral secondary BCs predominantly occur. The growth duration of gLR of less than 4 years is noteworthy. Therefore, without radiation therapy, late events are likely to be predominantly secondary BCs. With careful location, and detailed pathological assessment the interrelation can become transparent.

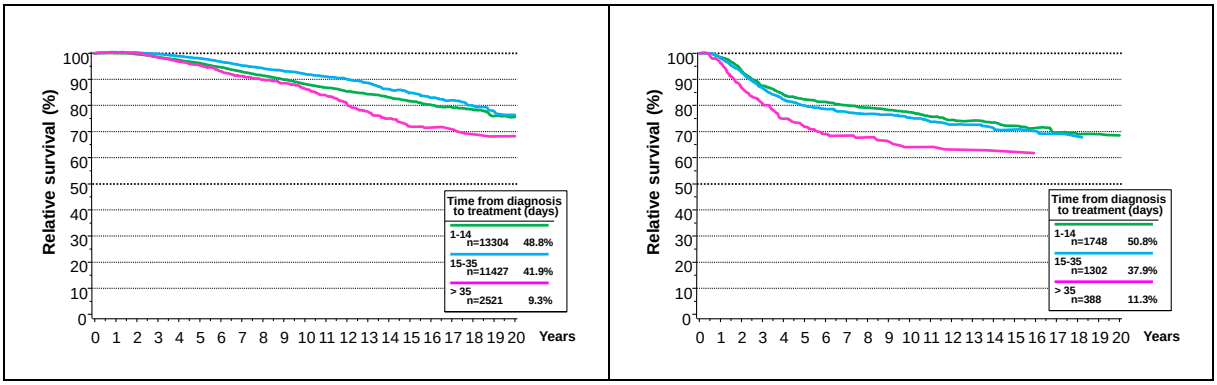


Figure S7a/b: Relative Survival of M0 BC in dependence on hormone receptor status and days delayed (HR+ BCs: 1998-2016, n = 27,252, HR- BCs; 1998- 2016, n=3,438)

MET initiation is a random process that can occur at any time from a BC size of about 5 mm TD. If therapy is delayed, the prognosis worsens for two reasons: New METs are initiated during the delay, and fewer METs that continue to grow during delay are eradicable.[161-163] If METs grow for an average of 10/4 years, survival curves can illustrate this correlation and diverge around this growth period and additionally 2/1 year survival from MET.[41] Since the delay effects are now verifiable, the long-term survival of our BC cohorts from the 2000s has already worsened. If treatment were to be administered immediately after diagnosis in line with the principle that “every day counts,” the survival rate of today's cohorts would improve by several percent after 4/10 follow-up years. This may also be achievable after short CP and endocrine AT and not only with long-term therapies until the effect is achieved. Since survival includes the approximately 20% improvement achieved by AT over the last three decades, the delay effect on which AT has an impact is likely to be underestimated by as much as 20%.

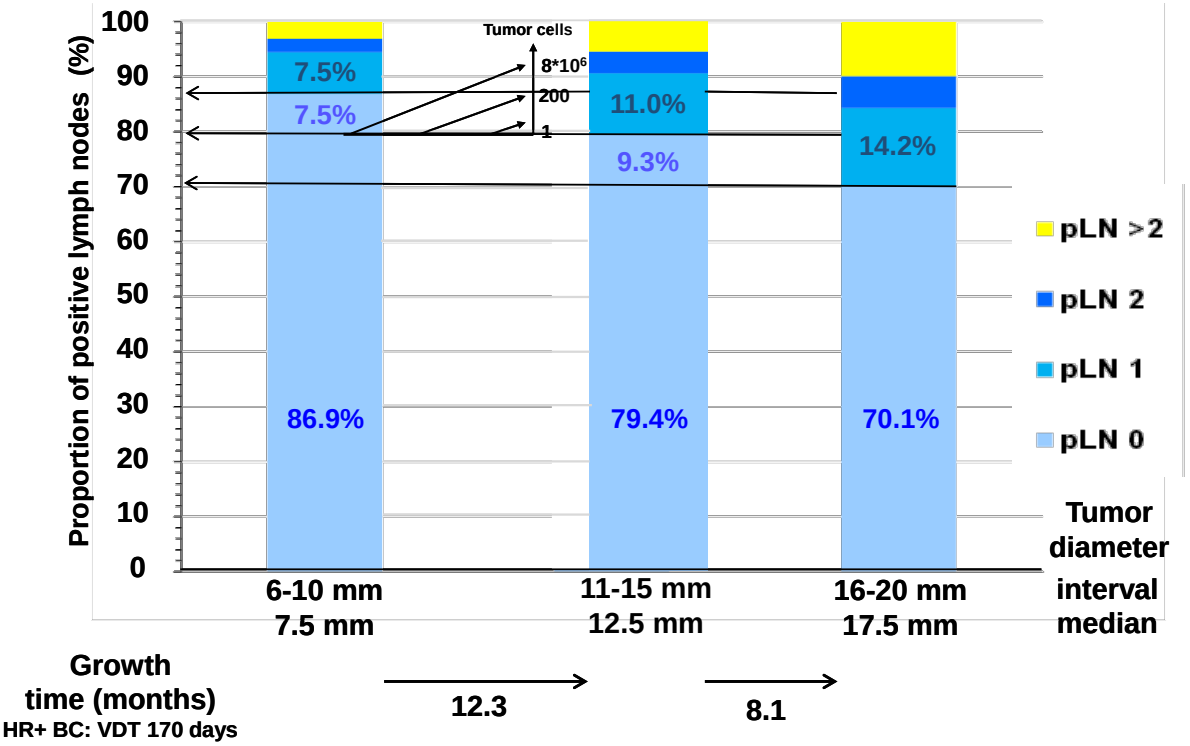


Figure S8: Tumor size, infiltration of lymph nodes and growth of lymph node MET

The distribution of pLN proportions for the three tumor sizes shown indicates that the proportion of pLN increases by 7.5/9.3% when the tumor grows from 7.5 mm to 12.5/17.5 mm. The proportion with a newly infiltrated LN is lower than that with 2 or more LNs. According to the TNM definition for pN1a, at least one LN-MET must be larger than 2 mm.[19] This can be reached with 23 volume doublings (VD). Since a BC grows from 7.5 to 12.5 mm in 12.3 months, one can conclude that lymph node MET has VDT of 16.3 days, and even 6.9 days in HR- BCs. These conclusions offer upper limits; because infiltration can occur randomly over the entire interval. In addition, BC growth accelerates with tumor size and thus the growth rate of lymph node MET may do.

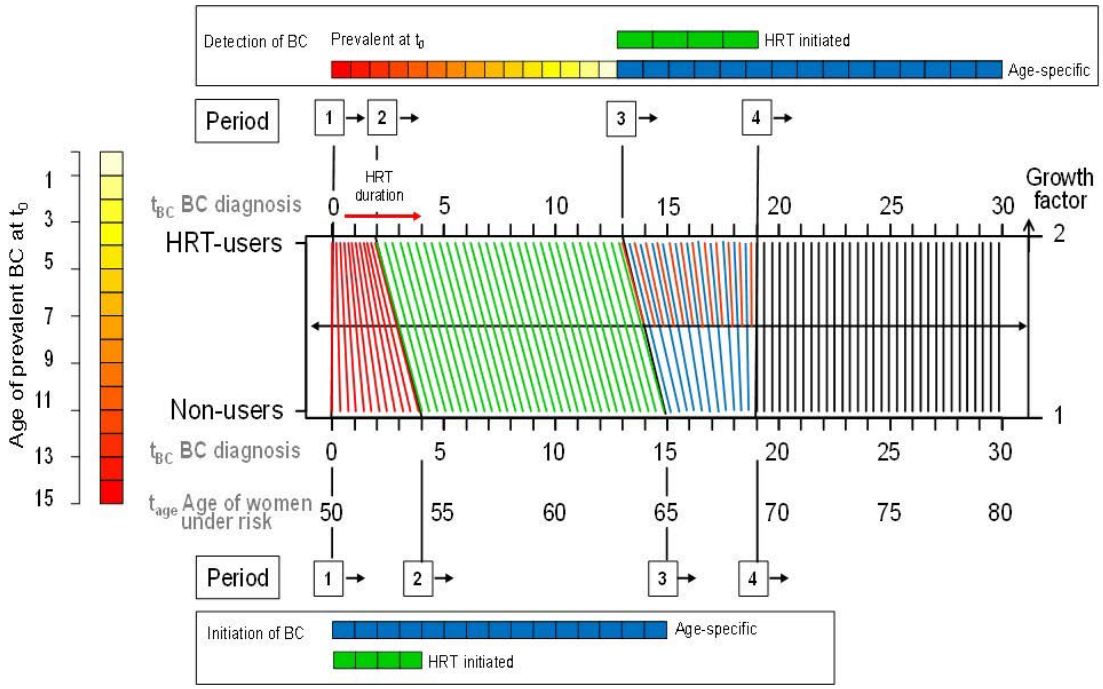


Figure S9: Tumor growth and growth acceleration by HRT with growth duration of BCs 15 years, HRT duration of four years and factor 2 for growth acceleration factor and breast cancer risk factor

The effect of HRT (top) is shown in comparison to non-HRT users (bottom). Transformation of the time of diagnosis for BC by HRT. HRT promotes tumor growth and initiates new tumors (red lines). Four periods can be distinguished: Period 1 - Incidence increase with a relative risk of HRT duration/growth acceleration factor and leads to earlier metastasis. Period 2 - all prevalent BCs are HRT exposed, susceptible tumors have grown faster, and are diagnosed two years earlier. Same incidence over 2-13 years until growth duration of BCs - HRT duration*((growth acceleration factor-1)/growth acceleration factor) (2-13 years). Period 3- Incidence decreases because diagnosis was brought forward due to accelerated growth (green). Period 3 - HRT initiated new BCs (red) are diagnosed. Period 4 - End of HRT effect. Incidences are yet the same in both groups. The transformations and relative risks can be easily calculated if an annual incidence of, e.g., 100 is assumed. The segmented colored bars show the age of the prevalent BCs and the initiation time after the start of HRT. The time of diagnosis of these BCs can be assigned according to Fig. 5 and Fig. S11.

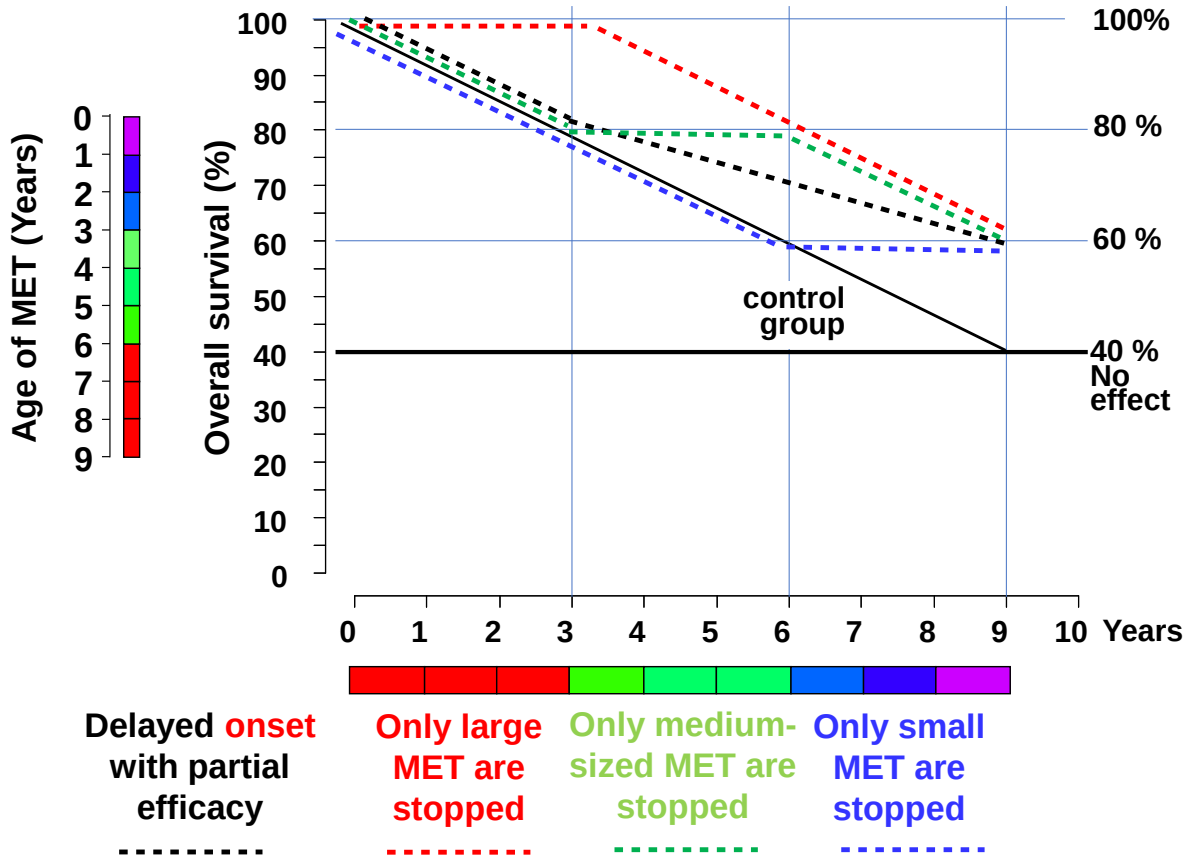
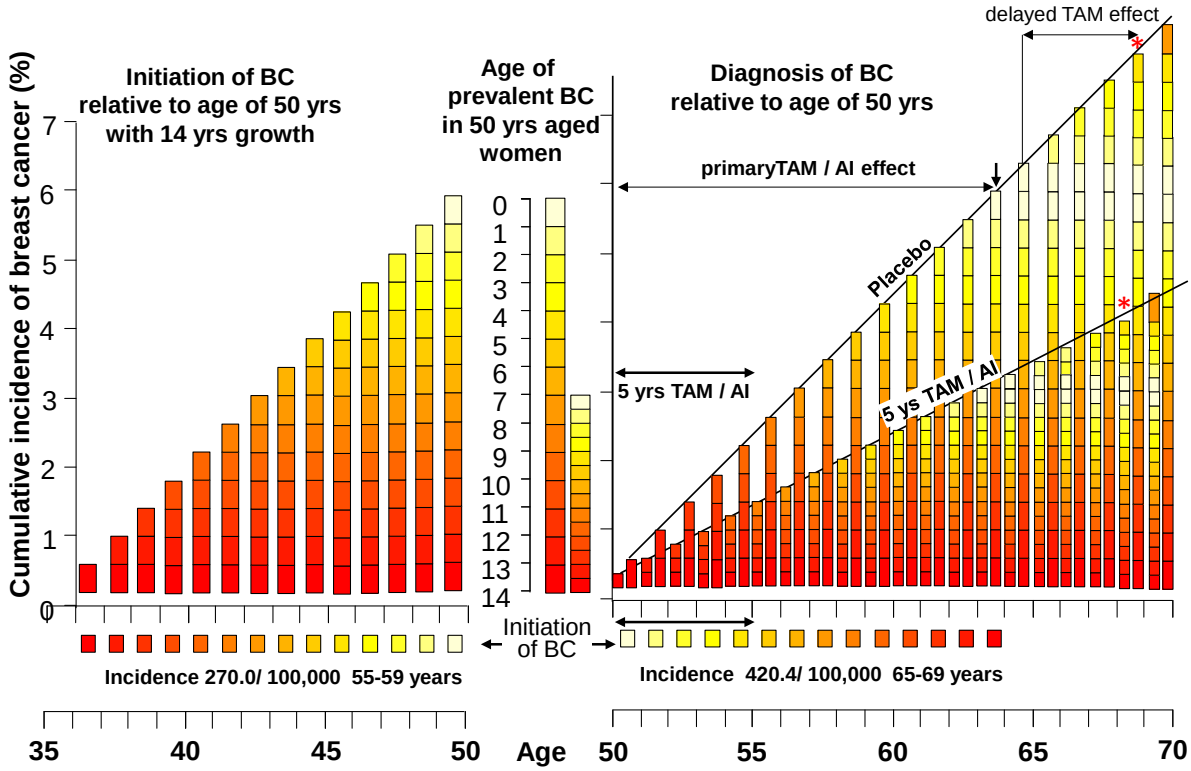


Figure S10: Scenarios for selective effectiveness of adjuvant therapies within a time window

It is assumed that prevalent MET grow for 10 years until detection and continuously reduce survival without therapy by 40%. If ATs could selectively stop MET completely, the changes in hazards would characterize the curves. The comparison with the control group would reveal the window width and efficacy of the AT. To this day, no such striking changes in hazards have been observed in therapeutic studies. Delayed diverging of survival curves can be explained, at least initially, by efficient staging, negative mammograms, or prognostically favorable cohorts.



826

827 ***Figure S11: The evolution of a prevalent BC cohort with or without chemoprevention and***
828 ***subsequent treatment.***

829 Initiation and growth of HR+ BCs are depicted from the ages of 37 up to 50 years. It is assumed that a
830 10mm BC needs 14 years of growth before detection.[110] The number of prevalent occult BCs is
831 derived from their age-specific BC incidence beginning in the age of 50 and onwards. CP reduces the
832 incidence. The further course from age 50 shows the cumulative incidence up to age of 64 (black
833 arrow) and the extension of the prevention effect by 5 years, because newly initiated BCs from age of
834 50 onwards are also reduced during CP. The CP effect ends at age of 69, and the incidence increase
835 is again the same as in the control group.

836

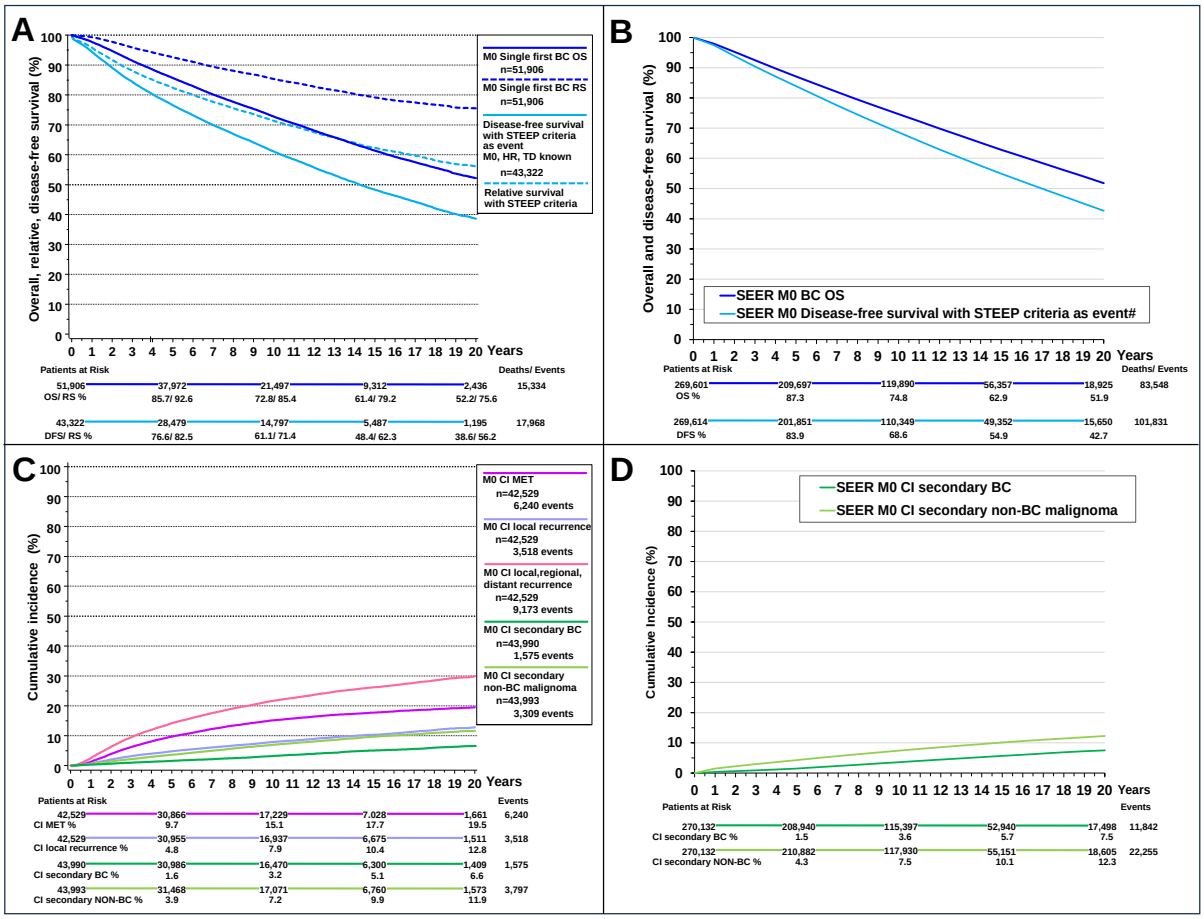


Figure S12: Survival and cumulative incidences depending on study endpoints

(A) MCR data: Overall and relative survival in primary M0 BC (first tumor, dark blue lines, MCR data). Disease-free survival considering STEEP-criteria (first event of any recurrence - local or distant, any secondary BC or other malignancy, deaths of any cause, solid light blue line) and an accompanying hypothetic RS, assuming every STEEP-event as death (dashed light blue line).[143] Disease-free survival decreases continuously due to common BC-independent deaths. The accompanying hypothetic RS seems to reach a plateau at 56.2%. **(B)** SEER data concordant data analysis: Overall survival in primary M0 and disease-free survival considering STEEP endpoints secondary BC and non-BC malignancies and death (data on recurrences not available) **(C)** MCR data: Cumulative incidence of different endpoints: 20-year CI of MET is 19.5% (with an estimated further 20% of underreported MET, as a complement to the 20-year RS of 75.6%); a 20-year CI of secondary BCs of 6.6% and of other secondary tumors of 12.8%; all recurrences (locoregional, distant and unspecified recurrences) add up to 30% after 20 years. Secondary other malignancies and deaths worsen the prognosis in the treatment and control group in a similar way. However, AT reduces MET and CBCs in the treatment group, as shown by IBIS I-II.[28,107] **(D)** SEER data: Cumulative incidence of secondary BC with 20-year CI of 7.5% and secondary non-BC malignancy with 12.3%.

The incidence of CBCs in the general population today does not correspond to the alleged increased 3-6-fold risk[112,118,145,146,147,148], because AT, which has been used systematically since the 1980s, has a preventive effect.[149] However, this does not apply to the control groups in the studies and explains the magnitude of the chemopreventive effect in extended AT after 10 years.

Figure S13A

Summary of evidence synthesis for intermittent short-term chemoprevention with Fig.6

Known facts: 85% of breast cancers (BC) are hormone receptor positive (HR+). A 10mm BC grows with a volume doubling time of ≈170 (≈p5%-p95%:73-305) days approximately 14 (6, 25) years. At the start of chemoprevention (CP) prevalent BCs have grown between a few days to 14 years and longer. After the start of CP, new BCs are continuously initiated according to the age-specific incidence and diagnosed after a median growth of 14 years. In clinical studies, CP intake lasted 5 years and reduced BC incidence by 45% which corresponds to the elimination of about 45% of BCs

and inferable conclusions:

Prevalent and incident BCs

- *Prevalence before CP:* BCs which are initiated prior to CP-intake are prevalent at the start of CP and have grown between 0 and 14 years.
- *Initiation under CP*: BC initiation also continues under CP. The BCs initiated at treatment start grow for 14 years in median and will be diagnosed 14 years after the start of CP.
- *Age-specific Incidence:* The cumulative incidence (CI) of BC in a cohort of 50-year-old women increases linearly, based on an annual incidence rate of 250–450 per 100,000.

Chemoprevention effective regardless of size

- *Effective CP:* Five years of Tamoxifen or Aromatase Inhibitors (TAM/AI) reduce undetectable BCs. The cumulative incidence (CI) increases linearly up to 20 years.
- *Early Effectiveness:* The effects of TAM and AI effects become evident within the first year, with AI even slightly earlier. This implies that the even oldest, longest-grown prevalent BCs can be eradicated.
- *No further effect after end of CP:* after the end of the CP the CI does not change. This indicates that CP up to 5 years can eradicate BCs that would have continued to grow for at least 9 years after the start of CP.
- *No effect during transition:* With the start of CP, new BCs are naturally initiated according to age-specific incidence, occurring 14 years later. Since the CI does not increase during the transition from prevalent to newly initiated BCs during CP, can be concluded that newly initiated BCs are as well continuously eradicated.
- *No data available:* About 19 years after the start of CP over 5 years, the first BCs without CP exposure will appear. It is not known when the incidence will start to rise as it did in the control group. However, prolonging this effect by longer CP would lead to an over-treatment bias. The last prevalent BCs are continuously replaced by newly initiated ones in the transition area as a new treatment target.

No rationale for 5 years of Chemoprevention

- *No justification:* There is no biological rationale for a 5-year CP regimen with TAM or AI. No plausible model explains why five years of CP are required for BCs with a 14-year growth period.
- *Misinterpretation of an animal experiment*: The 5-year standard may be a misinterpretation of an animal study in which a lifelong TAM-CP (150 days in a rat mammary model) achieved efficacy.
- *Effective short CP:* The fifth CP year and recursively earlier years are no longer effective. Therefore, the first months of the CP are already effective. This is also shown by the BCs initiated under CP. All eradicable prevalent BCs are stopped within the first months of CP.

Intermittent chemoprevention

- *Analogy to CBC (contralateral BC):* As early as the 1990s, meta-analyses by the EBCTCG showed that one to two years of TAM reduces CBC by more than 40% and yet BC and CBC are biologically comparable.
- *Short CPs:* 12-18 months is a plausible treatment duration; That corresponds to twice to three times the volume doubling time of HR+ BCs.
- *Necessary repeated CPs:* Since new BCs are naturally initiated continuously after short CPs, short CPs have to be repeated. A five-year pause assumes a safe interval during which only a small number of HR+ BCs occur.

Figure S13B

Evidence synthesis for intermittent short-term endocrine adjuvant treatment (AT) with Fig.7

Known facts: 85% of breast cancers (BC) are hormone receptor positive (HR+). From a tumor diameter (TD) of about 5mm, growing BCs can initiate metastases (MET). These grow for an average of 10 years up to detection. Therefore, at the start of endocrine adjuvant treatment (AT), prevalent METs exist ranging in age from a few days to 10 years or more. They can be diagnosed synchronously with the primary tumor diagnosis or 10 or more years later. In addition, there may exist contralateral BCs (CBC) that may be diagnosed synchronously (BC on both sides) and up to 14 years later. During a transition phase, the proportion of prevalent CBCs decreases and the proportion of new CBCs initiated during AT increases. CBC and MET of the primary BC and later MET of CBC are both possible events in the further course of disease *and inferable conclusions:*

Dynamics of METs and CBCs

- *Prevalence:* At the start of AT, subclinical MET and CBC are prevalent to a certain extend. METs continue to grow for 10 years or more. HR+ BCs with a tumor diameter up to 20 mm grow for 15 years or more.
- *Early Success:* Historical data from the 1980s show that one to two years of AT can eradicate about 20% of prevalent MET and about 40% of CBC.

- *Immediate Impact:* Survival curves diverge very soon after AT begins, proving that even "older," longer-grown and larger prevalent MET can be eradicated.

The ATLAS Study

- *Short-term MET eradication:* After 2 and 5 years of AT, the CI of METs does not increase as in the control arm. METs expected after two and five years, which still have 8 and 5 years to grow until detection at 10 yrs, are stopped beforehand.
- *Lack of early MET effect:* The further magnifying diverging of the study arms is not seen when AT is continued from the 6th year onwards. Although the occurence of 50% of prevalent MET is still expected after five years, all eradicable MET have already been eliminated.
- *Concave vs. Linear Risk:* After five years of AT, the CI curve becomes an asymptote, approaching a "cure rate" after 25 years of epidemiological long-term data. In contrast, the ATLAS results show a linear increase of events. Events are reduced by only 3.7% compared to the control arm.
- *CBC prevention not MET eradication:* The "ATLAS effect" mirrors IBIS prevention studies. The benefit is driven by preventing new CBCs rather than treating prevalent MET.

Shortcomings of the 10-year AT - the overtreatment bias

- *The Model Gap:* There is no biological model that supports the theory that prevalent MET only become eradicable after 10 years of continuous AT. No oncological anomaly supports 10 years of AT.
- *The prevention effect:* As in the IBIS I-II CP studies, the ATLAS effect is achieved by the prevention of CBCs. This occurs at the start of the AT and is widened by each treatment extension. CBCs is a study endpoint that has increasingly replaced MET, the primary goal of AT.
- *Study criteria:* In studies, all events - both BC-dependent and independent, as specified by the STEEP criteria - must be compared to demonstrate efficacy and safety of treatments.
- *Effect evaluation:* The ATLAS-Effect disappears when analysis is limited to single BCs after excluding CBCs. Many studies show that interruptions of ATs do not worsen the prognosis, meaning that shorter AT durations are possible.
- *The Bias:* 10 years of AT is achieved empirically by including CBCs that are newly initiated under AT. This is considered an overtreatment bias.
- *Short ATs:* 4-5 times the 122-day VDT of MET of HR+ BC or 18 months is sufficient and could also target eradicable slow-growing MET.

Intermittent adjuvant-preventive therapy

- *Risk reduction of CBC:* The risk of CBC (and late ipsilateral recurrence after breast-conserving surgery) is 3 to 6 times higher than the risk of the first BC but it is reduced by initial AT.

- *Intermittent Dosing:* Since AT interruptions do not worsen prognosis, a 10-year continuous AT is unnecessary.
- *The alternative:* Short AT for about 18 months with AI or TAM followed by a 5-year pause: The first AT has an adjuvant effect against MET and a preventive effect against CBC; the repetition of AT is primarily preventive.
- *The improvement:* With approximately three years of AT/CP during two intervals instead of 10 years of continuous AT, there are fewer side effects and fewer discontinuations, resulting in a better treatment compliance and better overall outcomes.

References

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 2024; **74**(3): 229-63.
2. Ghosh R, Pfeiffer RM, Roberts S, Gierach GL, Dallal CM. Adjuvant endocrine therapy and risk of contralateral breast cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer causes & control : CCC* 2024.
3. Tabar L, Dean PB, Chen TH, et al. The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening. *Cancer* 2019; **125**(4): 515-23.
4. Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, Kramer BS. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. *The New England journal of medicine* 2016; **375**(15): 1438-47.
5. Petkovic J, Khabsa J, Lytvyn L, et al. Introducing a Series of Reviews Assessing Engagement in Evidence Syntheses. *Cochrane Evid Synth Methods* 2025; **3**(6): e70057.
6. Heidrich I, Deitert B, Werner S, Pantel K. Liquid biopsy for monitoring of tumor dormancy and early detection of disease recurrence in solid tumors. *Cancer metastasis reviews* 2023; **42**(1): 161-82.
7. Haynes B, Sarma A, Nangia-Makker P, Shekhar MP. Breast cancer complexity: implications of intratumoral heterogeneity in clinical management. *Cancer metastasis reviews* 2017; **36**(3): 547-55.
8. Gelman IH. The genomic regulation of metastatic dormancy. *Cancer metastasis reviews* 2023; **42**(1): 255-76.
9. Munich Cancer Registry. http://www.tumorregister-muenchen.de/en/facts/specific_analysis.php (accessed Sep. 15, 2025).
10. Bray F, Aitken J, Bardot A, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XII. *Lyon: IARC Scientific Publication No169* 2023.
11. Engel J, Eckel R, Halfter K, Schubert-Fritschle G, Hölzel D. Breast cancer: emerging principles of metastasis, adjuvant and neoadjuvant treatment from cancer registry data. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2023; **149**: 721-35.
12. Engel J, Eckel R, Kerr J, et al. The process of metastasisation for breast cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2003; **39**(12): 1794-806.
13. Klein CA. Cancer progression and the invisible phase of metastatic colonization. *Nature reviews Cancer* 2020; **20**(11): 681-94.
14. Cuzick J. The importance of long-term follow up of participants in clinical trials. *British journal of cancer* 2023; **128**(3): 432-8.
15. Pedersen RN, Esen B, Mellemkjær L, et al. The Incidence of Breast Cancer Recurrence 10-32 Years After Primary Diagnosis. *Journal of the National Cancer Institute* 2022; **114**(3): 391-9.
16. Colleoni M, Sun Z, Price KN, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016; **34**(9): 927-35.
17. Cuzick J. Long-term follow-up in cancer prevention trials (It ain't over 'til it's over). *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa)* 2010; **3**(6): 689-91.
18. Richman J, Dowsett M. Beyond 5 years: enduring risk of recurrence in oestrogen receptor-positive breast cancer. *Nature reviews Clinical oncology* 2019; **16**(5): 296-311.
19. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, (ed). The TNM Classification of Malignant Tumours 8th ed. *Wiley & Sons* 2016.
20. Lim B, Hortobagyi GN. Current challenges of metastatic breast cancer. *Cancer metastasis reviews* 2016; **35**(4): 495-514.

21. Coles CE, Earl H, Anderson BO, et al. The Lancet Breast Cancer Commission. *Lancet* 2024; **403**(10439): 1895-950.
22. De Angelis R, Demuru E, Baili P, et al. Complete cancer prevalence in Europe in 2020 by disease duration and country (EUROCARE-6): a population-based study. *The Lancet Oncology* 2024; **25**(3): 293-307.
23. Talmadge JE. Clonal selection of metastasis within the life history of a tumor. *Cancer research* 2007; **67**(24): 11471-5.
24. Altrock PM, Liu LL, Michor F. The mathematics of cancer: integrating quantitative models. *Nature reviews Cancer* 2015; **15**(12): 730-45.
25. Weedon-Fekjaer H, Lindqvist BH, Vatten LJ, Aalen OO, Tretli S. Breast cancer tumor growth estimated through mammography screening data. *Breast cancer research : BCR* 2008; **10**(3): R41.
26. Ryu EB, Chang JM, Seo M, Kim SA, Lim JH, Moon WK. Tumour volume doubling time of molecular breast cancer subtypes assessed by serial breast ultrasound. *European radiology* 2014; **24**(9): 2227-35.
27. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *The New England journal of medicine* 2009; **360**(6): 573-87.
28. Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *The Lancet Oncology* 2015; **16**: 67-75.
29. Dahan M, Hequet D, Bonneau C, Paoletti X, Rouzier R. Has tumor doubling time in breast cancer changed over the past 80 years? A systematic review. *Cancer medicine* 2021; **10**(15): 5203-17.
30. Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten (accessed Sept. 15, 2025). *URL: http://wwwkrebsdatende/Krebs/DE/Content/ZfKD/zfkd_nodehtml*.
31. Giaquinto AN, Sung H, Newman LA, et al. Breast cancer statistics 2024. *CA: a cancer journal for clinicians* 2024.
32. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA: a cancer journal for clinicians* 2024; **74**(1): 12-49.
33. SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics Surveillance Research Program National Cancer Institute. https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/. (accessed 2025 Sept 15.
34. Khorana AA, Tullio K, Elson P, et al. Time to initial cancer treatment in the United States and association with survival over time: An observational study. *PloS one* 2019; **14**(3): e0213209.
35. Hanna TP, King WD, Thibodeau S, et al. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)* 2020; **371**: m4087.
36. Halfter K, Schlesinger-Raab A, Schubert-Fritschle G, Hölzel D. Risk of metastasis in breast cancer through delay in start of primary therapy. *Lancet Reg Health Eur* 2023; **29**: 100645.
37. Wiener AA, Hanlon BM, Schumacher JR, Vande Walle KA, Wilke LG, Neuman HB. Reexamining Time From Breast Cancer Diagnosis to Primary Breast Surgery. *JAMA surgery* 2023; **158**(5): 485-92.
38. Salewon ML, Pathak R, Dooley WC, et al. Surgical delay-associated mortality risk varies by subtype in loco-regional breast cancer patients in SEER-Medicare. *Breast cancer research : BCR* 2024; **26**(1): 191.
39. IQTIG. Bundesqualitätsbericht 2022. 2022. https://iqtig.org/downloads/berichte/2022/IQTIG_Bundesqualitaetsbericht-2022_2022-10-28.pdf.
40. Bleicher RJ, Ruth K, Sigurdson ER, et al. Time to Surgery and Breast Cancer Survival in the United States. *JAMA oncology* 2016; **2**(3): 330-9.
41. Hölzel D, Schlesinger-Raab A, Schubert-Fritschle G, Halfter K. Prolonged time to breast cancer surgery and the risk of metastasis: an explorative simulation analysis using epidemiological data from Germany and the USA. *Breast cancer research and treatment* 2025; **211**: 151-60.
42. _SEER NCI. Cancer Statistics Explorer Network. https://seer.cancer.gov/statistics-network/ (accessed Feb. 5, 2024.
43. Maringe C, Spicer J, Morris M, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *The Lancet Oncology* 2020; **21**(8): 1023-34.

44. Sirico M, Virga A, Conte B, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for luminal breast tumors: State of the art, challenges and future perspectives. *Critical reviews in oncology/hematology* 2023; **181**: 103900.
45. Chakrabarti J, Kenny FS, Syed BM, Robertson JF, Blamey RW, Cheung KL. A randomised trial of mastectomy only versus tamoxifen for treating elderly patients with operable primary breast cancer-final results at 20-year follow-up. *Critical reviews in oncology/hematology* 2011; **78**(3): 260-4.
46. Johnston SJ, Kenny FS, Syed BM, et al. A randomised trial of primary tamoxifen versus mastectomy plus adjuvant tamoxifen in fit elderly women with invasive breast carcinoma of high oestrogen receptor content: long-term results at 20 years of follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2012; **23**(9): 2296-300.
47. Engel J, Emeny RT, Holzel D. Positive lymph nodes do not metastasize. *Cancer metastasis reviews* 2012; **31**: 235-46.
48. Engel J, Weichert W, Jung A, Emeny R, Hölzel D. Lymph node infiltration, parallel metastasis and treatment success in breast cancer. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2019; **48**: 1-6.
49. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *The New England journal of medicine* 2017; **377**(19): 1836-46.
50. Ullah I, Karthik GM, Alkodsi A, et al. Evolutionary history of metastatic breast cancer reveals minimal seeding from axillary lymph nodes. *The Journal of clinical investigation* 2018; **128**(4): 1355-70.
51. Klein CA. Parallel progression of primary tumours and metastases. *Nature reviews Cancer* 2009; **9**(4): 302-12.
52. Yachida S, Jones S, Bozic I, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature* 2010; **467**(7319): 1114-7.
53. Guo X, Lin F, Yi C, et al. Deep transfer learning enables lesion tracing of circulating tumor cells. *Nature communications* 2022; **13**(1): 7687.
54. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *Jama* 2011; **305**(6): 569-75.
55. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *Jama* 2017; **318**(10): 918-26.
56. de Boniface J, Filtenborg Tvedskov T, Rydén L, et al. Omitting Axillary Dissection in Breast Cancer with Sentinel-Node Metastases. *The New England journal of medicine* 2024; **390**(13): 1163-75.
57. Engel J, Lebeau A, Sauer H, Holzel D. Are we wasting our time with the sentinel technique? Fifteen reasons to stop axilla dissection. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2006; **15**(3): 452-5.
58. Reimer T, Stachs A, Veselinovic K, et al. Axillary Surgery in Breast Cancer - Primary Results of the INSEMA Trial. *The New England journal of medicine* 2024.
59. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Radiotherapy to regional nodes in early breast cancer: an individual patient data meta-analysis of 14 324 women in 16 trials. *Lancet* 2023; **402**(10416): 1991-2003.
60. Mamounas EP, Bandos H, White JR, et al. Omitting Regional Nodal Irradiation after Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *The New England journal of medicine* 2025; **392**(21): 2113-24.
61. Hellman S. Karnofsky Memorial Lecture. Natural history of small breast cancers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1994; **12**(10): 2229-34.
62. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1994; **12**(3): 447-53.
63. Kaidar-Person O, Weltens CG, Fortpied C, et al. Twenty-year results of the randomized European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 22922/10925 evaluating internal mammary chain and medial supraclavicular lymph node irradiation in stage I-III breast cancer. *CA: a cancer journal for clinicians* 2026; **76**(3): e70082.

64. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *The New England journal of medicine* 2017; **376**(23): 2211-22.
65. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009; **373**(9658): 125-36.
66. Kos K, Aslam MA, van de Ven R, et al. Tumor-educated T(regs) drive organ-specific metastasis in breast cancer by impairing NK cells in the lymph node niche. *Cell reports* 2022; **38**(9): 110447.
67. Sleeman JP. The metastatic niche and stromal progression. *Cancer metastasis reviews* 2012; **31**(3-4): 429-40.
68. Stabellini N, Cao L, Towe CW, Amin AL, Montero AJ. Estimating the overall survival benefit of adjuvant chemo-endocrine therapy in women over age 50 with pT1-2N0 early stage breast cancer and 21-gene recurrence score ≥26: A National Cancer Database analysis. *Cancer medicine* 2023; **12**(19): 19607-16.
69. Licata L, De Sanctis R, Vingiani A, et al. Real-world use of multigene signatures in early breast cancer: differences to clinical trials. *Breast cancer research and treatment* 2024; **205**(1): 39-48.
70. Walter VP, Taran FA, Wallwiener M, et al. Distribution of the 21-Gene Breast Recurrence Score in Patients with Primary Breast Cancer in Germany. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2020; **80**(6): 619-27.
71. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Jama* 2003; **289**(24): 3243-53.
72. O'Brien KM, House MG, Goldberg M, et al. Hormone therapy use and young-onset breast cancer: a pooled analysis of prospective cohorts included in the Premenopausal Breast Cancer Collaborative Group. *The Lancet Oncology* 2025; **26**(7): 911-23.
73. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019; **394**: 1159-68.
74. Bofill Rodriguez M, Yong LN, Mirkov S, Bekos C, Lethaby A, Farquhar C. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews* 2025; **11**(11): Cd004143.
75. Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J, et al. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. *Nature* 2016; **534**(7605): 47-54.
76. Shapiro S, Farmer RD, Stevenson JC, Burger HG, Mueck AO, Gompel A. Does hormone replacement therapy (HRT) cause breast cancer? An application of causal principles to three studies. *The journal of family planning and reproductive health care* 2013; **39**(2): 80-8.
77. Rajendran BK, Deng CX. Characterization of potential driver mutations involved in human breast cancer by computational approaches. *Oncotarget* 2017; **8**(30): 50252-72.
78. Dietel M. Hormone replacement therapy (HRT), breast cancer and tumor pathology. *Maturitas* 2010; **65**(3): 183-9.
79. Wanebo CK, Johnson KG, Sato K, Thorslund TW. Breast cancer after exposure to the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. *The New England journal of medicine* 1968; **279**(13): 667-71.
80. Thomas ET, Del Mar C, Glasziou P, Wright G, Barratt A, Bell KJL. Prevalence of incidental breast cancer and precursor lesions in autopsy studies: a systematic review and meta-analysis. *BMC cancer* 2017; **17**.
81. Bernstein L. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2002; **7**(1): 3-15.
82. Huang S, Westvold SJ, Soulos PR, et al. Screening History, Stage at Diagnosis, and Mortality in Screen-Detected Breast Cancer. *JAMA network open* 2025; **8**(4): e255322.
83. Hölzel D, Schlesinger-Raab A, Halfter K. One effect and two causes: Growth acceleration and breast cancer risk after hormone replacement therapy. *medRxiv* 2024.
84. Noone A, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest Ae. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017 National Cancer Institute. Bethesda, MD,: http://seer.cancer.gov/ (accessed Feb. 5, 2024).

85. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *The New England journal of medicine* 2007; **356**(16): 1670-4.
86. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *Jama* 2004; **291**(1): 47-53.
87. Beral V, Peto R, Pirie K, Reeves G. Menopausal hormone therapy and 20-year breast cancer mortality. *Lancet* 2019; **394**(10204): 1139.
88. Hölzel D, Halfter K, Schubert-Fritschle G, Engel J. Expanding mammography screening for women aged 40 - 80 years: Evidence from a modeling study using real world data. *Sci Rep* 2023; **13**: 16229.
89. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Jama* 1998; **280**(7): 605-13.
90. Makary MA, Nguyen CP, Høeg TB, Tidmarsh GF. Updated Labeling for Menopausal Hormone Therapy. *Jama* 2026; **335**(2): 117-8.
91. FDA. HHS Advances Women's Health, Removes Misleading FDA Warnings on Hormone Replacement Therapy. 2025. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/hhs-advances-womens-health-removes-misleading-fda-warnings-hormone-replacement-therapy.
92. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; **23**(22): 5108-16.
93. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology* 2016; **2**(11): 1477-86.
94. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1992; **339**(8784): 1-15.
95. Cuzick J, Dowsett M. Oestradiol and breast cancer prevention: a 40 year history and contemporary perspective. *British journal of cancer* 2025.
96. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; **97**(22): 1652-62.
97. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *Jama* 2006; **295**(23): 2727-41.
98. Jordan VC. Tamoxifen as the first targeted long-term adjuvant therapy for breast cancer. *Endocrine-related cancer* 2014; **21**(3): R235-46.
99. Cuzick J, Wang DY, Bulbrook RD. The prevention of breast cancer. *Lancet* 1986; **1**(8472): 83-6.
100. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Part 1. *Lancet* 1992; **339**(8785): 71-85.
101. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017; **389**(10075): 1195-205.
102. Earl H, Hiller L, Vallier AL, et al. Six versus 12 months' adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer: the PERSEPHONE non-inferiority RCT. *Health Technol Assess* 2020; **24**(40): 1-190.
103. Jordan VC. Effect of tamoxifen (ICI 46,474) on initiation and growth of DMBA-induced rat mammary carcinomata. *Eur J Cancer (1965)* 1976; **12**(6): 419-24.
104. Peto R. Five years of tamoxifen--or more? *Journal of the National Cancer Institute* 1996; **88**(24): 1791-3.

105. Smith IE, Yeo B, Schiavon G. The optimal duration and selection of adjuvant endocrine therapy for breast cancer: how long is enough? *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014: e16-24.
106. Will M, Liang J, Metcalfe C, Chandarlapaty S. Therapeutic resistance to anti-oestrogen therapy in breast cancer. *Nature reviews Cancer* 2023; **23**(10): 673-85.
107. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2020; **395**: 117-22.
108. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *The New England journal of medicine* 2011; **364**(25): 2381-91.
109. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; **28**(3): 509-18.
110. Halfter K, Schlesinger-Raab A, Hölzel D. Reexamining the long-term treatment outcomes in hormone sensitive breast cancer. ESMO Breast Cancer Munich; 2025.
111. Liu J, Yao M, Wang M, et al. Design, Conduct, and Analysis of Externally Controlled Trials. *JAMA network open* 2025; **8**(9): e2530277.
112. Pashayan N, Antoniou AC, Ivanus U, et al. Personalized early detection and prevention of breast cancer: ENVISION consensus statement. *Nature reviews Clinical oncology* 2020; **17**(11): 687-705.
113. Gail MH, Costantino JP, Bryant J, et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 1999; **91**(21): 1829-46.
114. Maas P, Barrdahl M, Joshi AD, et al. Breast Cancer Risk From Modifiable and Nonmodifiable Risk Factors Among White Women in the United States. *JAMA oncology* 2016; **2**(10): 1295-302.
115. Britt KL, Cuzick J, Phillips KA. Key steps for effective breast cancer prevention. *Nature reviews Cancer* 2020; **20**(8): 417-36.
116. Anderson AR, Quaranta V. Integrative mathematical oncology. *Nature reviews Cancer* 2008; **8**(3): 227-34.
117. Swedish Breast Cancer Cooperative Group. Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. Swedish Breast Cancer Cooperative Group. *Journal of the National Cancer Institute* 1996; **88**(21): 1543-9.
118. Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, et al. Contralateral primary tumors in breast cancer patients in a randomized trial of adjuvant tamoxifen therapy. *Journal of the National Cancer Institute* 1991; **83**(18): 1299-306.
119. Alexandrov LB, Kim J, Haradhvala NJ, et al. The repertoire of mutational signatures in human cancer. *Nature* 2020; **578**(7793): 94-101.
120. Clemons M, Danson S, Howell A. Tamoxifen ("Nolvadex"): a review. *Cancer treatment reviews* 2002; **28**(4): 165-80.
121. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; **381**: 805-16.
122. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer. *Nature reviews Disease primers* 2019; **5**(1): 66.
123. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Extending the duration of endocrine treatment for early breast cancer: patient-level meta-analysis of 12 randomised trials of aromatase inhibitors in 22 031 postmenopausal women already treated with at least 5 years of endocrine therapy. *Lancet* 2025; **406**(10503): 603-14.
124. Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K, et al. Breast Cancer Index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the Adjuvant Tamoxifen-To Offer More? (aTTom) trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2019; **30**(11): 1776-83.
125. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; **378**(9793): 771-84.

126. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *The New England journal of medicine* 2016; **375**(3): 209-19.
127. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Reductions in recurrence in women with early breast cancer entering clinical trials between 1990 and 2009: a pooled analysis of 155 746 women in 151 trials. *Lancet* 2024; **404**(10461): 1407-18.
128. Meng S, Tripathy D, Frenkel EP, et al. Circulating tumor cells in patients with breast cancer dormancy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2004; **10**(24): 8152-62.
129. Pantel K, Alix-Panabieres C, Riethdorf S. Cancer micrometastases. *Nature reviews Clinical oncology* 2009; **6**(6): 339-51.
130. Kirkland JL. Tumor dormancy and disease recurrence. *Cancer metastasis reviews* 2023; **42**(1): 9-12.
131. Agudo J, Aguirre-Ghiso JA, Bhatia M, Chodosh LA, Correia AL, Klein CA. Targeting cancer cell dormancy. *Nature reviews Cancer* 2023.
132. Aguirre-Ghiso JA. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. *Nature reviews Cancer* 2007; **7**(11): 834-46.
133. Brackstone M, Townson JL, Chambers AF. Tumour dormancy in breast cancer: an update. *Breast cancer research : BCR* 2007; **9**(3): 208.
134. Würth R, Donato E, Michel LL, et al. Circulating tumor cell plasticity determines breast cancer therapy resistance via neuregulin 1-HER3 signaling. *Nat Cancer* 2025; **6**(1): 67-85.
135. Janni WJ, Rack B, Terstappen LW, et al. Pooled Analysis of the Prognostic Relevance of Circulating Tumor Cells in Primary Breast Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2016; **22**(10): 2583-93.
136. Mathios D, Johansen JS, Cristiano S, et al. Detection and characterization of lung cancer using cell-free DNA fragmentomes. *Nature communications* 2021; **12**(1): 5060.
137. Steeg PS. Targeting metastasis. *Nature reviews Cancer* 2016; **16**(4): 201-18.
138. Pantel K, Alix-Panabières C. Liquid biopsy and minimal residual disease - latest advances and implications for cure. *Nature reviews Clinical oncology* 2019; **16**(7): 409-24.
139. Aguirre-Ghiso JA, Bragado P, Sosa MS. Metastasis Awakening: Targeting dormant cancer. *Nature medicine* 2013; **19**(3): 276-7.
140. MacKie RM, Reid R, Junor B. Fatal melanoma transferred in a donated kidney 16 years after melanoma surgery. *The New England journal of medicine* 2003; **348**(6): 567-8.
141. Eslami SZ, Cortés-Hernández LE, Thomas F, Pantel K, Alix-Panabières C. Functional analysis of circulating tumour cells: the KEY to understand the biology of the metastatic cascade. *British journal of cancer* 2022; **127**(5): 800-10.
142. Hölzel D, Eckel R, Emeny R, Engel J. Is tumor dormancy clinically relevant? *Springer Science+Business Media Dordrecht* 2013.
143. Tolaney SM, Garrett-Mayer E, White J, et al. Updated Standardized Definitions for Efficacy End Points (STEEP) in Adjuvant Breast Cancer Clinical Trials: STEEP Version 2.0. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2021; **39**(24): 2720-31.
144. Hölzel D, Emeny R, Engel J. True local recurrences do not metastasize. *Cancer metastasis reviews* 2011; **30**: 161-76.
145. Chen Y, Thompson W, Semenciw R, Mao Y. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 1999; **8**(10): 855-61.
146. Rhiem K, Engel C, Graeser M, et al. The risk of contralateral breast cancer in patients from BRCA1/2 negative high risk families as compared to patients from BRCA1 or BRCA2 positive families: a retrospective cohort study. *Breast cancer research : BCR* 2012; **14**(6): R156.
147. Adami HO, Bergstrom R, Hansen J. Age at first primary as a determinant of the incidence of bilateral breast cancer. Cumulative and relative risks in a population-based case-control study. *Cancer* 1985; **55**(3): 643-7.
148. Xiong Z, Yang L, Deng G, et al. Patterns of Occurrence and Outcomes of Contralateral Breast Cancer: Analysis of SEER Data. *J Clin Med* 2018; **7**(6).

149. Nichols HB, Berrington de Gonzalez A, Lacey JV, Jr., Rosenberg PS, Anderson WF. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011; **29**(12): 1564-9.
150. Rutqvist LE, Johansson H. Long-term follow-up of the randomized Stockholm trial on adjuvant tamoxifen among postmenopausal patients with early stage breast cancer. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 2007; **46**(2): 133-45.
151. Nordenskjöld A, Fohlin H, Rosell J, et al. Breast cancer survival and incidence of second primary cancers after 30 years in a randomized study of two versus five years of adjuvant tamoxifen therapy. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2023; **71**: 63-8.
152. Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Optimal Duration of Extended Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer; Results of the IDEAL Trial (BOOG 2006-05). *Journal of the National Cancer Institute* 2018; **110**(1): 40-8.
153. Del Mastro L, Mansutti M, Bisagni G, et al. Extended therapy with letrozole as adjuvant treatment of postmenopausal patients with early-stage breast cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2021; **22**(10): 1458-67.
154. Tjan-Heijnen VCG, Lammers SWM, Geurts SME, et al. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer: follow-up analysis of the randomised phase 3 DATA trial. *EClinicalMedicine* 2023; **58**: 101901.
155. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, et al. Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2023; **388**(18): 1645-56.
156. Symonds LK, Davidson NE. Are we there yet? Optimal duration of endocrine therapy in women with postmenopausal early-stage hormone receptor-positive breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2023; **115**(11): 1240-2.
157. Owusu C, Buist DS, Field TS, et al. Predictors of tamoxifen discontinuation among older women with estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; **26**(4): 549-55.
158. Hershman DL, Kushi LH, Shao T, et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; **28**(27): 4120-8.
159. He W, Smedby KE, Fang F, et al. Treatment Restarting After Discontinuation of Adjuvant Hormone Therapy in Breast Cancer Patients. *Journal of the National Cancer Institute* 2017; **109**(10).
160. Veronesi A, Miolo G, Magri MD, et al. Late tamoxifen in patients previously operated for breast cancer without postoperative tamoxifen: 5-year results of a single institution randomised study. *BMC cancer* 2010; **10**: 205.
161. Hershman DL, Wang X, McBride R, Jacobson JS, Grann VR, Neugut AI. Delay of adjuvant chemotherapy initiation following breast cancer surgery among elderly women. *Breast cancer research and treatment* 2006; **99**(3): 313-21.
162. Gallagher CM, More K, Kamath T, et al. Delay in initiation of adjuvant trastuzumab therapy leads to decreased overall survival and relapse-free survival in patients with HER2-positive non-metastatic breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 2016; **157**(1): 145-56.
163. Li S, Alapati A, Riba L, Fleishman A, James TA, Sharma R. Delayed adjuvant hormonal therapy and its impact on mortality in women with breast cancer. *The breast journal* 2020; **26**(5): 952-9.
164. Wood LD, Parsons DW, Jones S, et al. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science (New York, NY)* 2007; **318**(5853): 1108-13.
165. Weigelt B, Peterse JL, van 't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nature reviews Cancer* 2005; **5**(8): 591-602.
166. Colleoni M, Luo W, Karlsson P, et al. Extended adjuvant intermittent letrozole versus continuous letrozole in postmenopausal women with breast cancer (SOLE): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2018; **19**(1): 127-38.
167. Bright EE, Finkelstein LB, Nealis MS, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Interventions to Promote Adjuvant Endocrine Therapy Adherence Among Breast Cancer Survivors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2023; **41**(28): 4548-61.

168. Pagani O, Gelber S, Colleoni M, Price KN, Simoncini E. Impact of SERM adherence on treatment effect: International Breast Cancer Study Group Trials 13-93 and 14-93. *Breast cancer research and treatment* 2013; **142**(2): 455-9.
169. Eliassen FM, Blåfjelldal V, Helland T, et al. Importance of endocrine treatment adherence and persistence in breast cancer survivorship: a systematic review. *BMC cancer* 2023; **23**(1): 625.
170. Hortobagyi GN, Lacko A, Sohn J, et al. A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2025; **36**(2): 149-57.
171. Slamon DJ, Fasching PA, Hurvitz S, et al. Rationale and trial design of NATALEE: a Phase III trial of adjuvant ribociclib + endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR+/HER2- early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2023; **15**: 1-14.
172. Loi S, Salgado R, Curigliano G, et al. Neoadjuvant nivolumab and chemotherapy in early estrogen receptor-positive breast cancer: a randomized phase 3 trial. *Nature medicine* 2025; **31**(2): 433-41.
173. Janni W, Untch M, Harbeck N, et al. Systematic literature review and trial-level meta-analysis of aromatase inhibitors vs tamoxifen in patients with HR+/HER2- early breast cancer. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2025; **81**: 104429.
174. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *The Lancet Oncology* 2022; **23**(3): 382-92.
175. Eriksson M, Eklund M, Borgquist S, et al. Low-Dose Tamoxifen for Mammographic Density Reduction: A Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2021; **39**(17): 1899-908.
176. Pikor L, Thu K, Vucic E, Lam W. The detection and implication of genome instability in cancer. *Cancer metastasis reviews* 2013; **32**(3-4): 341-52.
177. Geyer FC, Weigelt B, Natrajan R, et al. Molecular analysis reveals a genetic basis for the phenotypic diversity of metaplastic breast carcinomas. *The Journal of pathology* 2010; **220**(5): 562-73.
178. Engel J, Schubert-Fritschle G, Emeny R, Hölzel D. Breast cancer: Are long-term and intermittent endocrine therapies equally effective? *Journal of cancer research and clinical oncology* 2020; **146**(8): 2041-8.
179. Earl H, Hiller L, Vallier A, Loi S, Howe D. PERSEPHONE: 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab in patients with HER2 positive early breast cancer: Randomised phase 3 non-inferiority trial with definitive 4-year disease-free survival results. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018; **36**(suppl; abstr 506).
180. Schrodi S, Braun M, Andrulat A, et al. Outcome of breast cancer patients with low hormone receptor positivity: analysis of a 15-year population-based cohort. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2021; **32**(11): 1410-24.
181. Prabhu JS, Korlimarla A, Desai K, et al. A Majority of Low (1-10%) ER Positive Breast Cancers Behave Like Hormone Receptor Negative Tumors. *J Cancer* 2014; **5**(2): 156-65.
182. Villegas SL, Nekljudova V, Pfarr N, et al. Therapy response and prognosis of patients with early breast cancer with low positivity for hormone receptors - An analysis of 2765 patients from neoadjuvant clinical trials. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2021; **148**: 159-70.
183. Cuzick J. Preventive therapy for cancer. *The Lancet Oncology* 2017; **18**(8): e472-e82.

„Innerhalb von acht Wochen“ ist nicht gut genug: Von Wartezeitgrenzen zu einer lernenden Qualitätssicherung beim invasiven Mammakarzinom

Ulrich Mansmann, Kathrin Halfter, Anne Schlesinger-Raab
Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Fakultät für Medizin, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland

Die Diagnose eines invasiven Mammakarzinoms markiert für die betroffene Patientin den Beginn einer hochbelastenden Phase. Einerseits besteht der nachvollziehbare Wunsch, die Erkrankung so schnell wie möglich zu behandeln. Andererseits müssen vor Therapiebeginn diagnostische Befunde vervollständigt, die Tumorbiologie charakterisiert, Behandlungsalternativen interdisziplinär bewertet und die Präferenzen der Patientin berücksichtigt werden. Gute Versorgung erfordert daher nicht nur die maximale Geschwindigkeit, sondern auch eine zeitnahe, diagnostisch fundierte und patientenzentrierte Behandlung.

Vor diesem Hintergrund erscheint die Empfehlung, eine Behandlung solle innerhalb von etwa acht Wochen nach der Diagnosesicherung beginnen, wie bei Wiener et al. beschrieben, zunächst als pragmatischer Kompromiss.[1] Problematisch wird eine solche Obergrenze jedoch, wenn sie nicht mehr als äußerste Sicherheitsgrenze, sondern als implizit akzeptable oder sogar anzustrebende Wartezeit verstanden wird. Ein Zentrum, das fast alle Patientinnen erst nach sieben oder acht Wochen behandelt, könnte dann formal regelkonform erscheinen, obwohl ein erheblicher Anteil dieser Wartezeit möglicherweise vermeidbar wäre.

Die zentrale Frage lautet deshalb nicht allein: **Wurde die vorgegebene Obergrenze eingehalten?** Sie lautet vielmehr: **Wofür wurde die Zeit verwendet, welchen klinischen Nutzen hatte sie und welcher Anteil der Wartezeit wäre durch eine bessere Organisation vermeidbar gewesen?**

Unterschiedliche Zeitvorgaben verfolgen unterschiedliche Ziele

In Deutschland und in Europa gibt es verschiedene Empfehlungen und Qualitätssysteme mit unterschiedlichen Zeitgrenzen. Diese sind nur eingeschränkt vergleichbar, da sie unterschiedliche Ausgangspunkte, Endpunkte und Funktionen verwenden. Eine einheitliche, formale Definition aller Zeitabstände entlang des Behandlungspfades gibt es nicht.

Die deutsche S3-Leitlinie zum Mammakarzinom definiert beispielsweise keinen allgemeinen numerischen Höchstzeitraum zwischen Diagnosesicherung und Behandlungsbeginn.[2] Sie beschreibt vielmehr den evidenzbasierten klinischen Behandlungspfad und betont die Versorgung in zertifizierten Brustkrebszentren sowie die prätherapeutische interdisziplinäre Tumorkonferenz, deren Durchführung als Qualitätsindikator gilt (Kennzahl 2 gemäß DKG/OnkoZert).[3]

Die AGO-Empfehlungen 2026 formulieren demgegenüber ausdrücklich, dass die Behandlung innerhalb von acht Wochen nach der Diagnosesicherung beginnen sollte. Die operative Therapie wird als einer von mehreren Bestandteilen eines multimodalen Behandlungskonzeptes verstanden. Der Behandlungsbeginn kann daher je nach klinischer Situation auch mit dem Beginn einer neoadjuvanten systemischen Therapie gesehen werden. Auch fordert die AGO, operative Therapieentscheidungen in einer präoperativen interdisziplinären Tumorkonferenz zu treffen.[4]

OnkoZert verwendet für die Zertifizierung deutscher Brustkrebszentren eine deutlich kürzere operative Vorgabe: Die Zeit bis zum Beginn der Behandlung soll so kurz wie möglich sein und vier Wochen nicht überschreiten, wobei diese Zeit allerdings nicht ausdrücklich als Kennzahl ausgewiesen werden muss. Die Zeit zwischen der histopathologischen Diagnosesicherung und dem Beginn der initialen Therapie wird nirgendwo erfragt oder ausgewiesen. Sie könnte in den Krebsregistern berechnet werden, die den Zentren sowieso gesetzlich verankert die Informationen zum Follow-Up liefern sollten. Der aktuelle Erhebungsbogen Version N1 ist für das Auditjahr 2026 maßgeblich; die Zentren müssen darin vor dem Audit darlegen, wie sie die fachlichen Anforderungen erfüllen.[3] Die Umsetzung wird im Rahmen der Zertifizierung und der jährlichen Überwachung überprüft.

EUSOMA ergänzt diese deutschen Vorgaben um eine europäische Perspektive. Der EUSOMA-Qualitätsindikator erfasst den Anteil der Patientinnen mit nicht metastasiertem Brustkrebs, deren erste Behandlung innerhalb von sechs Wochen beginnt. Der Zeitraum startet bei im Zentrum diagnostizierten Patientinnen mit der ersten relevanten Bildgebung, bei extern diagnostizierten Patientinnen mit der ersten Konsultation im Brustzentrum. Als Behandlungsbeginn gelten sowohl die Operation als auch eine andere erste Therapie.[5, 6]

Das Nebeneinander von vier, sechs und acht Wochen ist also nicht notwendigerweise widersprüchlich. Die jeweiligen Fristen beginnen zu unterschiedlichen Zeitpunkten und erfüllen unterschiedliche Funktionen. Dennoch besteht die Gefahr einer Fehlinterpretation. Keine dieser Zahlen kann eine biologisch nachgewiesene sichere Wartefrist beschreiben. Alle sollten als organisatorische Obergrenzen oder Qualitätsindikatoren verstanden werden, nicht als klinisch optimale Wartezeiten.

Drei wissenschaftliche Aussagen müssen getrennt werden

Die Diskussion über Wartezeiten wird klarer, wenn drei unterschiedliche Aussagen voneinander getrennt werden:

1. **Biologische Aussage:** Ein unbehandeltes invasives Mammakarzinom bleibt biologisch aktiv.
2. **Epidemiologische Aussage:** Längere Verzögerungen sind auf Populationsebene mit ungünstigeren Outcomes assoziiert.[6]
3. **Interventionelle Aussage:** Eine aktive Verkürzung einer bestimmten Wartezeit verbessert den klinischen Outcome.[7]

Diese drei Aussagen sind unterschiedlich gut belegt. Werden sie vermischt, drohen vermutlich Übertreibungen, aber auch ungerechtfertigte Verharmlosungen.

Biologische Aussage: Tumorentwicklung kennt keine Wartezeit

Ein invasives Mammakarzinom ist keine statische Struktur. Es handelt sich um eine dynamische und heterogene Zellpopulation, in der Proliferation, lokale Invasion, potenzielle Dissemination und klonale Selektion fortbestehen können. Solange keine wirksame Therapie begonnen wurde, bleibt die Erkrankung biologisch aktiv.

Serielle bildgebende Untersuchungen zeigen, dass ein relevanter Anteil invasiver Mammakarzinome bereits im Zeitraum zwischen Diagnose und Operation messbar wächst. Die Wachstumsgeschwindigkeit unterscheidet sich erheblich zwischen Patientinnen und Tumorsubtypen. In einer Untersuchung mit wiederholten Ultraschallmessungen nahm das Tumorvolumen bei 64 Prozent der untersuchten Tumoren während eines mittleren Zeitraums von etwa 57 Tagen zu. Schnellere Wachstumsraten fanden sich insbesondere bei biologisch aggressiveren Tumoren.[8]

Diese Beobachtung bedeutet nicht, dass jede zusätzliche Woche bei jeder Patientin eine messbare Verschlechterung der Prognose verursacht. Ein kleines, niedrig-gradiges, stark hormonrezeptorpositives Karzinom mag sich über mehrere Wochen kaum verändern, während sich ein hochproliferatives triple-negatives oder HER2-positives Karzinom deutlich dynamischer verändern kann. Es gibt somit keine einheitliche biologische Uhr für alle Mammakarzinome. Man kann allerdings aus biologischen und klinisch-epidemiologischen Daten eine mittlere Schätzung berechnen, die einen ersten Ansatzpunkt für die weitere Hypothesengenerierung bieten kann.[6]

Ebenso wenig lässt sich jedoch eine allgemeine biologisch sichere Wartephase definieren. Tumorbiologische Prozesse beginnen nicht erst nach vier, sechs oder acht Wochen. Die Fristen sind organisatorische Konstruktionen. Sie können sinnvoll sein, um besonders lange Verzögerungen zu erkennen, dürfen jedoch nicht als Nachweis dafür verstanden werden, dass innerhalb des jeweiligen Zeitraums kein Schaden entstehen könne.

Auch genomische Prognosetests wie MammaPrint oder Oncotype DX lösen dieses Problem nicht. Sie können in validierten Populationen Aussagen zum langfristigen Rezidivrisiko oder zum Nutzen einer zusätzlichen Chemotherapie stützen. Sie wurden jedoch nicht dafür entwickelt, die Wahrscheinlichkeit einer Progression während einer mehrwöchigen unbehandelten Wartezeit zu bestimmen. Selbst eine Einstufung als „ultralow risk“ bedeutet daher nicht, dass eine invasive Erkrankung über einen definierten Zeitraum ohne Weiteres unbehandelt bleiben kann. Die Tests unterstützen Entscheidungen über die Intensität der Behandlung, nicht die Festlegung einer sicheren Wartezeit.

Die biologische Schlussfolgerung sollte deshalb vorsichtig, aber klar formuliert werden:

Die Tumorbiologie begründet die zeitnahe Einleitung einer geeigneten Behandlung sowie die Vermeidung unnötiger Wartezeiten. Sie rechtfertigt nicht die Behauptung, jeder

einzelne Tag verursache in jeder individuellen Situation einen messbaren Schaden. Sie rechtfertigt aber auch nicht die Annahme einer allgemein sicheren Wartefrist.

Epidemiologische Aussage: Längere Wartezeiten sind mit schlechteren Outcomes assoziiert

Beobachtungsstudien und Metaanalysen zeigen relativ konsistent, dass längere Zeitintervalle bis zum Beginn der Brustkrebsbehandlung mit ungünstigeren Überlebensoutcomes assoziiert sind. Eine aktuelle Metaanalyse von 18 Studien mit 25 Kohorten berichtete mit zunehmender Verzögerung progressiv ansteigende Risiken für Gesamtmortalität und brustkrebsspezifische Mortalität. Allerdings gab es eine erhebliche Heterogenität zwischen den Studien.[7]

Eine häufig zitierte Analyse der US-amerikanischen National Cancer Database untersuchte mehr als 370.000 Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom, die primär operiert wurden. Eine Operation ab der neunten Woche nach Diagnosestellung war mit einem ungünstigeren Gesamtüberleben assoziiert als eine innerhalb der ersten vier Wochen. Die Autoren schlugen deshalb eine Operation innerhalb von acht Wochen als möglichen Qualitätsindikator vor.[1]

Dieses Ergebnis darf jedoch nicht als biologischer Schwellenwert am 57. Tag interpretiert werden. Die Studie war beobachtend, verwendete kategorisierte Wartezeiten und konnte nicht eindeutig unterscheiden, ob die Verzögerung selbst oder damit verbundene Faktoren für das schlechtere Outcome verantwortlich waren. Längere Wartezeiten können beispielsweise mit sozialer Benachteiligung, eingeschränktem Zugang zur Versorgung, höherer Komorbidität oder komplexeren Behandlungssituationen zusammenhängen. Zudem wurde das Gesamtüberleben nach lediglich fünf Jahren untersucht, und auch nicht ausschließlich die brustkrebsspezifische Mortalität. Vor allem aber untersuchte die Studie nur mit einem medianen Follow-Up von 41 Monaten (IQR 28-57 Monate). Bei der Annahme einer Metastasenentwicklung, die je nach Tumorbiologie auch über viele Jahre verläuft, ist nicht anzunehmen, dass ein statistisch nachweisbarer Teil der im „Verzögerungszeitraum“ neu initiierten Metastasen sich innerhalb dieses Follow-Up schon nachweisen ließe.

Die epidemiologischen Langzeit-Ergebnisse unterstützen somit eher die Forderung, lange und vermeidbare Verzögerungen zu reduzieren. Sie erlaubt jedoch keine präzise Aussage darüber, welchen individuellen Effekt die Verkürzung einer Wartezeit von beispielsweise fünf auf drei Wochen hätte.

Für die Qualitätssicherung ergibt sich daraus eine wichtige Konsequenz: Eine binäre Kennzahl wie „Behandlung innerhalb von vier Wochen: ja oder nein“ liefert nur begrenzte Informationen. Zwei Zentren können dieselbe Erfüllungsquote erreichen, obwohl eines die meisten Patientinnen nach 10 bis 14 Tagen und das andere regelmäßig erst nach 25 bis 28 Tagen behandelt. Insgesamt lässt sich allerdings feststellen, dass die bereits erfassten Wartezeiten seit Beginn der Erfassung durch das IQTiG kontinuierlich gestiegen sind.[9]

Aussagekräftiger wären deshalb die gesamte Verteilung der Wartezeiten, der Median, der Interquartilsabstand, die oberen Perzentile sowie die dokumentierten Gründe für längere

Zeitintervalle. Ein Grenzwert bleibt als Sicherheitsmaßnahme sinnvoll, sollte jedoch durch kontinuierliche Prozessindikatoren ergänzt werden.

Interventionelle Aussage: Hilft eine aktive Verkürzung der Wartezeiten?

Die schwierigste Frage ist, ob eine aktive Verkürzung eines bestimmten Zeitintervalls das klinische Outcome verbessert. Hier ist die Evidenz deutlich schwächer. Randomisierte Studien, in denen Patientinnen unterschiedlichen Wartezeiten zugeteilt würden, sind aus ethischen und praktischen Gründen kaum durchführbar. Die verfügbaren Daten stammen daher überwiegend aus Beobachtungsstudien.

Aus der Assoziation zwischen längerer Wartezeit und schlechterem Outcome folgt nicht automatisch, dass jede organisatorische Verkürzung einen messbaren Überlebensvorteil erzeugt. Ebenso wenig folgt daraus, dass die gesamte vor Behandlungsbeginn verbrachte Zeit in jedem Fall schädlich ist.

Bestimmte Zeitintervalle bieten einen klinischen Mehrwert. Dazu gehören die endgültige pathologische Klassifikation, die Bestimmung des Hormonrezeptor- und HER2-Status, die indizierte Ausbreitungsdiagnostik, die prätherapeutische Tumorkonferenz, die Abklärung genetischer Risiken, gegebenenfalls eine Fertilitätsberatung, die Planung einer Rekonstruktion, die medizinische Optimierung bei Komorbiditäten und eine informierte gemeinsame Entscheidungsfindung.

Eine ausschließlich auf Geschwindigkeit ausgerichtete Versorgung könnte die diagnostische Qualität, die Patientinnenautonomie und die Angemessenheit der Behandlung gefährden. Die angemessene Forderung lautet daher nicht „Operation um jeden Preis so schnell wie möglich“, sondern:

Verzögerungen ohne klinischen Mehrwert sollen verkürzt werden, ohne Prozesse zu beschneiden, die die diagnostische Sicherheit, die Behandlungsqualität oder die informierte Entscheidung der Patientin verbessern.

Diese Unterscheidung ist auch für Zweitmeinungen relevant. Ob eine Zweitmeinung die Behandlung verändert, ist erst nach ihrer Einholung bekannt. Eine unveränderte Empfehlung kann dennoch wertvoll sein, weil sie Sicherheit schafft, das Verständnis verbessert und eine irreversible Behandlungsentscheidung bestätigt. Problematisch ist daher nicht die Zweitmeinung an sich, sondern ein langsamer, redundanter Prozess, bei dem Bildgebung, Pathologie und Tumorkonferenz ohne erkennbare Notwendigkeit möglicherweise vollständig wiederholt werden. Eine kleine Studie, die Brustkrebs- und gynäkologische Tumorfälle nicht getrennt voneinander untersuchte, zeigte bei 28,7% der eingeholten Zweitmeinungen Empfehlungen zu weiterer, leider nicht näher spezifizierter Diagnostik, in 15,9% der Fälle betrafen die geänderten Empfehlungen die chirurgische Therapie.[10] Sinnvoll wären schnelle Zweitmeinungspfade mit digitaler Übermittlung von Bildgebung, Pathologie und Tumorboard-Protokoll sowie einer definierten Bearbeitungszeit.

Von der Zeitgrenze zum lernenden Qualitätsmanagement

Aus den drei wissenschaftlichen Aussagen ergibt sich kein Argument für die Abschaffung von Zeitgrenzen. Obergrenzen sind notwendig, um Patientinnen vor exzessiven Verzögerungen zu schützen und Versorgungssysteme für langes Warten zur Rechenschaft zu ziehen. Sie sollten jedoch zu einem lernenden Qualitätsmanagement weiterentwickelt werden. Das bedeutet, dass sie explizit dokumentiert werden sollten. Wo wird das Datum des ersten Tastbefundes dokumentiert? Das müsste der Erstbehandler machen. Was ist mit dem Datum der verdächtigen Mammographie aus dem Screening-Programm? Solche wichtigen Daten landen derzeit nicht in Tumordokumentationen oder im Krebsregister und sind auch für die Zertifizierungen irrelevant, da sie meist nicht vom Erstbehandler zu verantworten sind.

Daraus folgt: Erstens müssen Start- und Endpunkte eindeutig definiert, in einem Dokumentationssystem erfasst und regelmäßig ausgewertet werden, am besten in den zuständigen Krebsregistern. Dort könnte relevante Versorgungsforschung initiiert werden. Beginnt die Zeitmessung mit dem Eingang des pathologischen Befundes, wie in den Krebsregistern, mit der vollständigen Bestimmung der prädiktiven Marker, mit der Mitteilung der Diagnose oder mit der ersten Vorstellung im Brustzentrum, wie für die Zertifizierung? Sollten nicht auch Zeiten vom ersten wie auch immer entstandenen Verdacht und der ersten ambulanten Vorstellung (wo auch immer) systematisch erhoben werden? Als Endpunkt muss tatsächlich nicht nur der Zeitpunkt einer Tumor-OP sondern auch der einer neoadjuvanten Systemtherapie gelten, die inzwischen auch eine endokrine Therapie sein kann.[2]

Zweitens wäre die Einführung eines Datums der **Entscheidungsreife** hilfreich. Gemeint ist der Zeitpunkt, an dem alle für die initiale Therapieentscheidung notwendigen Informationen vorliegen. Dadurch könnten zwei unterschiedliche Intervalle getrennt werden: die Zeit, die für eine fundierte Entscheidung erforderlich war, und die anschließende Zeit, in der eine bereits getroffene Entscheidung noch nicht umgesetzt wurde. Das zweite Intervall ist das plausibelste Ziel organisatorischer Verbesserungen und könnte mit den bereits bestehenden Tumorboard-Strukturen verknüpft werden.

Drittens sollten Gründe für Verzögerungen ebenfalls standardmäßig dokumentiert werden. Mögliche Kategorien wären eine zusätzliche notwendige Diagnostik, pathologische oder molekulare Klärung, genetische Beratung, medizinische Optimierung, Rekonstruktionsplanung, Fertilitätserhalt, patientinnenseitig gewünschte Bedenkzeit, Zweitmeinung, Kapazitätsprobleme sowie administrative oder koordinative Defizite. Dadurch könnte die unspezifizierte Wartezeit von einer potenziell sanktionierenden Kennzahl zu einem Lerninstrument entwickelt werden.

Viertens sollten Prozesse stärker parallelisiert werden. Pathologische Begutachtung, anästhesiologische Vorbereitung, genetische oder fertilitätsbezogene Beratung, Rekonstruktionsplanung und Terminierung der Tumorkonferenz müssen nicht zwangsläufig nacheinander erfolgen.

Fünftens sollte eine risikobezogene Eskalation vorgesehen werden. Für biologisch aggressive Tumoren, entzündliche Karzinome, rasch progrediente Befunde, ausgeprägte Lymphknotenbeteiligung oder zunehmende Symptome sollte eine frühzeitige organisatorische

Priorisierung erfolgen. Dabei müssen keine evidenzarmen, subtypspezifischen Tagesgrenzen eingeführt werden. Erforderlich ist vielmehr ein verbindlicher Mechanismus, mit dem klinisch dringliche Situationen erkannt und eskaliert werden.

Schließlich sollten neben Wartezeiten auch patientinnenbezogene Ergebnisse erfasst werden. Ein schnellerer Behandlungspfad ist nicht automatisch besser, wenn er zu mangelndem Verständnis, hohem Entscheidungskonflikt oder späterem Bedauern führt. Qualität bedeutet eine zeitnahe und informierte Behandlung.

Die Aktualisierung des Disease-Management-Programms als Chance

Die laufende Aktualisierung des Disease-Management-Programms Brustkrebs bietet die Möglichkeit, den zeitnahen Behandlungsbeginn nicht nur als allgemeine Forderung, sondern als messbaren und lernorientierten Bestandteil der Versorgung zu verankern. Die aktuelle DMP-Dokumentation erfasst zwar das Datum der histologischen Sicherung, enthält jedoch keine ausreichenden Angaben, um den weiteren Weg bis zur interdisziplinären Therapieentscheidung und zum Beginn der ersten aktiven Behandlung nachzuverfolgen.

Ergänzend sollten deshalb das Datum der Entscheidungsreife, der interdisziplinären Therapieempfehlung, der Zustimmung der Patientin sowie des tatsächlichen Therapiebeginns dokumentiert werden. Längere Intervalle sollten nicht pauschal als Qualitätsmangel gelten, sondern anhand standardisierter Kriterien differenziert werden. Dabei sind klinisch notwendige Diagnostik, medizinische Optimierung, informierte Entscheidungsfindung und eine gezielte Zweitmeinung von organisatorischen, kapazitätsbedingten oder administrativen Verzögerungen zu unterscheiden. Bei Patientinnen aus dem Mammographie-Screening Programm sollte zumindest das Datum des Verdachtsbefundes berichtet werden.

Als Qualitätsmaß sollten nicht nur Schwellenwerte, sondern auch der Median, die Streuung und, die oberen Perzentile der Wartezeiten sowie der Anteil unbegründeter Verzögerungen berichtet werden. Patientinnenbezogene Indikatoren müssen zugleich sicherstellen, dass eine Beschleunigung des Versorgungspfades nicht zulasten der Informationsqualität und der gemeinsamen Entscheidungsfindung erfolgt. Durch eine Harmonisierung mit den Anforderungen von OnkoZert könnte das DMP auf diese Weise zu einem sektorenübergreifenden Instrument werden, das nicht nur Wartezeit misst, sondern auch sichtbar macht, ob die aufgewendete Zeit einen klinischen Mehrwert hatte.

Schlussfolgerung

Die Forderung nach einem zeitnahen Beginn der Behandlung des invasiven Mammakarzinoms ist sowohl biologisch plausibel als auch epidemiologisch gestützt. Die verfügbare Evidenz rechtfertigt jedoch weder einen exakten biologischen Schwellenwert noch die Behauptung, dass jede Verkürzung um wenige Tage nachweisbar das Überleben verbessert.

Vier-, sechs- oder achtwöchige Grenzen sollten deshalb als obere Sicherheitsgrenzen verstanden werden. Es sind keine empfohlenen Wartezeiten. Ihre Einhaltung allein genügt nicht, um die Qualität eines Behandlungspfades zu beurteilen.

Die Weiterentwicklung von Leitlinien und Zertifizierungsverfahren sollte sich daher an drei Fragen orientieren:

1. Wann war eine fundierte Behandlungsentscheidung möglich?
2. Wofür wurde die Zeit bis zum Therapiebeginn genutzt?
3. Welcher Teil der Verzögerung hätte ohne Verlust an diagnostischer Qualität, Sicherheit oder Patientinnenautonomie vermieden werden können?

Die entscheidende Qualitätsfrage lautet nicht nur, **wie lange** eine Patientin wartet, sondern auch, **wofür** sie wartet. Zertifizierung sollte deshalb nicht allein Grenzwerte überwachen, sondern nachvollziehbar machen, ob die aufgewendete Zeit einen klinischen Mehrwert hatte und wie vermeidbare Verzögerungen systematisch reduziert werden können.

Referenzen

1. Wiener, A.A., et al., *Reexamining Time From Breast Cancer Diagnosis to Primary Breast Surgery.* JAMA Surg, 2023. **158**(5): p. 485-492.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K. and AWMF. *Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. 2026 05.08.2026]; Langversion 5.1:[Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/.
3. OnkoZert. *Brustkrebszentren-Erhebungsbogen | Datenblatt | FAQ*. 2026 05.08.2026]; Available from: https://www.onkozert.de/system/brust/.
4. Banys-Paluchowski, M., et al., *AGO Breast Committee recommendations for the surgical therapy of breast cancer: Working Group on Gynecologic Cancers (AGO) update 2026.* Eur J Surg Oncol, 2026. **52**(7): p. 111867.
5. Biganzoli, L., et al., *The requirements of a specialist breast centre.* Breast, 2020. **51**: p. 65-84.
6. Hölzel, D., et al., *Prolonged time to breast cancer surgery and the risk of metastasis: an explorative simulation analysis using epidemiological data from Germany and the USA.* Breast Cancer Res Treat, 2025. **211**: p. 151-160.
7. Hanna, T.P., et al., *Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis.* Bmj, 2020. **371**: p. m4087.
8. Ryu, E.B., et al., *Tumour volume doubling time of molecular breast cancer subtypes assessed by serial breast ultrasound.* Eur Radiol, 2014. **24**(9): p. 2227-35.
9. IQTIQ. *Bundesauswertung Mammachirurgie*. 2025; Available from: https://iqtig.org/downloads/auswertung/aj2025/mc/DeQS-RL_MC_AJ2025_BUAW_V02_2025-08-15.pdf.
10. Lux, M.P., et al., *Analysis of Oncological Second Opinions in a Certified University Breast and Gynecological Cancer Center Regarding Consensus between the First and Second Opinion and Conformity with the Guidelines.* Breast Care (Basel), 2021. **16**(3): p. 291-298.

A.1.2 AstraZeneca GmbH

Autorinnen und Autoren

- Andresen, Dennie
- Couybes-Tilz, Nikolas
- Glowik, Regina
- Hell, Susanne
- Moder, Maxie
- Schulze, Patrick

Stellungnahme zum Vorbericht
Berichtnr: V25-09
Titel: Leitliniensynopse für die Aktualisierung des DMP Brustkrebs

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum (Berichtsplan / Vorbericht)“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Maxie Moder
Nikolas Couybes-Tilz
Susanne Hell
Regina Glowik
Patrick Schulze
Dennie Andresen
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☒ **im Namen folgender Institution / Organisation: AstraZeneca GmbH** ☐ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte vor der Tabelle ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der Tabelle.

Die AstraZeneca GmbH (im Folgenden AstraZeneca) nimmt Stellung zum Vorbericht „Leitliniensynopse für die Aktualisierung des DMP Brustkrebs“, der am 05.06.2026 vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) unter der Berichtnummer V25-09 veröffentlicht wurde.

In der vorliegenden Stellungnahme adressiert AstraZeneca allgemeine Anmerkungen zur Methodik innerhalb des Vorberichts. Zudem wird zu folgenden spezifischen Aspekten Stellung bezogen:

- Diagnostik molekularer Biomarker als Voraussetzung für zielgerichtete Therapien
- Fehlende Differenzierung des HER2-Status
- Benennung von Wirkstoffgruppen mit Biomarker-Verknüpfung
- Differenzierte Darstellung der Therapie des triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC)

Allgemeine Anmerkungen zur Methodik der Diskrepanzanalyse

Der Vorbericht V25-09 identifiziert den Aktualisierungsbedarf der DMP-A-RL anhand von Diskrepanzen zwischen Leitlinienempfehlungen und der bestehenden DMP-A-RL. Als zentrales Einschlusskriterium für die Aufnahme in die DMP-A-RL wird vom IQWiG ein „hoher Grade of Recommendation (GoR)" vorausgesetzt. Ein hoher GoR liegt für das IQWiG dann vor, „wenn er der Empfehlungsstärke A (hoch) des 3-stufigen Graduierungssystems gemäß dem Regelwerk der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) entspricht“ (1). Alle anderen von der Leitliniengruppe angegebenen GoRs werden vom IQWiG der Kategorie nicht hoch zugeordnet. Diese methodische Festlegung führt bei der Bewertung moderner onkologischer Therapieempfehlungen zu einer systematischen Unterschätzung des tatsächlichen Aktualisierungsbedarfs, die wir im Folgenden kritisch hinterfragen möchten.

Unabhängig von den Gründen, die die Leitliniengruppe jeweils zu der Einstufung der Empfehlungen bewegt (z.B. Empfehlungsgrad B), ergibt sich für den DMP-Aktualisierungsprozess ein methodisches Problem: Zahlreiche dieser größtenteils mit Empfehlungsgrad B empfohlenen Therapien erhalten in den übrigen vom IQWiG für den Vorbericht ausgewerteten Leitlinien sowie in weiteren national und international

maßgeblichen Leitlinien regelhaft die höchsten Empfehlungsstufen. Sie bilden den deutschen Behandlungsstandard für das Mammakarzinom ab.

Diese nicht erfassten Standardtherapien - darunter AKT-Inhibitoren bei PIK3CA/AKT1/PTEN-Alterationen, gegen HER2 oder TROP2 gerichtete Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADCs), Immun-Checkpoint-Inhibitoren beim frühen und metastasierten TNBC - sind in Deutschland zugelassen, in den Empfehlungen der S3- Leitlinie und der AGO fest verankert und werden in der klinischen Praxis routinemäßig eingesetzt. Ihre Nicht-Erfassung im Aktualisierungsbedarf des IQWiG Vorberichts resultiert nicht aus einer abweichenden Einschätzung ihres klinischen Stellenwerts, sondern lediglich aus der formalen Methodik des IQWiG Vorberichts nur den Empfehlungsgrad A als hohen GoR einzuordnen.

Ein DMP hat allerdings die Zielsetzung, die **strukturierte Versorgung auf dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse** sicherzustellen. Wenn die ausschließliche Anwendung eines einzelnen formalen Kriteriums dazu führt, dass etablierte Versorgungsstandards im DMP nicht abgebildet werden, erscheint eine Ergänzung der Bewertungsmethodik sinnvoll.

Wir regen an, bei der Erstellung des Abschlussberichts für die Empfehlungen der S3-Leitlinie **ergänzende Kriterien** heranzuziehen, um deren Relevanz für das DMP zu bewerten. Eine Empfehlung könnte als versorgungsrelevant für das DMP eingestuft werden, wenn sie folgende Bedingungen erfüllt:

- **Internationaler Konsens:** Kongruente starke Empfehlung (höchste Empfehlungsgrade) in mindestens zwei weiteren vom IQWiG ausgewerteten oder international anerkannten Leitlinien z. B. ASCO Strong Recommendation, ESMO Standard of Care,
- **Regulatorische Verankerung:** Bestehende EMA-Zulassung für die empfohlene Therapie, gegebenenfalls mit obligater Companion Diagnostics,
- **Versorgungsrealität:** Dokumentierte Umsetzung in der klinischen Praxis in Deutschland z. B. Aufnahme in AGO-Empfehlungen und Durchführung der zugehörigen Diagnostik als Routinemaßnahme,

Die Berücksichtigung dieser Konstellation würde es ermöglichen, Empfehlungen, die an der Schwelle des formalen „hohen GoR" liegen, differenzierter zu bewerten – ohne die grundsätzliche Methodik des Vorberichts infrage zu stellen. Ziel wäre es, zu verhindern, dass das DMP durch eine rein formale Schwellenwertlogik den Anschluss an die tatsächliche Versorgungspraxis verliert.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*

5.1 (S. 127)	**Diagnostik molekularer Biomarker als Voraussetzung für zielgerichtete Therapien** <u>Anmerkung</u> Die bestehende DMP-A-RL fordert die Bestimmung etablierter Routinebiomarker (ER, PR, HER2), bildet jedoch die erweiterte molekulare Diagnostik, die für den Zugang zu neueren zielgerichteten Therapien zwingend erforderlich ist, nicht explizit ab (2). Der Vorbericht identifiziert für die Testung auf PIK3CA/AKT1/PTEN-Alterationen, ESR1-Mutationen und PD-L1-Status keinen Aktualisierungsbedarf, da die entsprechenden S3-Leitlinienempfehlungen die Schwelle des „hohen GoR" nicht erreichen (1). Dem stehen breite nationale und internationale Empfehlungen gegenüber: • **PIK3CA/AKT1/PTEN-Alterationen:** ASCO empfiehlt die PIK3CA-Testung mit einer „Strong Recommendation" bei HR+/HER2- metastasiertem Mammakarzinom (3). ESMO empfiehlt die PIK3CA- und AKT1/PTEN-Testung jeweils mit dem höchsten Evidenzgrad I, A und stuft PIK3CA als Biomarker mit höchster klinischer Actionability ESCAT I-A ein. AKT1/PTEN wird mit dem hohen Empfehlungsgrad ESCAT I/II bewertet (4). Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Kommission Mamma (AGO), vergibt für die Testung von PIK3CA/AKT1/PTEN den Empfehlungsgrad AGO+ (5). • **ESR1-Mutationen:** Die S3-Leitlinie empfiehlt die Bestimmung beim ersten klinischen Progress in der Metastasierung. (6). ESMO erkennt ESR1-Mutationen als therapeutisch relevanten Biomarker an und empfiehlt die Testung mittels Liquid Biopsy bei Progress unter endokriner Therapie (7). Die AGO empfiehlt die ctDNA-basierte ESR1-Testung mit hohem Empfehlungsgrad AGO++ (5). • **PD-L1-Status:** ASCO gibt eine „Strong Recommendation" für die PD-L1-Testung bei metastasiertem TNBC (8). Die AGO vergibt AGO++ für die PD-L1-Testung (5). ESMO betrachtet die PD-L1-Testung als Voraussetzung für den Einsatz der Erstlinien-Immuntherapie beim TNBC (7). • **BRCA1/2-Keimbahnmutationen:** Die S3-Leitlinie empfiehlt die Erhebung des BRCA1/2-Mutationsstatus (gBRCAm) bei HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs (6). Alle relevanten weiteren Leitlinien stimmen in ihrer Bewertung mit einem hohen Empfehlungsgrad überein. ASCO mit Strong Recommendation (8), AGO mit AGO++ (5) und ESMO mit Standard of Care (7).

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
	Für alle genannten Biomarker bestehen zugelassene Therapieoptionen (Capivasertib/Truqap®, Alpelisib/Piqray®, Inavolisib/Itovebi®, Imlunestrant/Inluriyo®, Elacestrant/Orserdu®, Olaparib/Lynparza®, Talazoparib/Talzenna®, Pembrolizumab/Keytruda®), deren Einsatz eine vorherige Biomarker-Testung mit validierten Testverfahren voraussetzt. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Die DMP-A-RL sollte den deutschen Therapiestandard bei der erweiterten molekularen Diagnostik abbilden. Dazu sollte die DMP-A-RL um eine Passage ergänzt werden, die die Bestimmung therapierelevanter molekularer Biomarker bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom als Bestandteil der diagnostischen Maßnahmen verankert: *„Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom sollte eine molekulare Charakterisierung des Tumors erfolgen, sofern sich daraus therapeutische Konsequenzen ergeben können. Dies umfasst insbesondere:* *a) die Testung auf PIK3CA-Mutationen sowie AKT1- und PTEN-Alterationen bei HR+/HER2- metastasiertem Mammakarzinom zur Evaluation der Eignung für zielgerichtete Therapien des PI3K/AKT-Signalwegs,* *b) die Bestimmung des ESR1-Mutationsstatus (bevorzugt mittels Liquid Biopsy/ctDNA) bei Krankheitsprogression unter oder nach endokriner Therapie zur Evaluation der Eignung für zielgerichtete Therapien bei Vorliegen dieser Resistenzmutation,* *c) die Testung der PD-L1-Expression bei triple-negativem metastasiertem Mammakarzinom zur Evaluation der Eignung für eine Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie,* *d) die Testung auf Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen zur Evaluation der Eignung für eine PARP-Inhibitor-Therapie.* *Die Biomarker-Testung sollte mit validierten Methoden erfolgen. Für die Detektion von ESR1-Mutationen und ergänzend für PIK3CA-Mutationen kann die Analyse zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA/Liquid Biopsy) eingesetzt werden. Die Indikationsstellung für eine Biomarkertestung mit Intention einer zielgerichteten Therapieoption und Therapieentscheidung sollte im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz erfolgen.“*

5.1 (S. 127 ff.)	**Fehlende Differenzierung des HER2-Status** Anmerkung Der Vorbericht formuliert die Frage, ob eine differenzierte Erfassung des HER2-Status über die bisherige binäre Klassifikation (HER2-positiv/HER2-negativ) hinaus im DMP verankert werden sollte. Die bestehende DMP-A-RL fordert die Bestimmung des HER2-Status, spezifiziert jedoch keine differenzierte Berichterstattung des immunhistochemischen Scores. Dies ist anzupassen, da die HER2-Klassifizierung seit einigen Jahren nicht mehr binär erfolgt. Der HER2-negative Brustkrebs wird heutzutage in drei klinisch relevante Subtypen unterschieden: HER2-null Brustkrebs (IHC 0), HER2-ultralow Brustkrebs (>IHC 0 und <IHC 1+) sowie HER2-low Brustkrebs (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-). Dieser Paradigmenwechsel in der Subtypenkategorisierung sollte aufgrund der resultierenden therapeutischen Konsequenzen zwingend im DMP verankert werden. **Betroffene Patient:innen in Deutschland:** Ca. 70-80% aller Mammakarzinome sind HER2-negative Tumoren (9, 10), davon umfassen • HER2-low-Tumoren (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-negativ) ca. 60% (11). In Deutschland betrifft dies, basierend auf ca. 75.000 Neuerkrankungen pro Jahr (12), somit ca. 34.000 Patient:innen pro Jahr. • HER2-ultralow-Tumoren (>IHC 0 und <IHC 1+) ca. 15% (11). Dies betrifft in Deutschland ca. 8.500 Patient:innen pro Jahr. • HER2-null (IHC 0) ca. 25% (11). Dies betrifft in Deutschland ca. 14.000 Patient:innen pro Jahr. Ohne eine differenzierte HER2-Diagnostik kann nicht gewährleistet werden, dass Patient:innen mit HER2-low- oder HER2-ultralow-Status von den verfügbaren zielgerichteten Therapien profitieren. **Leitlinienkonsens:** Die S3-Leitlinie fordert eine differenzierte IHC-Score-Berichterstattung und empfiehlt Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) bei HER2-low Tumoren (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-negativ) mit Empfehlungsgrad B bei Evidenzlevel 1 (6). Die AGO vergibt für T-DXd bei HER2-low nach Chemotherapie den höchsten Empfehlungsgrad AGO++ und fordert ebenfalls eine differenzierte IHC-Score-Berichterstattung (5). ESMO unterstützt die klinische Verwendung des Begriffs „HER2-low" und empfiehlt die Berichterstattung präziser IHC-Scores sowie standardisierte IHC-Kriterien (13). **Regulatorischer Status:**

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
	Die European Medicines Agency (EMA) hat im Januar 2023 T-DXd (Enhertu®) für HER2-low inoperablen oder metastasierten Brustkrebs zugelassen. Im April 2025 folgte die Zulassungserweiterung für HR+, HER2-low oder HER2-ultralow inoperablen oder metastasierten Brustkrebs. Die Zulassungen definieren damit HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-ultralow (IHC 0 mit Membranfärbung) als therapieentscheidende Biomarker (14). <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Die DMP-A-RL sollte um eine differenzierte HER2-Klassifikation ergänzt werden: *„Der HER2-Status sollte bei allen Patientinnen mit Mammakarzinom differenziert erfasst und dokumentiert werden. Die Befundung sollte den immunhistochemischen Score (IHC 0, IHC 1+, IHC 2+, IHC 3+) sowie bei IHC 2+ das Ergebnis der In-situ-Hybridisierung (ISH) explizit ausweisen. Folgende Kategorien sind zu unterscheiden:* *a) HER2-positiv (IHC 3+ oder IHC 2+/ISH-positiv),* *b) HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-negativ),* *c) HER2-ultralow (IHC 0 mit schwacher, inkompletter Membranfärbung),* *d) HER2-null (vollständiges Fehlen jeder Membranfärbung).* *Die Differenzierung ist relevant für die Evaluation der Eignung für zugelassene zielgerichtete Therapien (insbesondere HER2-gerichtete Antikörper-Wirkstoff-Konjugate). Bei metastasierter Erkrankung sollte eine Bestimmung des HER2-low/ultralow Status erwogen werden, da sich die HER2-Expression im Krankheitsverlauf ändern kann. Die pathologische Befundung sollte nach standardisierten Kriterien erfolgen und durch Maßnahmen der Qualitätssicherung unterstützt werden.“*

5.1 (S. 126 ff.)	**Benennung von Wirkstoffgruppen mit Biomarker-Verknüpfung** <u>Anmerkung</u> Der Vorbericht thematisiert die Frage, ob das DMP medikamentöse Therapieoptionen als Einzelwirkstoffe oder als Wirkstoffgruppen benennen sollte. Aus Sicht der Versorgungspraxis und in Hinblick auf die Aktualisierungszyklen des DMP sprechen relevante Argumente für einen Wirkstoffgruppen-Ansatz mit präziser Biomarker-Verknüpfung: • **Nachhaltigkeit:** Die Dynamik der Arzneimittelentwicklung führt dazu, dass innerhalb weniger Jahre weitere neue Vertreter einer Wirkstoffgruppe zugelassen werden (beispielhaft: orale SERDs, PARP-Inhibitoren, ADCs). Eine Wirkstoffgruppen-Bezeichnung bleibt bei Neuzulassungen automatisch aktuell, ohne dass ein DMP-Aktualisierungszyklus erforderlich wird. • **Versorgungskontinuität:** Bei Einzelnennung entsteht eine strukturelle zeitliche Lücke zwischen EMA-Zulassung eines neuen Wirkstoffgruppenvertreters und seiner formalen DMP-Abbildung. In dieser Zeit werden in das DMP-eingeschriebene Patientinnen potenziell von neuen Therapieoptionen ausgeschlossen. • **Therapeutische Flexibilität bei Nicht-Austauschbarkeit:** Die Wahl zwischen verschiedenen Vertretern einer Wirkstoffgruppe (z. B. bei unterschiedlichen Nebenwirkungsprofilen) bleibt der individuellen ärztlichen Entscheidung vorbehalten. Wichtig ist, dass eine individuelle Therapieentscheidung u.a. anhand von patientenindividuellen Kriterien, Disposition, Krankheitshistorie und Biomarker Status anhand der verfügbaren Wirkstoffe zu treffen ist. Vertreter einer Wirkstoffgruppe sind nicht untereinander austauschbar. • **Internationale Praxis:** ESMO, ASCO und AGO strukturieren ihre Empfehlungen nach Wirkstoffgruppen in Verknüpfung mit dem therapiesteuernden Biomarker. Die S3-Leitlinie arbeitet mit einer Kombination aus Wirkstoffgruppen-Bezeichnung und exemplarischer Nennung zugelassener Substanzen. • **Diagnostische Steuerung:** Die Verknüpfung von Wirkstoffgruppe und Biomarker im DMP verankert die Testung von Biomarkern für potenziell zielgerichtete Therapien als integralen Bestandteil des Versorgungspfades und schafft damit den primären Hebel zur Verbesserung der Versorgungsqualität.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
	<u>Vorgeschlagene Änderung</u> Es wird angeregt, medikamentöse Therapieoptionen grundsätzlich als Wirkstoffgruppen in Verknüpfung mit dem therapiesteuernden Biomarker oder der molekularen Indikation zu benennen: *„Die medikamentöse Therapie des Mammakarzinoms sollte sich an den für die Therapieentscheidung relevanten Biomarkern, molekularen Alterationen und tumorbiologischen Charakteristika orientieren. Bei Vorliegen entsprechender therapiesteuernder Merkmale sollten die jeweils geeigneten Wirkstoffgruppen in der Therapieplanung berücksichtigt werden. Dies betrifft insbesondere biomarkerinformierte oder zielgerichtete Therapieansätze, einschließlich beispielsweise:* *a) PI3K-Signalweg-Inhibitoren (PI3K-Inhibitoren, AKT-Inhibitoren) bei PIK3CA-, AKT1- oder PTEN-Alterationen,* *b) Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, gegen HER2 oder TROP2 gerichtet,* *c) PARP-Inhibitoren bei Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen,* *d) Orale selektive Östrogenrezeptor-Degrader (SERDs) bei ESR1-Mutationen,* *e) Immun-Checkpoint-Inhibitoren bei PD-L1-Expression beim triple-negativen Mammakarzinom,* *Die Auswahl des spezifischen Wirkstoffs innerhalb einer Gruppe erfolgt unter Berücksichtigung der aktuellen Zulassung, der individuellen Patientencharakteristika und der Vortherapien im Rahmen einer interdisziplinären Therapieentscheidung.* Vertreter einer Wirkstoffgruppe sind nicht untereinander austauschbar. Eine individuelle Therapieentscheidung ist u.a. anhand von patientenindividuellen Kriterien, Disposition, Krankheitshistorie und Biomarker Status anhand der verfügbaren Wirkstoffe zu treffen.*“*

5.1 (S.127 ff.)	**Differenzierte Darstellung der Therapie des triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC)** Anmerkung Der Vorbericht formuliert als offene Frage, ob die Therapie des TNBC im DMP differenziert ausgewiesen werden sollte. Die bestehende DMP-A-RL unterscheidet zwar die biologischen Subtypen, bildet jedoch für das TNBC keine stadien-, risiko- und biomarkerspezifische Therapieplanung ab, wie sie dem heutigen Versorgungsstandard entspricht. Das TNBC ist der Brustkrebs-Subtyp mit der ungünstigsten Prognose und dem historisch größten therapeutischen Bedarf. Im metastasierten Stadium liegt die mediane Überlebenszeit unter konventioneller Chemotherapie bei etwa 12–13 Monaten (15). Die Mehrheit der Rezidive tritt innerhalb der ersten 3–5 Jahre nach Diagnose auf (16). Da dem TNBC die etablierten Zielstrukturen (ER, PR, HER2) fehlen, standen bis vor wenigen Jahren keine zielgerichteten Therapien zur Verfügung. Die jüngsten therapeutischen Fortschritte – Immuntherapie, PARP-Inhibitoren und ADCs - verbessern nachweislich das Überleben einer Patientenpopulation, für die zuvor keine vergleichbaren Optionen bestanden. Ein DMP, dass diese Fortschritte nicht strukturiert abbildet, schreibt die historische Unterversorgung des Subtyps mit dem höchsten ungedeckten medizinischen Bedarf fort. Therapieentscheidungen für das TNBC werden entlang von drei Achsen getroffen, die im DMP abgebildet werden sollten: • **Stadium:** Die Unterscheidung zwischen frühem (kurativem) und metastasiertem (palliativem) Setting bestimmt die grundsätzliche Therapiestrategie. • **Risikostratifizierung:** Beim frühen TNBC ist das individuelle Rezidivrisiko (Stadium II–III, Tumorgröße, Nodalstatus) entscheidend dafür, ob eine Intensivierung der Systemtherapie sollte. Ebenso bestimmt das Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie (pCR vs. non-pCR) die post-neoadjuvante Strategie. • **Biomarker:** Im metastasierten Setting steuern PD-L1-Status, gBRCA1/2-Mutationsstatus und HER2-Expression die Therapieauswahl. Diese Biomarker definieren, welche Patientinnen über die Chemotherapie hinaus von Immuntherapie, PARP-Inhibitoren oder Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten profitieren können. **Betroffene Patient:innen in Deutschland:**

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
	Das TNBC macht ca. 9–14% aller Mammakarzinome aus (10, 17) und betrifft in Deutschland, basierend auf ca. 75.000 Neuerkrankungen pro Jahr (12), somit ca. 7.000 – 11.000 Patient:innen pro Jahr. Von der stadien- und risikogesteuerten neoadjuvanten Therapie könnten zahlreiche Patient:innen pro Jahr profitieren. Im metastasierten Setting kommen Patient:innen hinzu, deren Therapieauswahl von den genannten Biomarkern abhängt. Ohne eine stadien-, risiko- und biomarkerspezifische DMP-Darstellung fehlt insbesondere in nicht-universitären Versorgungsstrukturen die strukturelle Grundlage dafür, dass alle geeigneten Patientinnen den evidenzbasierten Therapieoptionen zugeführt werden. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Die DMP-A-RL sollte für das TNBC einen Abschnitt aufnehmen, der die Therapieplanung entlang der Achsen Stadium, Risiko und Biomarker strukturiert: *„Beim triple-negativen Mammakarzinom (HR-negativ, HER2-negativ) sollte die Therapie stadien-, risiko- und biomarkerspezifisch geplant werden.* **Stadien- und risikoadaptierte Therapie beim frühen TNBC:** *a) Bei Patientinnen mit frühem TNBC und hohem Rezidivrisiko (Stadium II–III) sollte die Möglichkeit einer Kombination der neoadjuvanten Chemotherapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor, gefolgt von einer adjuvanten Immun-Checkpoint-Inhibitor-Monotherapie, berücksichtigt werden.* *b) Bei Residualtumor (non-pCR) nach neoadjuvanter Therapie sollte eine risikoadaptierte post-neoadjuvante Therapie evaluiert werden. Bei Keimbahn-BRCA1/2-Mutation können PARP-Inhibitoren adjuvant eingesetzt werden.* **Biomarker-gesteuerte Therapie beim metastasiertes TNBC:** *c) In der Erstlinientherapie sollte der PD-L1-Status bestimmt werden. Bei PD-L1 CPS ≥10 sollte die Kombinationstherapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor berücksichtigt werden.* *d) Bei Keimbahn-BRCA1/2-Mutation sollten PARP-Inhibitoren als Therapieoption berücksichtigt werden.* *e) In späteren Therapielinien sollten Antikörper-Wirkstoff-Konjugate als evidenzbasierte Therapieoption berücksichtigt werden.* *Die Therapieentscheidung sollte im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils, des Krankheitsstadiums, der relevanten Biomarker und der Vortherapien erfolgen."*

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Leitliniensynopse für die Aktualisierung des DMP Brustkrebs. Vorbericht – V25-09. 2026. URL: https://www.iqwig.de/download/v25-09_dmp-brustkrebs_vorbericht_v1-0.pdf. [Zugriff am: 02.07.2026]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL), Anlage 3: Anforderungen an das DMP Brustkrebs. 2025. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-4088/DMP-A-RL_2025-11-20_iK-2026-04-01.pdf [Zugriff am 02.07.2026].
3. Burstein HJ, DeMichele A, Fallowfield L, Somerfield MR, Henry NL, Testing ftB, et al. Endocrine and Targeted Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer—CapivasertibFulvestrant: ASCO Rapid Recommendation Update. Journal of Clinical Oncology. 2024;42(12):1450-3.
4. Trapani D, Martins-Branco D, Curigliano G, Gennari A, Pentheroudakis G, Harbeck N, et al. Updated treatment recommendations for systemic treatment: from the ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline. 2025; URL: https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2825%2900914-7 [Zugriff am 02.07.2026].
5. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Empfehlungen 2026. Stand: 10.04.2026. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/Empfehlungen_2026/Deutsch/AGO_2026D_Gesamtdatei.pdf [Zugriff am: 02.07.2026].
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 5.1, 2026, AWMF-Registernummer: 032-045OL. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/ [Zugriff am 02.07.2026]
7. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, Azambuja E de, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer: ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines, v1.1 May 2023. Ann Oncol. 2021; 32(12):1475–95. doi:10.1016/j.annonc.2021.09.019.
8. Henry NL, Somerfield MR, Dayao Z, et al. Biomarkers for Systemic Therapy in Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2022;40(27):3205–3221. doi:10.1200/JCO.22.01063

9. Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Tinchon C, Petzer A, Balic M, Heibl S, et al. Landscape of HER2-low metastatic breast cancer (MBC): results from the Austrian AGMT_MBC-Registry. Breast Cancer Res. 2021;23(1):112.
10. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Jänicke M, et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. Breast. 2017;34:122-30.
11. Mathiot L, Kerdraon O, Le Borgne F, Verriele V, Patsouris A, Robert M, et al. Prevalence of HER2-ultralow subtype and outcome among patients with HR-positive (HR+) HER2-negative (HER2-) metastatic breast cancer receiving first line chemotherapy. A real world single center study. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2024.
12. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2021-2023: 15. Ausgabe. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff am: 02.07.2026].
13. Tarantino P, Viale G, Press MF, et al. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. Ann Oncol. 2023;34(8):645–659. doi:10.1016/j.annonc.2023.05.008
14. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Enhertu®. 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand 06/2026.
15. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. Clin Cancer Res; 13(15 Pt 1):4429–34, 2007. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3045.
16. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, Andre F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2008;26(8):1275-81.
17. Schrodi S, Eckel R, Hölzel D, Schubert-Fritschle G, Engel J. Outcome für Mammakarzinom–Patientinnen in Abhängigkeit von molekularen Subtypen, definiert anhand von Surrogatparametern -Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Krebsregisterdaten. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f__20_20170629_OutmodSubtypPoster.pdf__[Zugriff am: 02.07.2026].

A.1.3 Novartis Pharma GmbH, Medical Affairs Solid

Autorinnen und Autoren

- Mann, Christian
- Pfister, Christina

Stellungnahme zum Vorbericht
Berichtnr: V25-09
Titel: Leitliniensynopse für die Aktualisierung des DMP Brustkrebs

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum (Berichtsplan / Vorbericht)“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Dr. Christian Mann, Medical Unit Director
Dr. Christina Pfister, Medical Affairs Lead
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☒ **im Namen folgender Institution / Organisation: Novartis Pharma GmbH, Medical Affairs Solid** ☐ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte vor der Tabelle ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der Tabelle.

Die Stellungnahme fokussiert auf elf versorgungsrelevante Punkte, bei denen die im Vorbericht beschriebene Leitlinien-DMP-Diskrepanz für Patientinnen und Patienten mit HR+/HER2− Mammakarzinom besonders praktisch wirksam wird. Im Zentrum stehen die regelhafte Abbildung der CDK4/6-Inhibition bei Patientinnen und Patienten mitrezidivierten/metastasierten HR+/HER2− Mammakarzinom, die Aufnahme der adjuvanten CDK4/6-Inhibition für definierte Hochrisikokonstellationen im frühen HR+/HER2− Mammakarzinom eine verbindliche Patientenselektion und Risikostratifizierung einschließlich Ki-67 und Genexpressionsprofilen sowie die Operationalisierung von Monitoring, Aufklärung, Dosierung, Sequenztherapie und sektorenübergreifender Koordination. Ziel ist keine produktbezogene Verengung der DMP-A-RL, sondern eine leitlinienkongruente, versorgungssichere und im strukturierten Behandlungsprogramm praktisch umsetzbare Aktualisierung.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
Priorität 1 – Vorbericht V25-09, Kapitel 4.4.5 „Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Erkrankungen (V1.6)“, S. 98–101; Tabelle 52/53: CDK4/6-Inhibitoren beim rezidivierten/metastasierten HR+/HER2− Mammakarzinom	**Anmerkung:** Der Vorbericht stellt für den Versorgungsaspekt CDK4/6-Inhibitoren eine diskrepante Empfehlung mit hoher Empfehlungsstärke gegenüber der derzeitigen DMP-A-RL dar. Besonders relevant ist dies beim rezidivierten oder metastasierten HR+/HER2− Mammakarzinom, weil hier die endokrin-basierte Kombinationstherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor in der aktuellen Leitlinie als zentraler therapeutischer Standard beschrieben wird, während diese Therapieform in der DMP-A-RL bislang nicht hinreichend sichtbar und handlungsleitend abgebildet ist. [2,5,11] **Begründung:** Für ein Disease-Management-Programm ist diese Lücke nicht nur terminologisch relevant. Das DMP soll Versorgung strukturieren, Therapieentscheidungen nachvollziehbar machen und die Umsetzung evidenzbasierter Empfehlungen unterstützen. Wenn CDK4/6-Inhibitoren im metastasierten HR+/HER2− Setting nicht ausdrücklich und differenziert aufgegriffen werden, besteht das Risiko, dass Patientinnen und Patienten im DMP weiterhin entlang älterer, unspezifischer Systemtherapiepfade geführt werden. Gerade im metastasierten Setting sollte das DMP daher die heutige endokrin-basierte Therapielogik klarer abbilden: HR-/HER2-Status, Menopausenstatus, Vortherapie, Eignung für eine endokrine Therapie, zugelassene Kombinationspartner und Gründe gegen eine CDK4/6-Inhibition sollten im Versorgungspfad nachvollziehbar dokumentiert werden. Die MONALEESA-Daten ergänzen diese Einordnung durch die in der Literaturreferenz aufgeführte Evidenz zum Gesamtüberleben. [3,4] **Vorgeschlagene Änderung:** In den DMP-Anforderungen sollte unter „Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Erkrankungen“ ein eigenständiger, handlungsleitender Abschnitt zum rezidivierten oder metastasierten HR+/HER2− Mammakarzinom ergänzt werden. Formulierungsvorschlag: „Bei Patientinnen und Patienten mit HR+/HER2− rezidiviertem oder metastasiertem Mammakarzinom soll, sofern keine Kontraindikationen oder patientenindividuellen Gründe dagegensprechen, eine endokrin-basierte Kombinationstherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor entsprechend aktueller Leitlinie, Zulassung, Vortherapie und individueller Erkrankungssituation geprüft und regelhaft angeboten werden. Wird hiervon abgewichen, soll die medizinische Begründung dokumentiert werden.“

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
Priorität 2 – Vorbericht V25-09, Kapitel 4.4.3.4 „Adjuvante systemische Therapie (V1.4.4)", S. 43 ff.; adjuvante endokrin-basierte Therapie mit CDK4/6-Inhibitor beim frühen HR+/HER2− Mammakarzinom mit erhöhtem Rückfallrisiko (Ribociclib gemäß NATALEE)	**Anmerkung:** Die Aktualisierung des DMP Brustkrebs sollte neben dem metastasierten Setting auch die Weiterentwicklung der adjuvanten Systemtherapie beim frühen HR+/HER2− Mammakarzinom berücksichtigen. Für definierte Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Rückfallrisiko ist die adjuvante CDK4/6-Inhibition in Kombination mit endokriner Therapie leitlinien- und zulassungsrelevant. Für Ribociclib betrifft dies die Anwendung in Kombination mit einem Aromatasehemmer über drei Jahre; bei prämenopausalen Patientinnen ist zusätzlich die ovarielle Funktionssuppression zu berücksichtigen. [1,2,8] **Begründung:** Das frühe Mammakarzinom ist das Setting, in dem Rezidivvermeidung und Verhinderung späterer Metastasierung besonders hohe versorgungsstrategische Bedeutung haben. Ein DMP, das moderne adjuvante Therapieoptionen nicht klar abbildet, kann unbeabsichtigt dazu beitragen, dass Hochrisikokonstellationen zwar diagnostiziert, therapeutisch aber nicht konsequent entlang des aktuellen Standards behandeltwerden. Wichtig ist dabei eine nicht-werbliche, aber präzise Formulierung: Es sollte nicht pauschal ein bestimmter Wirkstoff eingefordert werden, sondern eine strukturierte Prüfung der adjuvanten CDK4/6-Inhibition entsprechend Leitlinie, Zulassung und Fachinformation erfolgen. Gleichzeitig sollte das DMP berücksichtigen, dass sich zugelassene Populationen, Therapiedauer, Kombinationspartner und Monitoringanforderungen zwischen einzelnen CDK4/6-Inhibitoren unterscheiden. [1,2,8,9] **Vorgeschlagene Änderung:** Im Abschnitt zur systemischen adjuvanten Therapie sollte ergänzt werden: „Bei Patientinnen und Patienten mit HR+/HER2− frühem Mammakarzinom und gemäß aktueller Leitlinie/Zulassung erhöhtem Rückfallrisiko soll im Rahmen der interdisziplinären Therapieplanung geprüft werden, ob zusätzlich zur endokrinen Standardtherapie eine adjuvante CDK4/6-Inhibition indiziert ist. Die Auswahl des CDK4/6-Inhibitors, des endokrinen Kombinationspartners und der Therapiedauer erfolgt entsprechend Zulassung, Fachinformation, aktueller Leitlinie, Menopausenstatus, Risikokonstellation und individueller Patientensituation.“

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
Priorität 3 – Vorbericht V25-09, Kapitel 4.4.3.4 „Adjuvante systemische Therapie (V1.4.4)", S. 43 ff.; unterschiedliche Zulassungspopulationen und Risikokonstellationen der adjuvanten CDK4/6-Inhibitoren (Ribociclib/NATALEE vs. Abemaciclib/monarchE)	**Anmerkung:** Die DMP-Aktualisierung sollte transparent abbilden, dass sich Zulassungspopulationen, Risikokriterien, Therapiedauer und Kombinationspartner adjuvanter CDK4/6-Inhibitor-Strategien unterscheiden können. In den vorliegenden Referenzen wird hierzu insbesondere der Vergleich der NATALEE-Population mit anderen adjuvanten CDK4/6i-Populationen sowie die Publikation von Tauber et al. genannt. [1,6,10,12] **Begründung:** Für die praktische Versorgung ist es nicht ausreichend, adjuvante CDK4/6-Inhibition als einheitliche Kategorie aufzunehmen. Unterschiedliche Studien- und Zulassungspopulationen führen dazu, dass Patientinnen mit ähnlicher Diagnose, aber unterschiedlicher Risikokonstellation nicht automatisch für dieselbe Therapieoption infrage kommen. Ein DMP sollte diese Differenzierung nicht in produktbezogene Detailsteuerung übersetzen, aber die strukturierte Prüfung der jeweils gültigen Kriterien ermöglichen. Das ist besonders wichtig, um Patientinnen mit erhöhtem Rückfallrisiko konsistent zu identifizieren und zugleich Patientinnen außerhalb der jeweils relevanten Kriterien nicht unangemessen einer Therapieintensivierung zuzuführen. [1,6,10,12] **Vorgeschlagene Änderung:** Ergänzung im Abschnitt adjuvante Systemtherapie: „Bei Prüfung einer adjuvanten CDK4/6-Inhibitor-Therapie sollen die jeweils gültigen leitlinien- und zulassungsrelevanten Risikokriterien, Therapiedauer, Kombinationstherapie und Ausschlusskriterien strukturiert dokumentiert werden. Unterschiede zwischen zugelassenen Populationen sollen in der interdisziplinären Therapieplanung berücksichtigt werden.“

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
Priorität 4 – Vorbericht V25-09, Kapitel 4.4.5 „Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Erkrankungen (V1.6)", S. 98–101; Tabelle 52/53: Gesamtüberleben als patientenrelevanter Endpunkt und substanzspezifische Unterschiede der CDK4/6-Inhibitoren (MONALEESA-2/-3/-7)	**Anmerkung:** Bei der Darstellung systemischer Therapieoptionen im metastasierten HR+/HER2− Mammakarzinom sollte das DMP patientenrelevante Endpunkte ausdrücklich berücksichtigen. Das Gesamtüberleben ist in diesem Setting ein zentraler patientenrelevanter Endpunkt. In den vorliegenden Referenzen werden für Ribociclib die MONALEESA-3- und MONALEESA-7-Daten als Beleg für einen Gesamtüberlebensvorteil aufgeführt. [3,4,5] **Begründung:** Ein DMP soll nicht nur Therapieklassen aufzählen, sondern Versorgung entlang klinisch relevanter Ziele strukturieren. Gerade im metastasierten Setting ist die Wahl einer Systemtherapie nicht allein eine Frage des progressionsfreien Überlebens oder der radiologischen Kontrolle, sondern auch der langfristigen patientenrelevanten Ergebnisse, der Symptomkontrolle, der Lebensqualität und der Sicherheit. Die explizite Berücksichtigung des Gesamtüberlebens verhindert, dass das DMP moderne Therapieoptionen lediglich formal als gleichartige Kategorie beschreibt, obwohl die zugrunde liegende Evidenzlage differenziert bewertet werden muss. Dabei sollte die Formulierung nicht werblich sein und keine starre Wirkstoffpräferenz erzwingen; sie sollte jedoch sicherstellen, dass bei der Therapieplanung patientenrelevante Endpunkte systematisch in die Entscheidung einfließen. [3,4,11] **Vorgeschlagene Änderung:** Ergänzung im Abschnitt zu systemischen Therapien des rezidivierten/metastasierten HR+/HER2− Mammakarzinoms: „Bei der Auswahl systemischer Therapieoptionen sollen patientenrelevante Endpunkte, insbesondere Gesamtüberleben, Morbidität, Lebensqualität und Therapiesicherheit, entsprechend aktueller Evidenzlage berücksichtigt werden. Die Auswahl der Therapie erfolgt leitlinien-, zulassungs- und patientenindividuell. Im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung bei HR+/HER2− metastasiertem Mammakarzinom sollen Patientinnen und Patienten über die substanzspezifisch unterschiedliche Evidenzlage der zugelassenen CDK4/6-Inhibitoren hinsichtlich des Gesamtüberlebens informiert werden.“

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
Priorität 5 - Vorbericht V25-09, Kapitel 4.4.2 „Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie (V1.3)", S. 10 ff., und Kapitel 4.4.3.4 „Adjuvante systemische Therapie (V1.4.4)", S. 43 ff.; strukturierte Patientenselektion, Risikostratifizierung und Dokumentation bei HR+/HER2− eBC und mBC	**Anmerkung:** Die reine Nennung von CDK4/6-Inhibitoren würde für ein DMP nicht ausreichen. Damit Leitlinienempfehlungen tatsächlich versorgungssteuernd wirken, muss das DMP die für die Therapieentscheidung notwendigen Selektions- und Dokumentationsschritte benennen. Dies betrifft im metastasierten Setting insbesondere HR-/HER2-Status, Erkrankungssituation, Menopausenstatus, Vortherapie und Eignung für endokrine Kombinationstherapie. Im frühen Setting betrifft es die nachvollziehbare Erfassung des Rückfallrisikos einschließlich Lymphknotenstatus, Tumorgröße, Grading sowie biomarkerbezogener und gegebenenfalls genexpressionsbasierter Risikokriterien. [1,2,6,7] **Begründung:** Ein strukturiertes Behandlungsprogramm hat seinen Mehrwert gerade dort, wo Therapieentscheidungen komplex sind und mehrere Versorgungsebenen beteiligt sind. Ohne klare Dokumentationslogik können Unter- und Überselektion gleichermaßen auftreten: Patientinnen mit relevantem Rückfallrisiko werden möglicherweise nicht identifiziert, während andere Patientinnen ohne nachvollziehbare Risikokonstellation einer intensiveren Therapieprüfung zugeführt werden. Die DMP-Aktualisierung sollte deshalb nicht nur eine Therapieoption ergänzen, sondern einen überprüfbaren Entscheidungspfad schaffen. Das würde auch die spätere Qualitätssicherung erleichtern, weil sichtbar wird, ob eine CDK4/6-basierte Therapie geprüft, angeboten, begonnen oder aus medizinischen Gründen nicht durchgeführt wurde. [2] **Vorgeschlagene Änderung:** Ergänzung eines DMP-Dokumentationsabschnitts für HR+/HER2− Mammakarzinom: „Vor Entscheidung über eine CDK4/6-Inhibitor-basierte Therapie sind die für die Indikationsstellung relevanten Parameter strukturiert zu dokumentieren. Hierzu gehören mindestens HR-/HER2-Status, Erkrankungsstadium bzw. Rezidiv-/Metastasensituation, Menopausenstatus, relevante Vortherapien, Komorbiditäten und Begleitmedikation sowie im frühen Mammakarzinom die leitlinien- und zulassungsrelevanten Risikokriterien. Wird bei grundsätzlich geeigneter Konstellation keine CDK4/6-Inhibition eingesetzt, soll die medizinische Begründung dokumentiert werden."
Priorität 6 – Vorbericht V25-09, Kapitel 4.4.3.4 „Adjuvante	**Anmerkung:** Die Aktualisierung des DMP sollte Ki-67 nicht nur allgemein als pathologischen Marker erwähnen, sondern dort

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
systemische Therapie – Biomarker (V1.4.4.X)", S. 48–55; Ki-67 als Bestandteil der Risikostratifizierung im frühen HR+/HER2− Mammakarzinom (NATALEE-Kriterium für N0 T2 G2)	berücksichtigen, wo er für die strukturierte Risikostratifizierung und die Therapieprüfung im frühen HR+/HER2− Mammakarzinom praktisch relevant ist. Im Kontext der in den Referenzen genannten NATALEE-Kriterien wird Ki-67 insbesondere für bestimmte N0-T2-G2-Konstellationen als Auswahlkriterium beschrieben. [1,2] **Begründung:** Für ein DMP ist entscheidend, dass die Risikokonstellation nicht erst im spezialisierten Tumorboard implizit angenommen, sondern im Versorgungspfad nachvollziehbar dokumentiert wird. Ki-67 kann in entsprechenden Konstellationen dazu beitragen, eine biologisch aggressivere Erkrankung besser zu erfassen und Patientinnen für eine intensivierteadjuvante Therapieprüfung zu identifizieren. Gleichzeitig ist Ki-67 ein Marker, dessen Aussagekraft von methodischer Standardisierung und konsistenter Befunddokumentation abhängt. Wird Ki-67 im DMP nicht erwähnt, entsteht eine Lücke zwischen pathologischer Befunderhebung, leitlinien-/studienbasierter Risikoselektion und interdisziplinärer Therapieentscheidung. Die DMP-Aktualisierung sollte daher nicht nur die Therapieoption aufnehmen, sondern auch die vorgelagerte diagnostische Entscheidungslogik abbilden. [1,2] **Vorgeschlagene Änderung:** Ergänzung im Abschnitt Pathologie/Risikostratifizierung: „Bei Patientinnen und Patienten mit frühem HR+/HER2− Mammakarzinom sollen für die Therapieplanung relevante biologische Risikofaktoren entsprechend aktueller Leitlinie, Zulassung und Fachinformation erhoben und dokumentiert werden. Hierzu kann insbesondere Ki-67 gehören, sofern dieser Marker für die Risikoklassifikation oder die Prüfung einer adjuvanten Therapieintensivierung relevant ist. Die Bestimmung und Dokumentation sollen in einer für die interdisziplinäre Therapieentscheidung nachvollziehbaren Form erfolgen.“

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
Priorität 7 – Vorbericht V25-09, Kapitel 4.4.3.4 „Adjuvante systemische Therapie – Biomarker (V1.4.4.X)", S. 48–55; Tabellen 24/25 zu Multigen-Assays (Oncotype DX, MammaPrint): genexpressionsbasierte Risikoprofile als Bestandteil der adjuvanten Therapieentscheidung im HR+/HER2− frühen Mammakarzinom (NATALEE-Kriterium „high-risk GEP")	**Anmerkung:** Genexpressionsbasierte Risikoprofile sollten als Bestandteil einer modernen Risikostratifizierung im frühen HR+/HER2− Mammakarzinom im DMP sichtbar werden, sofern ihr Einsatz leitliniengerecht erfolgt und sie für die jeweilige Therapieentscheidung relevant sind. In den vorliegenden Referenzen werden high-risk Genexpressionsprofile als alternatives Auswahlkriterium neben Ki-67 im Kontext der NATALEE-Selektion genannt. [1,2,7] **Begründung:** Die Therapieentscheidung im frühen HR+/HER2− Mammakarzinom beruht zunehmend auf einer Kombination aus klinisch-pathologischen Faktoren und zusätzlichen biologischen bzw. molekularen Risikoinformationen. Ein DMP, das ausschließlich Tumorgröße, Nodalstatus und Grading abbildet, könnte eine für die moderne Therapieentscheidung relevante Risikokomponente unzureichend erfassen. Gleichzeitig sollte die Formulierung bewusst offen und evidenzgebunden bleiben: Es geht nicht um einen generellen Einsatz jedes verfügbaren Tests, sondern um die strukturierte Berücksichtigung leitlinienkonformer, medizinisch begründeter Genexpressionsprofile, wenn diese für die Risikoeinschätzung und die Auswahl adjuvanter Therapieoptionen herangezogen werden. Eine solche Abbildung im DMP unterstützt die Nachvollziehbarkeit gegenüber Patientinnen, Behandelnden und Qualitätssicherung, ohne eine starre Testpflicht zu formulieren. [2,7] **Vorgeschlagene Änderung:** Ergänzung im DMP-Abschnitt zur Risikostratifizierung: „Neben klinisch-pathologischen Kriterien können leitliniengerecht eingesetzte genexpressionsbasierte Risikoprofile in die individuelle Risikostratifizierung einbezogen werden, sofern sie für die Therapieentscheidung relevant sind. Das Ergebnis und dessen Bedeutung für die Therapieplanung sollen nachvollziehbar dokumentiert werden.“

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
Priorität 8 – Vorbericht V25-09, DMP-Umsetzung und Qualitätssicherung: Monitoring, Nebenwirkungsmanagement, Patient:inneninformation und sektorenübergreifende Koordination, S.102-105	**Anmerkung:** Die Aufnahme moderner Systemtherapien in das DMP sollte zwingend mit den Anforderungen an sichere Anwendung, Aufklärung, Monitoring und Koordination verknüpft werden. CDK4/6-Inhibitoren sind oral verfügbare, erklärungsbedürftige Therapien, deren Nutzen in der Praxis davon abhängt, dass Einnahme, Laborkontrollen, Nebenwirkungsmanagement, Interaktionen, Dosisunterbrechungen oder -anpassungen sowie Adhärenz strukturiert begleitet werden. Das gilt sowohl für das metastasierte Setting als auch für die mehrjährige adjuvante Behandlung. Für Ribociclib werden in den vorliegenden Referenzen insbesondere EKG/QTc, Elektrolyte, Leberwerte, Blutbild und relevante Arzneimittelinteraktionen genannt. [8,9] **Begründung:** Gerade weil DMPs Versorgung nicht nur beschreiben, sondern im Alltag strukturieren sollen, sollte die Aktualisierung nicht bei der Therapieentscheidung enden. Patientinnen und Patienten müssen verständlich wissen, warum die Therapie empfohlen wird, welche Therapiedauer vorgesehen ist, welche Kontrollen erforderlich sind, welche Nebenwirkungen frühzeitig gemeldet werden sollen und wer bei Problemen zuständig ist. Gleichzeitig braucht es an den Schnittstellen zwischen spezialisierten Zentren, niedergelassenen onkologisch tätigen Ärztinnen und Ärzten, Gynäkologie, Hausarztpraxis und weiteren Leistungserbringenden eine dokumentierte Verantwortlichkeit. Ohne diese Operationalisierung droht eine DMP-Lücke zwischen leitliniengerechter Entscheidung und sicherer, kontinuierlicher Umsetzung. [2,8,9] **Vorgeschlagene Änderung:** Ergänzung eines begleitenden DMP-Aktionspunkts: „Bei geplanter oder laufender CDK4/6-Inhibitor-Therapie sollen Patientinnen und Patienten strukturiert über Therapieziel, erwarteten Nutzen, Therapiedauer, Einnahmemodalitäten, relevante Nebenwirkungen, notwendige Kontrollen, Arzneimittelinteraktionen und Ansprechpersonen informiert werden. Monitoringmaßnahmen, Nebenwirkungsmanagement, Therapieunterbrechungen, Dosisanpassungen und Gründe für Therapieabbruch sollen entsprechend Leitlinie und Fachinformation dokumentiert werden. Bei sektorenübergreifender Versorgung sollen Therapieplan, Kontrollintervalle und Verantwortlichkeiten zwischen den beteiligten Leistungserbringenden abgestimmt werden.“

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
Priorität 9 – Vorbericht V25-09, Kapitel 4.4.5 „Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Erkrankungen (V1.6)", S. 98–101; Tabelle 52/53: prä- und perimenopausale Patientinnen mit HR+/HER2− metastasiertem Mammakarzinom als eigenständige Versorgungssituation	**Anmerkung:** Prä- und perimenopausale Patientinnen mit HR+/HER2− Mammakarzinom stellen eine eigenständige Versorgungssituation dar, weil der Menopausenstatus unmittelbare Konsequenzen für die endokrine Therapiebasis und die Kombination mit ovarieller Funktionssuppression hat. In den vorliegenden Referenzen werden AGO/S3-Empfehlungen sowie MONALEESA-7 als relevante Referenzen genannt. [2,4,5,11] **Begründung:** Wenn das DMP den Menopausenstatus nicht konsequent als entscheidungsrelevanten Parameter abbildet, kann dies zu unklaren oder unvollständigen Therapiepfaden führen. Bei prä- und perimenopausalen Patientinnen reicht die Nennung einer endokrinen Therapie nicht aus; vielmehr muss die Notwendigkeit einer adäquaten ovariellen Funktionssuppression in die Planung einbezogen werden. Dies betrifft sowohl die Auswahl des endokrinen Kombinationspartners als auch Monitoring, Aufklärung und Adhärenz. Eine DMP-gerechte Abbildung dieser Versorgungssituation ist daher wichtig, um die Leitlinienempfehlung in eine praktische, sektorenübergreifend umsetzbare Versorgungslogik zu übersetzen. [2,4,5] **Vorgeschlagene Änderung:** Ergänzung im DMP: „Der Menopausenstatus soll bei Patientinnen mit HR+/HER2− Mammakarzinom systematisch erhoben und dokumentiert werden. Bei prä- oder perimenopausalen Patientinnen sollen die Anforderungen an ovarielle Funktionssuppression, endokrinen Kombinationspartner, Therapieziel, Monitoring und Patienteninformation entsprechend aktueller Leitlinie und Zulassung berücksichtigt werden.“

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
Priorität 10 – Vorbericht V25-09, Kapitel 4.4.3.4 „Systemische adjuvante Therapie (V1.4.4)", S. 43 ff., sowie Kapitel 4.4.5 „Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Erkrankungen (V1.6)", S. 98–101; therapiespezifische Dosierungs-, Therapiedauer- und Monitoringanforderungen bei CDK4/6-Inhibitor-Therapie (Ribociclib 400 mg/Tag für 3 Jahre im frühen Mammakarzinom gemäß NATALEE versus 600 mg/Tag bis Progress im metastasierten Mammakarzinom gemäß MONALEESA-2/-3/-7)	**Anmerkung:** CDK4/6-Inhibitor-basierte Therapien unterscheiden sich je nach Indikation hinsichtlich Dosis, Therapiedauer, Kombinationspartner und Monitoring. In den vorliegenden Referenzen wird für Ribociclib zwischen 400 mg im frühen und 600 mg im metastasierten Setting unterschieden; zudem werden indikationsspezifische Sicherheits- und Monitoringanforderungen genannt. [1,8,9] **Begründung:** Für die Versorgungssicherheit ist die korrekte praktische Umsetzung ebenso relevant wie die grundsätzliche Therapieentscheidung. Eine DMP-A-RL, die lediglich eine Therapieklasse nennt, ohne auf indikationsspezifische Anforderungen hinzuweisen, kann im Alltag zu Unsicherheiten führen: Welche Dosis gilt in welchem Setting? Welche Therapiedauer ist vorgesehen? Welche Kontrollen sind vor Therapiebeginn und während der Behandlung erforderlich? Welche Interaktionen müssen berücksichtigt werden? Gerade bei oralen Therapien mit längerer Behandlungsdauer ist die strukturierte Patienteninformation ein zentraler Bestandteil der sicheren Anwendung. Die Aufnahme therapiespezifischer Umsetzungsaspekte würde die Schnittstelle zwischen Leitlinie, Fachinformation, Tumorboardentscheidung und ambulanter Weiterbetreuung stärken. [2,8,9] **Vorgeschlagene Änderung:** Ergänzung eines allgemeinen, wirkstoffübergreifenden DMP-Umsetzungsabschnitts: „Bei Einsatz zielgerichteter oraler Systemtherapien sollen indikationsspezifische Dosierung, Therapiedauer, Kombinationspartner, Monitoring, relevante Interaktionen, Dosisunterbrechungen und Dosisanpassungen entsprechend aktueller Fachinformation und Leitlinie dokumentiert werden. Patientinnen und Patienten sollen hierzu strukturiert informiert werden; Verantwortlichkeiten und Kontrollintervalle sollen sektorenübergreifend abgestimmt werden.“

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Slamon et al. Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer / NATALEE. N Engl
2. Leitlinienprogramm Onkologie / DKG. S3-Leitlinie Mammakarzinom, Langversion 5.0, 2025, AWMF-Registernummer 032-045OL.
3. Slamon DJ et al. MONALEESA-3. J Clin Oncol. 2023;41:3005–3014.
4. Im SA et al. MONALEESA-7. Lancet Oncol. 2022;23:1136–1146.
5. AGO Empfehlungen 2026.1D: Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome / metastasiertes Mammakarzinom.
6. Hortobagyi GN et al. monarchE. N Engl J Med. 2021;386:942–950.
7. Paik S et al. Oncotype DX. N Engl J Med. 2006;355:2810–2820.
8. Ribociclib Fachinformation, Stand 01/2026.
9. European Medicines Agency / Europäische Kommission. Kisqali (Ribociclib), EPAR / zugelassene Anwendungsgebiete und Produktinformation / EMA Assessment Report;
10. Johnston SRD et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2−, Node-Positive Early Breast Cancer (monarchE). J Clin Oncol. 2020;38:3987–3998.
11. Cardoso F et al. ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer. Ann Oncol. 2022;33:285–299.
12. Tauber C et al. Oral Maintenance Therapy in Early Breast Cancer—How Many Patients Are Potential Candidates? Oncol Res Treat. 2023;46:489–495

A.1.4 Verband der Diätassistenten – Deutscher Bundesverband e. V. (VDD)

Autorinnen und Autoren

- Blumenschein, Birgit
- Flöhrmann, Iris
- Meteling-Eeken, Marleen
- Willeke, Andrea

Stellungnahme zum Vorbericht
Berichtnr: V25-09
Titel: Leitliniensynopse für die Aktualisierung des DMP Brustkrebs

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum (Berichtsplan / Vorbericht)“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Meteling-Eeken, Marleen
Blumenschein, Birgit
Flöhrmann, Iris
Willeke, Andrea
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☒ **im Namen folgender Institution / Organisation: Verband der Diätassistenten – Deutscher Bundesverband e. V. (VDD)** ☐ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte vor der Tabelle ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der Tabelle.

Der Verband der Diätassistenten – Deutscher Bundesverband e. V. (VDD) nimmt nach der Stellungnahme zum IQWiG-Berichtsplan, Berichtnr.: V25-09 [1], nun die Gelegenheit zur Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht „Leitliniensynopse für die Aktualisierung des DMP Brustkrebs“, Projekt: V25-09 [2], wahr.

Unter „A4.2.1 Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan“ begründet das IQWiG im Vorbericht, Seite 149, warum die S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Onkologie“, AWMF Registernummer 073-0060L vom Januar 2026 [3a-c], nicht in den Bericht eingeschlossen wurde damit, dass diese Leitlinie „nicht spezifisch für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs entwickelt wurde“.

Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Die S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Onkologie behandelt die Bedeutung der Ernährung sowie ernährungsmedizinische Risiken und Interventionen grundsätzlich tumorübergreifend. Spezifische ernährungstherapeutische Maßnahmen für einzelne Tumorentitäten bestehen in der Regel nicht. Vielmehr orientieren sich ernährungsmedizinische Interventionen an den individuellen Symptomen, der Tumorerkrankung, der antitumoralen Therapie und dem Ernährungsstatus der Patientinnen und Patienten. Hierzu zählen beispielsweise Maßnahmen bei therapiebedingten gastrointestinalen Problemen, Geschmacksveränderungen, Mukositis oder Schluckstörungen.

Die beteiligten Fachgesellschaften schreiben in ihrer Einführung der S3-Leitlinie [3a]:
„Der Ernährungszustand hat einen wesentlichen Einfluss auf den Erkrankungsverlauf, die Therapie und damit auch auf den Therapieerfolg aller Menschen mit einer onkologischen Erkrankung. Eine Mangelernährung vermindert nicht nur die Lebensqualität, sondern verringert auch die Therapieverträglichkeit und führt zu häufigeren Behandlungskomplikationen. Dadurch werden Therapieerfolg und Überleben eingeschränkt.
Ziel dieser Leitlinie ist die umfassende Verbesserung der Versorgung von Patienten mit einer onkologischen Erkrankung im gesamten Erkrankungsverlauf und über die Sektorengrenzen hinaus. Zudem soll durch die konsentierte Vorgehensweise die interdisziplinäre und multiprofessionelle Zusammenarbeit gefördert werden.
Die strukturierte Darstellung aktueller Evidenz zu ernährungsbezogenen Themen in der onkologischen Behandlung soll allen beteiligten Berufsgruppen – Ärzten, qualifizierten

Ernährungsfachkräften, Pflegepersonal etc. – das notwendige Wissen vermitteln, um einer Unterversorgung der Patienten entgegenzuwirken."

Die S3-Leitlinie [3a] entspricht damit dem Grundsatz einer qualitativ hochwertigen und wirtschaftlichen Versorgung im Gesundheitswesen und sollte deshalb bei der Leitliniensynopse V25-09 berücksichtigt werden.

Wir bedanken uns, dass die S3-Leitlinie „Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms", Langversion 5.0, Dezember 2025, AWMF-Registernummer: 032-045OL [4a-c] des Leitlinienprogramms Onkologie (DKG 2025) im Vorbericht eingeschlossen wurde.
Gleichzeitig weisen wir daraufhin, dass unter „4.7 Beeinflussbare Lebensstilfaktoren: Ernährung" auf Seite 176 dieser Leitlinie steht [4a]: „Die Beratung und Versorgung der Patientinnen richtet sich nach den Empfehlungen der **S3-Leitlinie** („Klinische Ernährung in der Onkologie") **AWMF Registernummer 073-0060L**" [3a].
Die Leitlinie DKG 2025 [4a] verweist zudem auf mehrere andere Leitlinien (vom IQWiG „Querschnittsleitlinien" genannt) des Leitlinienprogramms Onkologie:

- die S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen", aktuelle Version 2.1, August 2023, AWMF-Registernummer: 032-051OL [5],
- die S3-Leitlinie „Komplementärmedizin in der Behandlung bei onkologischen PatientInnen", Version 2.0, 2024, AWMF-Registernummer 032-055OL [6],
- die Erweiterte S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung", in der im Jahr 2019 aktuellen Langversion 2.0, AWMF-Registernummer: 128/001OL [7a],
- die S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen", in einer Version 2.01 des Jahres 2024 (vgl. Seite 205, 272 [4a]), AWMF-Registernummer: 032-054OL [8a],

aus denen Empfehlungen in der Leitlinie DKG 2025 [4a] übernommen wurden.
Das IQWiG schreibt im Vorbericht, auch diese Leitlinien [5-8a] als „nicht spezifisch zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs entwickelt" ausgeschlossen und separat nicht auf Diskrepanzen überprüft zu haben (Seite 147-148) [2]. Jedoch wurden Diskrepanzen zur DMP-A-RL, die von den übernommenen Empfehlungen direkt abgeleitet werden konnten, wenn sie dem Detailierungsgrad der DMP-A-RL entsprachen, im Vorbericht [2] dargestellt. Letztendlich war dies nur bei der S3-Leitlinie zur Komplementärmedizin [6] der Fall [2].

Die S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen [8a] wurde vom IQWiG wegen Nicht E7 „Publikation erfolgte nicht ab Oktober 2021" hiervon im Vorbericht ausgeschlossen [2], obwohl:

- April 2025 die Version 2.0 der Leitlinie [8a] mit Leitlinienreport [8b] und Evidenzbericht [8c] erschienen war,

- die Leitlinie DKG 2025 [4a] mit 9 Hyperlinks mit dieser Leitlinie [8a] verknüpft war und
- wir auf diese Version 2.0 [8a,b] in unserer Stellungnahme zum Berichtsplan V25-09 [1] hingewiesen hatten.

Im Juni 2026 ist die Version 2.1 der Leitlinie mit aktualisierten Qualitätsindikatoren erschienen [8d].

Die S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Version 2.2, 2020 [7a], verdient zurzeit eher das Prädikat Nicht E7, jedoch liegen seit März 2026 der Leitlinienreport und der Evidenzbericht der Version 3.01 [7b,c] vor. Die Veröffentlichung der Leitlinien-Langversion 3.01 ist bald zu erwarten. Das IQWiG hat bezüglich dieser Leitlinie [7a] keine diskrepanten Empfehlungen zur DMP-A-RL in der Leitlinie DKG 2025 [4a] identifiziert, siehe unter 4.4.6, Seite 102-103 im Vorbericht [2], wie auch nicht bei der S3-Leitlinie zur Psychoonkologie [5], siehe unter 4.4.3.1.1., Seite 18 im Vorbericht [2].

Aufgrund der zeitlich nachgelagerten Veröffentlichung der S3-Leitlinie *Klinische Ernährung in der Onkologie* (2026) [3a] konnte in der DKG-Leitlinie (2025) [4a] lediglich auf diese Leitlinie verwiesen werden; eine Berücksichtigung ihrer Empfehlungen war im Rahmen der Leitlinienerstellung nicht mehr möglich. Entsprechend wurden im Vorbericht [2] auch keine Diskrepanzen zur DMP-A-RL identifiziert, die sich aus den Empfehlungen der S3-Leitlinie *Klinische Ernährung in der Onkologie* [3a] ergeben.

Damit bestehen für die S3-Leitlinie *Klinische Ernährung in der Onkologie* [3a] sowie die S3-Leitlinie *Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen und Patienten* [8a,d] im Vergleich zu den übrigen berücksichtigten Leitlinien [5–7] methodisch bedingte Besonderheiten. Diese sollten bei der Bewertung der Übereinstimmung mit der DMP-A-RL berücksichtigt und im Rahmen der Aktualisierung entsprechend eingeordnet werden.

Wir bitten darum, dass das IQWiG auch Diskrepanzen zur DMP-A-RL, die von Empfehlungen der S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Onkologie 2026, AWMF Registernummer 073-0060L [3a] abgeleitet werden können, im Vorbericht einarbeitet, wenn sie dem Detailierungsgrad der DMP-A-RL entsprechen. Wir haben nachfolgend unter „Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung“ zur Unterstützung aus dieser Leitlinie einige evidente Diskrepanzen zur DMP-A-RL, Stand 01.04.2026 [9], für die Einarbeitung im Vorbericht aufgelistet.

Wir bitten darum, dass das IQWiG, nun da die aktualisierte S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen 2026 [8d] erschienen ist, die Leitlinie DKG 2025 [4a] auf aus der S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen [8a] übernommene Empfehlungen untersucht und Diskrepanzen zur DMP-A-RL, die von diesen Empfehlungen abgeleitet werden können, im Vorbericht einarbeitet, wenn sie dem Detailierungsgrad der DMP-A-RL entsprechen.

Unter dem Begriff „qualifizierte Ernährungsfachkraft“ verstehen wir Diätassistentinnen und Diätassistenten und für die Ernährungstherapie gleichwertig qualifizierte Absolventinnen und Absolventen ökotrophologischer und ernährungswissenschaftlicher Studiengänge [10-13].

Unter „Vorgeschlagene Änderung“ haben wir die von uns vorgeschlagenen Textergänzungen grau unterstrichen hervorgehoben.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
1. Hintergrund (S. 1-2)	Anmerkung Das Ziel der S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Onkologie“ 2026 [3a] stimmt überein mit dem Hintergrundtext im Vorbericht [2]: – dem Zweck der Disease-Management-Programme (DMPs), dass die Patientinnen und Patienten eine Versorgung erhalten, die das Auftreten von Folgeschäden und akuten Verschlechterungen der Krankheit so weit wie möglich vermeiden und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten verbessern soll, und – dem Ziel der DMPs, die Behandlung zu optimieren, die Zusammenarbeit der Leistungserbringer zu fördern und somit diagnostische und therapeutische Abläufe besser miteinander zu verzahnen. Die Leitlinie [3a] untermauert, dass „Patienten mit einer onkologischen Erkrankung mit einem auffälligen Mangelernährungsscreening nach einem Ernährungsassessment *individuelle ernährungstherapeutische Beratungen durch qualifizierte Ernährungsfachkräfte* zur Steigerung und Optimierung der oralen Nahrungsaufnahme erhalten **sollen**. Dies inkludiert auch eine Anreicherung der Speisen und/oder das Angebot oraler Trinknahrungen. (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 1)“. Da zudem der Deutsche Bundestag mit dem Krankenhausreformanpassungsgesetz (KHAG), in Kraft getreten am 15. April 2026, den Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) verpflichtet hat, bis Ende 2027 in einer Richtlinie geeignete Maßnahmen zur Sicherung der Qualität der Versorgung in Krankenhäusern bei der systematischen Erkennung und Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Mangelernährung festzulegen (Artikel 1, Punkt 6 zu § 136a Absatz 8, Seite 7 von 96) [14], ist im Vorbericht bezüglich der Behandlung der Patientinnen und Patienten außer die Nennung von Operation, Strahlentherapie und verschiedenen Formen der medikamentösen Systemtherapie, die Erwähnung einer supportiven Ernährungstherapie, insbesondere bei einem auffälligen Mangelernährungsscreening, obligat. Diesbezüglich möchten wir außerdem auf das schon in unserer Stellungnahme zum Berichtsplan V25-09 [1] erwähnte systematische Review (SR) mit Metaanalyse von Dai et al. 2024 [15] hinweisen. Die Metaanalyse von 15 der 19 retrospektiven Kohortenstudien des SR zeigte eine hohe durchschnittliche Prävalenz von 38% (95% Konfidenzintervall (KI): 29-48%, p = 0,027) von Sarkopenie bei den in den Studien untersuchten Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs, bei moderater Heterogenität (I-Quadrat-Maß (I^2) = 25,8%). In 16 der Studien wurde über einen Zusammenhang zwischen Sarkopenie und Mortalität berichtet. Sarkopenie war signifikant mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden (gepoolte Hazard Ratio (HR): 1,77;

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
1. Hintergrund (S. 1-2) (S. 2)	95% KI: 1,35–2,32, *p* = <0.001). Wie auch international gefordert [16-20], sollten Ernährungsinterventionen zu der integrierten Versorgung von Patientinnen und Patienten mit (Brust-)Krebs gehören. Vorgeschlagene Änderung „Zur Planung der individuellen Therapie wird zwischen einem lokal begrenzten (UICC ≤ IIA) und einem lokal fortgeschrittenen Karzinom (UICC ≥ IIB) unterschieden. Die weitere Stadieneinteilung mit der UICC-Klassifikation spielt eine eher untergeordnete Rolle. Die Behandlung erfolgt meist interdisziplinär sowie patientenzentriert und umfasst neben Operation, Strahlentherapie und verschiedenen Formen der medikamentösen Systemtherapie (wie Immuntherapie, Chemotherapie, Antihormontherapie, zielgerichtete Therapien), ab der Diagnosestellung auch supportive Ernährungstherapie (durch qualifizierte Ernährungsfachkräfte), insbesondere bei einem auffälligen Mangelernährungsscreening. In der Nachsorge erfolgt eine strukturierte Betreuung mit dem Ziel, die Betroffenen zu begleiten, Einschränkungen durch Langzeittherapien zu lindern und das mögliche Auftreten von Folge- und Begleiterkrankungen sowie Rezidiven rechtzeitig zu erkennen.“
4.4.2 Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie (V1.3), Tabelle 3, Tabelle 4 (S. 10-14)	Anmerkung Die Leitlinie DKG 2025 verweist auf Seite 176 [4a] bezüglich der Ernährungsberatung und -versorgung der Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs auf die S3-Leitlinie AWMF Registernummer 073-0060L (S3 Klinische Ernährung) [3a]. Diese Leitlinie [3a] enthält in Kapitel 10, Seite 113-116, sechs Qualitätsindikatoren (QI). Der erste QI ist: „Screening auf Mangelernährung bei Erstdiagnose“ mit der Referenz-Empfehlung 4.2 (Expertenkonsens (EK), starker Konsens): „Alle Patienten mit einer onkologischen Erkrankung **sollen** möglichst frühzeitig bei Diagnosestellung und wiederholt im Verlauf ein Screening auf Mangelernährung erhalten“ und der Referenz-Empfehlung 4.3 (Empfehlungsgrad (EG) A, Level of Evidence (LoE) 3): „Zur Erfassung des Risikos für eine Mangelernährung **sollen** validierte Screeningtools eingesetzt werden“, bei denen das *Qualitätsziel* ist: „Bei möglichst allen Pat. mit Erstdiagnose einer onkologischen Erkrankung **soll** ein Screening auf Mangelernährung mittels Nutritional Risk Screening (NRS-2002) erfolgen.“ In der DMP-A-RL [9] wird aktuell ein Screening auf Mangelernährung bei den Maßnahmen/Untersuchungen, die vor Einleitung der Primärtherapie abgeschlossen sein müssen, nicht genannt. Weil das IQWiG auch

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
4.4.2 Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie (V1.3) (S. 11)	Empfehlungen mit „EK, starker Konsens“ der S3-Leitlinie zur Komplementärmedizin [6] aus der Leitlinie DKG 2025 [4a] als diskrepante Empfehlungen zur DMP-A-RL im Vorbericht unter 4.4.3.1.2 Komplementäre Medizin (V1.4.1X), Seite 18-22 [2], aufgenommen hat, müsste auch die Diskrepanz zur DMP-A-RL [9] eines prätherapeutischen Screenings auf Mangelernährung nach der Diagnosestellung im Vorbericht ergänzt werden. Vorgeschlagene Änderung „Zu 1 der Versorgungsaspekte wurden diskrepante Empfehlungen mit hohem GoR identifiziert. In den folgenden Tabellen wird dieser Versorgungsaspekt sowie die dazugehörigen Empfehlungen dargestellt. Die eingeschlossene Leitlinie [IQWiG: 28] verweist auf eine in Deutschland gültige, aber später veröffentlichte Querschnittsleitline [IQWiG: 49] (siehe Abschnitt A4.1), weshalb in der Tabelle ausnahmsweise die Kombination dieser Leitlinien angegeben wird.“
Tabelle 3 (S. 12)	„Tabelle 3: Darstellung der Diskrepanzen zu V1.3 Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie – „allgemeine Aspekte“ Diskrepante Leitlinienempfehlung(en) zur DMP-A-RL: Erläuterung und Hinweise, (Leitlinie[n] mit hoher GoR-Kategorie)“ „in der DMP-A-RL aktuell nur prätherapeutische Durchführung der klinischen Untersuchung, einer Mammografie in zwei Ebenen und Ultraschalldiagnostik genannt: ▪ Gleichstellung mit der prätherapeutischen Durchführung einer Tomosynthese (DKG 2025) ▪ Hinzufügung des Screenings auf Mangelernährung mittels eines validierten Screeningtools nach Diagnose, prätherapeutisch (DKG 2025 [4a, IQWIG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWiG: 49])“
Tabelle 4 (S. 13-14)	„Tabelle 4: Leitlinienempfehlungen zu V1.3 Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie – „allgemeine Aspekte“ Empfehlung mit hoher GoR-Kategorie (diskrepant): diskrepant Zugrunde liegende Empfehlung(en): Alle Patienten mit einer onkologischen Erkrankung **sollen** möglichst frühzeitig bei Diagnosestellung und wiederholt im Verlauf ein Screening auf Mangelernährung erhalten *[in der Leitlinie]* Quelle: DKG 2025 [4a, IQWiG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWiG: 49] Seite: 176/33, 114 Literatur (ja, nein, n.z.): nein

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
Tabelle 4 (S. 13-14)	Original LoE: EK Original GoR: soll /soll nicht Hoher GoR (ja, nein, unklar): ja“ „Empfehlung mit hoher GoR-Kategorie (diskrepant): diskrepant Zugrunde liegende Empfehlung(en): Zur Erfassung des Risikos für eine Mangelernährung **sollen** validierte Screeningtools eingesetzt werden *[in der Leitlinie]* Quelle: DKG 2025 [4a, IQWiG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWiG: 49] Seite: 176/34, 114 Literatur (ja, nein, n.z.): ja Original LoE: 3 Original GoR: A Hoher GoR (ja, nein, unklar): ja“
4.4.3.1 Grundsätze der Therapie (V1.4.1) Tabelle 5 (S. 15)	Anmerkung Die Leitlinie DKG 2025 verweist auf Seite 176 [4a] bezüglich der Ernährungsberatung und -versorgung der Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs auf die S3-Leitlinie AWMF Registernummer 073-0060L (S3 Klinische Ernährung) [3a]. Diese Leitlinie [3a] enthält in Kapitel 10, Seite 113-116, sechs Qualitätsindikatoren (QI). Der dritte QI ist: „Ernährungsberatung bei auffälligem Screening“ mit der Referenz-Empfehlung 4.7 (EG A, LoE 1): „Patienten mit einer onkologischen Erkrankung mit einem auffälligen Mangelernährungsscreening **sollen** nach einem Ernährungsassessment individuelle ernährungstherapeutische Beratungen durch qualifizierte Ernährungsfachkräfte zur Steigerung und Optimierung der oralen Nahrungsaufnahme erhalten. Dies inkludiert auch eine Anreicherung der Speisen und/oder das Angebot oraler Trinknahrungen“, bei der das *Qualitätsziel* ist: „Bei möglichst allen Pat. mit einer onkologischen Erkrankung und auffälligem Screening auf Mangelernährung **soll** eine Ernährungsberatung durch qualifizierte Ernährungsfachkräfte erfolgen.“ In der DMP-A-RL [9], werden aktuell ein im Verlauf wiederholtes Screening auf Mangelernährung und in der Folge Ernährungsassessment und individuelle ernährungstherapeutische Beratungen bei den Grundsätzen der Therapie nicht explizit genannt. Diese Diskrepanzen zur DMP-A-RL [9] sollten im Vorbericht ergänzt werden. Vorgeschlagene Änderung „Tabelle 5: Übersicht über die Versorgungsaspekte zu V1.4.1 und Abgleich mit der DMP-A-RL
Tabelle 5 (S. 15)	

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
4.4.3.1 Grundsätze der Therapie (V1.4.1) Tabelle 5, Text (S. 15)	Versorgungsaspekt: allgemeine Aspekte (neue Tabelle A) Diskrepanzen mit hohem GoR (ggf. hohem LoE): X diskrepante Inhalte ohne hohen GoR (ggf. ohne hohen LoE): X keine diskrepanten Inhalte: – “ „Zu 2 der Versorgungsaspekte wurden diskrepante Empfehlungen mit hohem GoR identifiziert. In den folgenden Tabellen werden diese Versorgungsaspekte sowie die dazugehörigen Empfehlungen dargestellt. Die eingeschlossene Leitlinie [IQWiG: 28] verweist auf eine in Deutschland gültige, aber einen Monat später veröffentlichte Querschnittsleitline [IQWiG: 49] (siehe Abschnitt A4.1), weshalb in der Tabelle ausnahmsweise die Kombination dieser Leitlinien angegeben wird.“
Neue Tabelle A	Neue „Tabelle A: Darstellung der Diskrepanzen zu V1.4.1 Grundsätze der Therapie – „allgemeine Aspekte“ Diskrepante Leitlinienempfehlung(en) zur DMP-A-RL: Erläuterung und Hinweise, (Leitlinie[n] mit hoher GoR-Kategorie) „nicht in der DMP-A-RL genannt: ▪ Screening auf Mangelernährung mittels eines validierten Screeningtools als einer der Grundsätze der Therapie (DKG 2025 [4a, IQWIG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWiG: 49]) ▪ Ernährungsassessment und individuelle ernährungstherapeutische Beratungen durch qualifizierte Ernährungsfachkräfte nach einem auffälligen Mangelernährungsscreening“ (DKG 2025 [4a, IQWIG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWiG: 49])“
Neue Tabelle B	Neue „Tabelle B: Leitlinienempfehlungen zu V1.4.1 Grundsätze der Therapie – „allgemeine Aspekte“ Empfehlung mit hoher GoR-Kategorie (diskrepant): diskrepant Zugrunde liegende Empfehlung(en): Alle Patienten mit einer onkologischen Erkrankung **sollen** möglichst frühzeitig bei Diagnosestellung und wiederholt im Verlauf ein Screening auf Mangelernährung erhalten *[in der Leitlinie]* Quelle: DKG 2025 [4a, IQWiG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWIG: 49] Seite: 176/33, 114 Literatur (ja, nein, n.z.): nein Original LoE: EK Original GoR: soll /soll nicht Hoher GoR (ja, nein, unklar): ja“

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
4.4.3.1 Grundsätze der Therapie (V1.4.1) Neue Tabelle B	„Empfehlung mit hoher GoR-Kategorie (diskrepant): diskrepant Zugrunde liegende Empfehlung(en): Zur Erfassung des Risikos für eine Mangelernährung **sollen** validierte Screeningtools eingesetzt werden *[in der Leitlinie]* Quelle: DKG 2025 [4a, IQWiG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWIG: 49] Seite: 176/34, 114 Literatur (ja, nein, n.z.): ja Original LoE: 3 Original GoR: A Hoher GoR (ja, nein, unklar): ja“ „Empfehlung mit hoher GoR-Kategorie (diskrepant): diskrepant Zugrunde liegende Empfehlung(en): Patienten mit einer onkologischen Erkrankung mit einem auffälligen Mangelernährungsscreening **sollen** nach einem Ernährungsassessment individuelle ernährungstherapeutische Beratungen durch qualifizierte Ernährungsfachkräfte zur Steigerung und Optimierung der oralen Nahrungsaufnahme erhalten. Dies inkludiert auch eine Anreicherung der Speisen und/oder das Angebot oraler Trinknahrungen *[in der Leitlinie]* Quelle: DKG 2025 [4a, IQWiG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWIG: 49] Seite: 176/38, 114-115 Literatur (ja, nein, n.z.): ja Original LoE: 1 Original GoR: A Hoher GoR (ja, nein, unklar): ja“
4.4.3.2 Operative Therapien des Brustkrebses ohne Sonder-formen (V1.4.2) S. 23	Anmerkung Die Leitlinie DKG 2025 verweist auf Seite 176 [4a] für die Ernährungsberatung und -versorgung der Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs zu der S3-Leitlinie AWMF Registernummer 073-0060L (S3 Klinische Ernährung) [3a]. Diese Leitlinie [3a] enthält in Kapitel 10, Seite 113-116, sechs Qualitätsindikatoren (QI). Der fünfte QI ist: „Präoperative Ernährungstherapie bei hohem metabolischem Risiko“ mit der Referenz-Empfehlung 5.14 (EG A, LoE 1-2): „Patienten mit hohem metabolischem Risiko **sollen** eine Ernährungstherapie präoperativ erhalten, selbst wenn dadurch die Operation verschoben wird. Eine Verschiebung der Operation um 10-14 Tage bedeutet onkologisch keinen Nachteil“, bei der das *Qualitätsziel* ist: „Adäquate Rate an Pat. mit hohem metabolischem Risiko, die präoperativ eine Ernährungstherapie erhalten, sogar wenn dadurch die Operation verschoben wird.“

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
4.4.3.2 Operative Therapien des Brustkrebses ohne Sonder-formen (V1.4.2) S. 23 Neue Tabelle C Neue Tabelle D	In der DMP-A-RL [9] wird aktuell keine präoperative Ernährungstherapie bei hohem metabolischem Risiko genannt, ebenso nicht die Erhebung des Ernährungsstatus vor und nach größeren onkochirurgischen Eingriffen und die poststationäre Fortsetzung von stationär gegebener notwendiger Ernährungstherapie bei Patienten mit onkochirurgischen Eingriffen. Diese Diskrepanzen zur DMP-A-RL [9] sollten im Vorbericht ergänzt werden. Vorgeschlagene Änderung „Im Rahmen der vorliegenden Leitliniensynopse wurden in 2 Leitlinien Empfehlungen zu folgendem Versorgungsaspekt identifiziert (DKG 2025 [IQWiG: 28], NABC 2022 [IQWiG: 29]): ▪ allgemeine Aspekte **Abgleich mit den Anforderungen der DMP-A-RL** Zu dem Versorgungsaspekt wurden diskrepante Empfehlungen identifiziert. ~~Diese wiesen jedoch einen nicht hohen GoR auf.~~ In den folgenden Tabellen werden dieser Versorgungsaspekt mit 3 diskrepanten Leitlinienempfehlungen zur DMP-A-RL, die einen hohen GoR aufweisen, sowie die dazugehörigen Empfehlungen im Originalwortlaut dargestellt. Die eingeschlossene Leitlinie [IQWiG: 28] verweist auf eine in Deutschland gültige, aber einen Monat später veröffentlichte Querschnittsleitline [IQWiG: 49] (siehe Abschnitt A4.1), weshalb in der Tabelle ausnahmsweise die Kombination dieser Leitlinien angegeben wird.“ Neue Tabelle C „Tabelle C: Übersicht über die Versorgungsaspekte zu V1.4.2 und Abgleich mit der DMP-A-RL Versorgungsaspekt: allgemeine Aspekte (neue Tabelle D) Diskrepanzen mit hohem GoR (ggf. hohem LoE): X diskrepante Inhalte ohne hohen GoR (ggf. ohne hohen LoE): X keine diskrepanten Inhalte: – “ Neue Tabelle D „Tabelle D: Darstellung der Diskrepanzen zu V1.4.2 Operative Therapie des Brustkrebses ohne Sonderformen – „allgemeine Aspekte“ Diskrepante Leitlinienempfehlung (en) zur DMP-A-RL: Erläuterung und Hinweise, (Leitlinie[n] mit hoher GoR-Kategorie) „nicht in der DMP-A-RL genannt: ▪ präoperative Ernährungstherapie bei hohem metabolischem Risiko (DKG

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
4.4.3.2 Operative Therapien des Brustkrebses ohne Sonder-formen (V1.4.2) Neue Tabelle E	2025 [4a, IQWIG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWiG: 49]) ▪ Erhebung Ernährungsstatus vor und nach größeren onkochirurgischen Eingriffen (DKG 2025 [4a, IQWIG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a,IQWiG: 49]) ▪ Stationär notwendige Ernährungstherapie soll poststationär fortgesetzt werden (DKG 2025 [4a, IQWIG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWiG: 49])“ Neue Tabelle E „Tabelle E: Leitlinienempfehlungen zu V1.4.2 Operative Therapie des Brustkrebses ohne Sonderformen –„allgemeine Aspekte“ Empfehlung mit hoher GoR-Kategorie (diskrepant): diskrepant Zugrunde liegende Empfehlung(en): Patienten mit hohem metabolischem Risiko sollen eine Ernährungstherapie präoperativ erhalten, selbst wenn dadurch die Operation verschoben wird. Eine Verschiebung der Operation um 10-14 Tage bedeutet onkologisch keinen Nachteil *[in der Leitlinie]* Quelle: DKG 2025 [4a, IQWiG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWIG: 49] Seite: 176/64, 116 Literatur (ja, nein, n.z.): ja Original LoE: A Original GoR: 1-2 Hoher GoR (ja, nein, unklar): ja“ „Empfehlung mit hoher GoR-Kategorie (diskrepant): diskrepant Zugrunde liegende Empfehlung(en): Der Ernährungsstatus **soll** vor und nach größeren onkochirurgischen Eingriffen wiederholt erhoben werden *[in der Leitlinie]* Quelle: DKG 2025 [4a, IQWiG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWIG: 49] Seite: 176/56 Literatur (ja, nein, n.z.): nein bzw. S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Chirurgie“ 2023 [21] Original LoE: EK Original GoR: soll / soll nicht Hoher GoR (ja, nein, unklar): ja“ „Empfehlung mit hoher GoR-Kategorie (diskrepant): diskrepant Zugrunde liegende Empfehlung(en): Bei Patienten mit onkochirurgischen Eingriffen, die stationär einer Ernährungstherapie bedurften, soll die regelmäßige Erfassung des Ernährungsstatus während des

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
4.4.3.2 Neue Tabelle E	Krankenhausaufenthaltes mit poststationärer Fortsetzung einschließlich Ernährungsberatung sowie ggf. Supplementierung erfolgen *[in der Leitlinie]* Quelle: DKG 2025 [4a, IQWiG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWIG: 49] Seite: 176/70 Literatur (ja, nein, n.z.): ja Original LoE: 2 Original GoR: A Hoher GoR (ja, nein, unklar): ja“
4.4.3.3 (V1.4.3) (S. 35) 4.4.3.4. (V1.4.4) (S. 43) 4.4.3.5 (V1.4.5) (S. 57) 4.4.3.6 (V1.4.6) (S. 78)	Anmerkung Bezüglich Ernährungstherapie während Radiotherapie oder medikamentöser Tumortherapie listet die Leitlinie S3 Klinische Ernährung [3a] eine konsensbasierte Soll-Empfehlung: „5.1: Eine enterale oder parenterale Ernährung **soll** Patienten mit einer onkologischen Erkrankung angeboten werden, wenn eine ausreichende orale Nahrungsaufnahme nicht möglich ist (EK, Starker Konsens)“, Seite 47, und eine Evidenzbasierte Empfehlung mit GoR A und LoE 1 in Kombination mit einer konsensbasierten Kann-Empfehlung: „5.2: Bei Patienten mit einer onkologischen Erkrankung **soll** bei ausreichender Funktion des Verdauungstraktes die enterale der parenteralen Ernährung vorgezogen werden (A, LoE 1). Die Kombination aus beidem kann eingesetzt werden, falls dies zur Bedarfsdeckung notwendig ist (EK, starker Konsens)“, Seite 49. In der DMP-A-RL [9] werden aktuell Ernährungsmaßnahmen während Radiotherapie oder medikamentöser Tumortherapie, wenn keine ausreichende orale Nahrungsaufnahme möglich ist, nicht thematisiert.
4.4.3.3 (V1.4.3) Tabelle 15 (S.35)	Vorgeschlagene Änderung „**4.4.3.3 Strahlentherapie des Brustkrebses (V1.4.3)“** „Tabelle 15: Übersicht über die Versorgungsaspekte zu V1.4.3 und Abgleich mit der DMP-A-RL Versorgungsaspekt: allgemeine Aspekte (neue Tabelle F) Diskrepanzen mit hohem GoR (ggf. hohem LoE): X diskrepante Inhalte ohne hohen GoR (ggf. ohne hohen LoE): X keine diskrepanten Inhalte: – “
Text (S. 35)	„Zu 2 der Versorgungsaspekte wurden diskrepante Empfehlungen mit hohem GoR identifiziert. In den folgenden Tabellen wird dieser Versorgungsaspekt

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
4.4.3.3 (V1.4.3) Neue Tabelle F Text Neue Tabelle G	sowie die dazugehörigen Empfehlungen dargestellt. Die eingeschlossene Leitlinie [IQWiG: 28] verweist auf eine in Deutschland gültige, aber einen Monat später veröffentlichte Querschnittsleitline [IQWiG: 49] (siehe Abschnitt A4.1), weshalb in der Tabelle ausnahmsweise die Kombination dieser Leitlinien angegeben wird." Neue Tabelle F „Tabelle F: Darstellung der Diskrepanzen zu V1.4.3 Strahlentherapie des Brustkrebses – „allgemeine Aspekte" Diskrepante Leitlinienempfehlung (en) zur DMP-A-RL: Erläuterung und Hinweise, (Leitlinie[n] mit hoher GoR-Kategorie)" „nicht in der DMP-A-RL genannt: ▪ Angebot einer enteralen oder parenteralen Ernährung, wenn eine ausreichende orale Nahrungsaufnahme nicht möglich ist, bei dem die enterale Ernährung, wenn eine ausreichende Funktion des Verdauungstraktes vorliegt, der parenterale Ernährung vorgezogen wird (DKG 2025 [4a, IQWiG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWIG: 49])" „In der folgenden Tabelle werden die Empfehlungen zu diesem Versorgungsaspekt im Originalwortlaut dargestellt." Neue Tabelle G „Tabelle G: Leitlinienempfehlungen zu V1.4.3 Strahlentherapie des Brustkrebses – „allgemeine Aspekte" Empfehlung mit hoher GoR-Kategorie (diskrepant): diskrepant Zugrunde liegende Empfehlung(en): Eine enterale oder parenterale Ernährung **soll** Patienten mit einer onkologischen Erkrankung angeboten werden, wenn eine ausreichende orale Nahrungsaufnahme nicht möglich ist *[in der Leitlinie]* Quelle: DKG 2025 [4a, IQWiG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWIG: 49] Seite: 176/47 Literatur (ja, nein, n.z.): nein Original LoE: EK Original GoR: soll / soll nicht Hoher GoR (ja, nein, unklar): ja" „Empfehlung mit hoher GoR-Kategorie (diskrepant): diskrepant Zugrunde liegende Empfehlung(en): Bei Patienten mit einer onkologischen

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
4.4.3.3 (V1.4.3) Neue Tabelle G	Erkrankung **soll** bei ausreichender Funktion des Verdauungstraktes die enterale der parenteralen Ernährung vorgezogen werden *[in der Leitlinie]* Quelle: DKG 2025 [4a, IQWiG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWIG: 49] Seite: 176/49 Literatur (ja, nein, n.z.): ja Original LoE: 1 Original GoR: A Hoher GoR (ja, nein, unklar): ja“
4.4.3.4 (V1.4.4) (S. 43)	**„4.4.3.4 Systemische adjuvante Therapie (endokrine Therapie, Chemotherapie und Antikörpertherapie) (V1.4.4)** **Aussagen der eingeschlossenen Leitlinien** Im Rahmen der vorliegenden Leitliniensynopse wurden in 2 Leitlinien Empfehlungen zu folgendem Versorgungsaspekt identifiziert (DKG 2025 [IQWiG: 28], NICE 2025 [IQWiG: 30]): ▪ Prognose und Therapieplanung **Abgleich mit den Anforderungen der DMP-A-RL** Zu dem Versorgungsaspekt wurden keine diskrepanten Empfehlungen identifiziert. Im Rahmen der vorliegenden Leitliniensynopse wurde in 1 Leitlinie Empfehlungen zu folgendem Versorgungsaspekt identifiziert (DKG 2025 [IQWiG: 28]): ▪ allgemeine Aspekte **Abgleich mit den Anforderungen der DMP-A-RL** Zu dem Versorgungsaspekt wurden diskrepante Empfehlungen mit hohem GoR identifiziert. In den folgenden Tabellen wird dieser Versorgungsaspekt sowie die dazugehörigen diskrepanten Leitlinienempfehlungen zur DMP-A-RL dargestellt. Die eingeschlossene Leitlinie [IQWiG: 28] verweist auf eine in Deutschland gültige, aber einen Monat später veröffentlichte Querschnittsleitline [IQWiG: 49] (siehe Abschnitt A4.1), weshalb in der Tabelle ausnahmsweise die Kombination dieser Leitlinien angegeben wird.“
Neue Tabelle H	Neue Tabelle H „Tabelle H: Übersicht über die Versorgungsaspekte zu V1.4.4 und Abgleich mit der DMP-A-RL Versorgungsaspekt: allgemeine Aspekte (neue Tabelle I)

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
4.4.3.4 (V1.4.4) (S. 43)	Diskrepanzen mit hohem GoR (ggf. hohem LoE): X diskrepante Inhalte ohne hohen GoR (ggf. ohne hohen LoE): – keine diskrepanten Inhalte: – “
Neue Tabelle I	Neue Tabelle I „Tabelle I: Darstellung der Diskrepanzen zu V1.4.4 Systemische adjuvante Therapie (endokrine Therapie, Chemotherapie und Antikörpertherapie) – „allgemeine Aspekte“ Tabelle I weiter wie Tabelle F“
Text	„In der folgenden Tabelle werden die Empfehlungen zu diesem Versorgungsaspekt im Originalwortlaut dargestellt.“
Neue Tabelle J	Neue Tabelle J „Tabelle J: Leitlinienempfehlungen zu V1.4.4 Systemische adjuvante Therapie (endokrine Therapie, Chemotherapie und Antikörpertherapie) – „allgemeine Aspekte“ Tabelle J weiter wie Tabelle G“
4.4.3.5 (V1.4.5) Text (S. 57)	**„4.4.3.5 Neoadjuvante Therapie (V1.4.5)“** „Zu 4 der Versorgungsaspekten wurden diskrepante Empfehlungen mit hohem GoR identifiziert. In den folgenden Tabellen werden diese Versorgungsaspekte sowie die dazugehörigen Empfehlungen dargestellt. Die eingeschlossene Leitlinie [IQWiG: 28] verweist auf eine in Deutschland gültige, aber einen Monat später veröffentlichte Querschnittsleitline [IQWiG: 49] (siehe Abschnitt A4.1), weshalb in der Tabelle ausnahmsweise die Kombination dieser Leitlinien angegeben wird.“
Tabelle 31 (S. 58)	„Tabelle 31: Darstellung der Diskrepanzen zu V1.4.5 Neoadjuvante Therapie – „allgemeine Aspekte“ nicht in der DMP-A-RL genannt: ▪ […] ▪ Angebot einer enteralen oder parenteralen Ernährung, wenn eine ausreichende orale Nahrungsaufnahme nicht möglich ist, bei dem die enterale Ernährung, wenn eine ausreichende Funktion des Verdauungstraktes vorliegt, der parenterale Ernährung vorgezogen wird (DKG 2025 [4a, IQWiG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWIG: 49])“

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
Text (S. 58)	„In der folgenden Tabelle werden die Empfehlungen zu diesem Versorgungsaspekt im Originalwortlaut dargestellt.“
Tabelle 32 (S. 59-61)	„Tabelle 32: Leitlinienempfehlungen zu V1.4.5 Neoadjuvante Therapie – „allgemeine Aspekte“ (mehrseitige Tabelle) […] Empfehlung mit hoher GoR-Kategorie (diskrepant): diskrepant Etcetera wie in Tabelle G“
4.4.3.6 (V1.4.6) (S. 78)	**„4.4.3.6 Vorgehen bei Sonderformen des Brustkrebses (V1.4.6)“** **„Aussagen der eingeschlossenen Leitlinien** Im Rahmen der vorliegenden Leitliniensynopse wurde in 1 Leitlinie Empfehlungen zu folgendem Versorgungsaspekt identifiziert (DKG 2025 [IQWiG: 28] ▪ allgemeine Aspekte **Abgleich mit den Anforderungen der DMP-A-RL** Zu dem Versorgungsaspekt wurden diskrepante Empfehlungen mit hohem GoR identifiziert. In den folgenden Tabellen wird dieser Versorgungsaspekt sowie die dazugehörigen diskrepanten Leitlinienempfehlungen zur DMP-A-RL dargestellt. Die eingeschlossene Leitlinie [IQWiG: 28] verweist auf eine in Deutschland gültige, aber einen Monat später veröffentlichte Querschnittsleitline [IQWiG: 49] (siehe Abschnitt A4.1), weshalb in der Tabelle ausnahmsweise die Kombination dieser Leitlinien angegeben wird.“
Neue Tabelle K	Neue Tabelle K „Tabelle K: Übersicht über die Versorgungsaspekte zu V1.4.6 und Abgleich mit der DMP-A-RL Versorgungsaspekt: allgemeine Aspekte (neue Tabelle L) Diskrepanzen mit hohem GoR (ggf. hohem LoE): X diskrepante Inhalte ohne hohen GoR (ggf. ohne hohen LoE): –“
Neue Tabelle L	Neue Tabelle L „Tabelle L: Darstellung der Diskrepanzen zu V1.4.6 Vorgehen bei Sonderformen des Brustkrebses – „allgemeine Aspekte“ Tabelle L weiter wie Tabelle F“
Text	„In der folgenden Tabelle werden die Empfehlungen zu diesem Versorgungs-

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
Text Neue Tabelle M	Aspekt im Originalwortlaut dargestellt.“ Neue Tabelle M „Tabelle M: Leitlinienempfehlungen zu V1.4.6 Vorgehen bei Sonderformen des Brustkrebses – „allgemeine Aspekte“ Tabelle M weiter wie Tabelle G“
4.4.4. 4.4.4.4 (V1.5.4) Körperliche Aktivität und Ernährung (S. 89-90)	Anmerkung Der Text zur Ernährung im Kapitel „1.5 Nachsorge“, „1.5.4 Körperliche Aktivitäten und Ernährung“, Seite 43-44 im DMP-A-RL [9] ist: „Eine gesunde ausgewogene Ernährung nach den Empfehlungen der WHO ist prinzipiell für jede Patientin empfehlenswert, darüber hinaus gibt es keine ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit spezieller Diäten auf den Krankheitsverlauf von Patientinnen mit Brustkrebs. Die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt soll die Patientin darauf hinweisen, Übergewicht zu vermeiden.“ Das IQWiG schreibt im Vorbericht Tabelle 46, Seite 91, dass im DMP-A-RL Unterstützungsangebote und Motivation zur Normalisierung des Körpergewichts bei erhöhtem BMI nicht konkret genannt werden, weshalb eine Empfehlung hierzu in der Leitlinie DKG 2025 [4a, IQWiG: 28] als Diskrepanz gesehen wurde. Im DMP-A-RL wird aber auch nicht das Risko auf Mangelernährung, deren Feststellung und Behandlung thematisiert. Die diskrepante Leitlinienempfehlungen der Leitlinie S3 Klinische Ernährung [3a], von uns bei 4.4.3.1 Grundsätze der Therapie auf Seite 9-11 dieser Stellungnahme genannt, gelten ebenso für die Nachsorge und sollten hier auch erwähnt werden. Außerdem enthält die Leitlinie *differenzierte* diskrepante, evidenzbasierte Empfehlungen zum Fasten, zur ketogenen Diät und Ernährung bei anhaltender Neutropenie und/oder schwerer Immusuppression [3a], die auch angeführt werden sollten. Zudem ist zu erwähnen, dass die weiteren, nicht diskrepanten Empfehlungen zur DMP-A-RL bezüglich Ernährung der Leitlinie DKG 2025, Seite 174-175, sich auf eine 2025 geprüfte Guideline, „American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline“ beziehen, die mit dem Evidenzlevel 5 eingestuft und laut Literaturliste im Jahr 2016 publiziert wurde [4a]. Unter „Hintergrund“ wurde dazu geschrieben, dass „es bisher nur wenige Ernährungsinterventionsstudien bei Frauen mit Mammakarzinom gibt“. Leider wurden auch in dieser Leitlinie [4a], wie bei der S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen [8a], die von uns in unserer Stellungnahme zum

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
4.4.4. 4.4.4.4 (V1.5.4) Körperliche Aktivität und Ernährung (S. 89-90)	Berichtsplan V25-09 [1] genannten und ab 2021 erschienenen 9 systematischen Reviews (SR) [22-30] nicht berücksichtigt. Abgesehen von den SR selbst, wurden von den 86 in den SR genannten randomisiert kontrollierten Studien (RCTs), 45 diesbezügliche RCTs nach 2016 veröffentlicht [1]. Obwohl also 2025 noch nicht in Leitlinien [4a,8a] berücksichtigt, ändert sich die Evidenzlage positiv. Wie schon mehrfach bemerkt, verweist die Leitlinie DKG 2025 jedoch auf Seite 176 [4a] bezüglich der Ernährungsberatung und -versorgung der Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs auf die S3-Leitlinie AWMF Registernummer 073-0060L (S3 Klinische Ernährung) [3a], deren Empfehlungen mit hohem GoR dann auch beim DMP Brustkrebs Berücksichtigung finden sollen.
Text (S. 90)	Vorgeschlagene Änderung **„4.4.4. Nachsorge (V1.5)“** **„4.4.4.4 Körperliche Aktivität und Ernährung (V1.5.4)“** „Zu 3 Versorgungsaspekten wurden diskrepante Empfehlungen mit hohem GoR identifiziert. In den folgenden Tabellen werden diese Versorgungsaspekte sowie die dazugehörigen Empfehlungen dargestellt. Die eingeschlossene Leitlinie [IQWiG: 28] verweist auf eine in Deutschland gültige, aber einen Monat später veröffentlichte Querschnittsleitline [IQWiG: 49] (siehe Abschnitt A4.1), weshalb in der Tabelle ausnahmsweise die Kombination dieser Leitlinien angegeben wird.“
Tabelle 46 (S. 91)	„Tabelle 46: Darstellung der Diskrepanzen zu V1.5.4 Körperliche Aktivität und Ernährung – „allgemeine Aspekte“ Diskrepante Leitlinienempfehlung(en) zur DMP-A-RL: Erläuterung und Hinweise, (Leitlinie[n] mit hoher GoR-Kategorie) in der DMP-A-RL nicht konkret genannt: ▪ Unterstützungsangebote und Motivation zur körperlichen Aktivität und Normalisierung des Körpergewichts bei erhöhtem BMI (DKG 2025) ▪ Fasten soll nicht außerhalb von Studien empfohlen werden (DKG 2025 [4a, IQWIG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWiG: 49]) ▪ Eine ketogene Ernährung soll nicht bei normalgewichtigen und untergewichtigen Patienten empfohlen werden. (DKG 2025 [4a, IQWIG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWiG: 49])“ „nicht in der DMP-A-RL genannt: ▪ Screening auf Mangelernährung mittels eines validierten Screeningtools

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
4.4.4 4.4.4.4 Tabelle 46 (S. 91)	wiederholt im Verlauf (DKG 2025 [4a, IQWIG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWiG: 49]) ▪ Ernährungsassessment und individuelle ernährungstherapeutische Beratungen durch qualifizierte Ernährungsfachkräfte nach einem auffälligen Mangelernährungsscreening“ (DKG 2025 [4a, IQWIG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWiG: 49]) ▪ Gezielte und strukturierte Beratungen zur Ernährung und Lebensmittelhygiene durch qualifizierte Ernährungsfachkräfte für alle Immunsupprimierten Patienten“ (DKG 2025 [4a, IQWIG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWiG: 49]) ▪ Keine Empfehlung einer „Neutropenie-Diät“ (keimarmen Ernährung) bei immunsupprimierten Patientinnen und Patienten (DKG 2025 [4a, IQWIG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWiG: 49])“
Text (S. 91)	„In der folgenden Tabelle werden die Empfehlungen zu diesem Versorgungsaspekt im Originalwortlaut dargestellt.“
Tabelle 47 (S. 92)	„Tabelle 47: Leitlinienempfehlungen zu V1.5.4 Körperliche Aktivität und Ernährung – „allgemeine Aspekte“ Empfehlung mit hoher GoR-Kategorie (diskrepant): diskrepant Zugrunde liegende Empfehlung(en): Patientinnen **sollen** zu körperlicher Aktivität und zur Normalisierung des Körpergewichts (bei erhöhtem BMI) motiviert werden. Hilfestellungen sollten vermittelt werden. Insbesondere wird empfohlen: a.) körperliche Inaktivität zu vermeiden und so früh wie möglich nach der Diagnosestellung zu normaler Alltagsaktivität zurückzukehren b.) das Ziel 150 min moderater oder 75 min anstrengender körperlicher Aktivität pro Woche zu erreichen. Quelle: DKG 2025 [4a, IQWiG: 28] Seite: 171 Literatur (ja, nein, n.z.): ja Original LoE: 2 Original GoR: A Hoher GoR (ja, nein, unklar): ja […]“ „Empfehlung mit hoher GoR-Kategorie (diskrepant): diskrepant Zugrunde liegende Empfehlung(en): Es liegen keine ausreichenden Daten aus

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
4.4.4 4.4.4.4. Tabelle 47 (S. 92)	RCTs zur Wirksamkeit von Fasten (<400kcal/d) unter laufender Tumortherapie bei Patienten mit einer onkologischen Erkrankung vor. Fasten **soll** Patienten mit einer onkologischen Erkrankung unter laufender Tumortherapie **nicht** außerhalb von Studien empfohlen werden *[in der Leitlinie]* Quelle: DKG 2025 [4a, IQWiG: 28] / S3 Klinische Ernährung [3a, IQWiG: 49] Seite: 176/82 Literatur (ja, nein, n.z.): ja Original LoE: 2 Original GoR: A Hoher GoR (ja, nein, unklar): ja“ „Empfehlung mit hoher GoR-Kategorie (diskrepant): diskrepant Zugrunde liegende Empfehlung(en): Es liegen ein systematisches Review zu Fallserien und Fallberichten und die Daten aus 3 RCTs zum Gewichtsverlauf unter einer ketogenen Diät vor. In allen Studien kommt es zu einem Gewichtsverlust, der den Kriterien des Screenings der Mangelernährung entspricht. Eine ketogene Ernährung **soll nicht** bei normalgewichtigen und untergewichtigen Patienten empfohlen werden *[in der Leitlinie]*. Quelle: DKG 2025 [4a, IQWiG: 28] / S3 Klinische Ernährung [3a, IQWiG: 49] Seite: 176/85 Literatur (ja, nein, n.z.): ja Original LoE: 2 Original GoR: A Hoher GoR (ja, nein, unklar): ja“ „Empfehlung mit hoher GoR-Kategorie (diskrepant): diskrepant Zugrunde liegende Empfehlung(en): Alle Patienten mit einer onkologischen Erkrankung **sollen** möglichst frühzeitig bei Diagnosestellung und wiederholt im Verlauf ein Screening auf Mangelernährung erhalten *[in der Leitlinie]* Quelle: DKG 2025 [4a, IQWiG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWIG: 49] Seite: 176/33, 114 Literatur (ja, nein, n.z.): nein Original LoE: EK Original GoR: soll /soll nicht Hoher GoR (ja, nein, unklar): ja“ „Empfehlung mit hoher GoR-Kategorie (diskrepant): diskrepant Zugrunde liegende Empfehlung(en): Zur Erfassung des Risikos für eine Mangelernährung **sollen** validierte Screeningtools eingesetzt werden *[in der*

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
4.4.4 4.4.4.4. Tabelle 47 (S. 92)	*Leitlinie]* Quelle: DKG 2025 [4a, IQWiG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWIG: 49] Seite: 176/34, 114 Literatur (ja, nein, n.z.): ja Original LoE: 3 Original GoR: A Hoher GoR (ja, nein, unklar): ja“ „Empfehlung mit hoher GoR-Kategorie (diskrepant): diskrepant Zugrunde liegende Empfehlung(en): Patienten mit einer onkologischen Erkrankung mit einem auffälligen Mangelernährungsscreening **sollen** nach einem Ernährungsassessment individuelle ernährungstherapeutische Beratungen durch qualifizierte Ernährungsfachkräfte zur Steigerung und Optimierung der oralen Nahrungsaufnahme erhalten. Dies inkludiert auch eine Anreicherung der Speisen und/oder das Angebot oraler Trinknahrungen *[in der Leitlinie]* Quelle: DKG 2025 [4a, IQWiG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWIG: 49] Seite: 176/38, 114-115 Literatur (ja, nein, n.z.): ja Original LoE: 1 Original GoR: A Hoher GoR (ja, nein, unklar): ja“ „Empfehlung mit hoher GoR-Kategorie (diskrepant): diskrepant Zugrunde liegende Empfehlung(en): Alle immunsupprimierten Patienten (mit prolongierten Neutropeniephasen*, mit Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) oder anderen vergleichbaren Situationen eines relevant geschwächten Immunsystems) **sollen** gezielte und strukturierte Beratungen zur Ernährung und Lebensmittelhygiene durch qualifizierte Ernährungsfachkräfte erhalten. * Prolongierte Neutropeniephase: >10 Tage Neutrophile <500/µL *[in der Leitlinie]* Quelle: DKG 2025 [4a, IQWiG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWIG: 49] Seite: 176/95 Literatur (ja, nein, n.z.): nein Original LoE: EK Original GoR: soll /soll nicht Hoher GoR (ja, nein, unklar): ja“ „Empfehlung mit hoher GoR-Kategorie (diskrepant): diskrepant Zugrunde liegende Empfehlung(en): Eine “Neutropenie-Diät” **soll** bei

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
4.4.4 4.4.4.4. Tabelle 47 (S. 92)	immunsupprimierten Patienten (mit prolongierten Neutropeniephasen*, mit Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) oder anderen vergleichbaren Situationen eines relevant geschwächten Immunsystems) aufgrund der zu erwartenden Einschränkungen in der Lebensqualität und einer möglichen Verschlechterung des Ernährungszustandes, **nicht** empfohlen werden. * Prolongierte Neutropeniephase: >10 Tage Neutrophile <500/µL *[in der Leitlinie]* Quelle: DKG 2025 [4a, IQWiG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWIG: 49] Seite: 176/98 Literatur (ja, nein, n.z.): ja Original LoE: 2 Original GoR: A Hoher GoR (ja, nein, unklar): ja“
4.4.6 (V1.7) (S. 102)	Anmerkung Im DMP-A-RL werden bei den palliativmedizinischen Maßnahmen ernährungstherapeutische Maßnahmen nicht thematisiert. Das IQWiG weist im Vorbericht darauf hin, dass die Leitlinie DKG 2025[4a, IQWiG: 28] in Bezug auf die palliative Versorgung auf zwei in Deutschland gültige Querschnittsleitlinien [8a, IQWiG: 36; 7a, IQWiG: 37] verweist. Übereinstimmend mit dem Hinweis der Leitlinie DKG 2025, Seite 176 [4a], dass die Beratung und Versorgung der Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs sich nach den Empfehlungen der S3-Leitlinie AWMF Registernummer 073-0060L (S3 Klinische Ernährung) [3a] richtet, sollten auch die Empfehlungen mit hohem GoR zur palliativen Versorgung dieser Leitlinie [3a] beim DMP Brustkrebs Berücksichtigung finden. Vorgeschlagene Änderung **„4.4.6 Palliativmedizinische Maßnahmen (V1.7)“** **„Aussagen der eingeschlossenen Leitlinien** Im Rahmen der vorliegenden Leitliniensynopse wurde in 1 Leitlinie Empfehlungen zu folgendem Versorgungsaspekt identifiziert (DKG 2025 [28]): ▪ allgemeine Aspekte **Abgleich mit den Anforderungen der DMP-A-RL** Zu dem Versorgungsaspekt wurden diskrepanten Empfehlungen identifiziert. In den folgenden Tabellen werden diese Versorgungsaspekte sowie die dazugehörigen Empfehlungen dargestellt. Die eingeschlossene Leitlinie [IQWiG: 28] verweist auf eine in Deutschland gültige, aber einen Monat

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
4.4.6 (V1.7) (S. 102)	später veröffentlichte Querschnittsleitline [IQWiG: 49] (siehe Abschnitt A4.1), weshalb in der Tabelle ausnahmsweise die Kombination dieser Leitlinien angegeben wird. Die eingeschlossene Leitlinie [4a, IQWiG: 28] verweist zudem in Bezug auf die palliative Versorgung auf zwei in Deutschland gültige Querschnittsleitlinien [8a, IQWiG: 36; 7a, IQWiG: 37] (siehe Abschnitt A4.1).“
Neue Tabelle N	Neue Tabelle N „Tabelle N: Übersicht über die Versorgungsaspekte zu V1.7 und Abgleich mit der DMP-A-RL Versorgungsaspekt: allgemeine Aspekte (neue Tabelle O) Diskrepanzen mit hohem GoR (ggf. hohem LoE): X diskrepante Inhalte ohne hohen GoR (ggf. ohne hohen LoE): – keine diskrepanten Inhalte: –“
Neue Tabelle O	Neue Tabelle O „Tabelle O: Darstellung der Diskrepanzen zu V1.7 Palliativmedizinische Maßnahmen – „allgemeine Aspekte“ Diskrepante Leitlinienempfehlung(en) zur DMP-A-RL: Erläuterung und Hinweise, (Leitlinie[n] mit hoher GoR-Kategorie) in der DMP-A-RL nicht genannt: ▪ Prüfung einer bestehenden Indikation zur enteralen oder parenteralen Ernährungstherapie auf Vereinbarkeit mit dem Therapieziel bestmögliche Lebensqualität und Begleitung (DKG 2025 [4a, IQWIG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWiG: 49]) ▪ Eine wiederholte und kritische Reevaluierung einer supplementierenden enteralen oder parenteralen Ernährung bei unter- und mangelernährten Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen (DKG 2025 [4a, IQWIG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWiG: 49]) ▪ Rechtzeitige, proaktive Kommunikation in ausreichender Tiefe mit den Patienten und deren Angehörigen in Bezug auf Entscheidungen zum Themengebiet Ernährung zur Vorbeugung von psychischen und physischen Belastungen und Konflikten (DKG 2025 [4a, IQWIG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWiG: 49]) ▪ Einbezug von qualifizierten Ernährungsfachkräften bei allen Fragen zur Ernährung. Linderung von Symptomen und Steigerung des Wohlbefindens bis zum Lebensende durch gezielte individuelle Unterstützung bei wohltuenden Geruchs- und Geschmackserlebnissen (DKG 2025 [4a, IQWIG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWiG: 49]).“

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
Text Neue Tabelle P	„In der folgenden Tabelle werden die Empfehlungen zu diesem Versorgungsaspekt im Originalwortlaut dargestellt.“ Neue Tabelle P „Tabelle P: Leitlinienempfehlungen zu V1.7 Palliativmedizinische Maßnahmen – „allgemeine Aspekte“ Empfehlung mit hoher GoR-Kategorie (diskrepant): diskrepant Zugrunde liegende Empfehlung(en): Wenn bei unheilbarer, fortgeschrittener und fortschreitender Tumorerkrankung als Therapieziel bestmögliche Lebensqualität und Begleitung formuliert wird, **soll** eine bis dahin bestehende Indikation zur enteralen oder parenteralen Ernährungstherapie daraufhin geprüft werden, ob sie mit diesem Therapieziel in Einklang zu bringen ist *[in der Leitlinie]*. Quelle: DKG 2025 [4a, IQWiG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWIG: 49] Seite: 176/102 Literatur (ja, nein, n.z.): nein Original LoE: EK Original GoR: soll /soll nicht Hoher GoR (ja, nein, unklar): ja“ „Empfehlung mit hoher GoR-Kategorie (diskrepant): diskrepant Zugrunde liegende Empfehlung(en): Eine supplementierende enterale oder parenterale Ernährung bei unter- und mangelernährten Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen **soll** wiederholt und kritisch auf Nutzen und Schaden reevaluiert werden, insbesondere wenn die geschätzte Lebenszeit < 1 Jahr beträgt *[in der Leitlinie]*. Quelle: DKG 2025 [4a, IQWiG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWIG: 49] Seite: 176/103 Literatur (ja, nein, n.z.): nein Original LoE: EK Original GoR: soll /soll nicht Hoher GoR (ja, nein, unklar): ja“ „Empfehlung mit hoher GoR-Kategorie (diskrepant): diskrepant Zugrunde liegende Empfehlung(en): Zur Vermeidung von psychischen und physischen Belastungen und Konflikten aufgrund unterschiedlicher Vorstellungen von Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung und deren Angehörigen, **sollen** Entscheidungen zum Themengebiet Ernährung durch das zuständige Fachpersonal rechtzeitig, proaktiv und in ausreichender Tiefe mit

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
Neue Tabelle P	den Beteiligten kommuniziert werden *[in der Leitlinie]*. Quelle: DKG 2025 [4a, IQWiG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWIG: 49] Seite: 176/104 Literatur (ja, nein, n.z.): nein Original LoE: EK Original GoR: soll /soll nicht Hoher GoR (ja, nein, unklar): ja“ „Empfehlung mit hoher GoR-Kategorie (diskrepant): diskrepant Zugrunde liegende Empfehlung(en): Bei allen Fragen zur Ernährung **sollen** qualifizierte Ernährungsfachkräfte einbezogen werden, insbesondere bei ernährungsabhängigen Symptomen und Dysfunktionen des Gastrointestinaltraktes. Durch gezielte individuelle Unterstützung sollen Symptome gelindert und das Wohlbefinden bis zum Lebensende verbessert werden, wozu auch wohltuende Geruchs- und Geschmackserlebnisse zählen. *[in der Leitlinie]*. Quelle: DKG 2025 [4a, IQWiG: 28]/S3 Klinische Ernährung [3a, IQWIG: 49] Seite: 176/105 Literatur (ja, nein, n.z.): nein Original LoE: EK Original GoR: soll /soll nicht Hoher GoR (ja, nein, unklar): ja“
A5 Literatur (S. 152-156)	Anmerkung Unter A 5 Literatur werden die Leitlinien DKG 2025 [4a] und den vom IQWiG sogenannten onkologischen „Querschnittsleitlinien“ [3a,5-6,7a,8a] aufgelistet. Das ist richtig, weil: – aus diesen Leitlinien [4a,6] von Empfehlungen abgeleiteten Diskrepanzen zur DMP-A-RL im Vorbericht aufgenommen wurden, oder in einer Überarbeitung des Vorberichts aufgenommen werden sollten [3a,8a], – die Leitlinie als Querschnittsleitlinie im Text des Vorberichts genannt wird, aber bei der in der Leitlinie DKG 2025 aufgenommenen Empfehlungen laut IQWiG keine Diskrepanzen zur DMP-A-RL vorlagen [5, 7a], – die Leitlinie momentan nicht aktuell ist, aber bald, möglicherweise vor Fertigstellung des Abschlussberichts V25-09, in aktualisierter Version vorliegen wird [7a-c], siehe unsere Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
A6.1 Nicht E1 (S. 157-158) Nicht E7 S. 161-162	Obwohl das IQWiG im Vorbericht die „Querschnittsleitlinien“ [3a,5-6,7a,8a] wegen Nicht E1 „nicht spezifisch zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs entwickelt“ ausgeschlossen hat, wurden unter A6.1 „Liste der ausgeschlossenen Leitlinien mit Ausschlussgründen: Nicht E1“ nur die S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen [5] und die S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen [6] gelistet. Es fehlen hier also einige Leitlinien [3a,7,8a]. Unter A6.1 Nicht E7 (Publikation erfolgte nicht ab Oktober 2021) wurde die S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen [8a] gelistet. Dies stimmt nicht für die Version 2.0 von April 2025. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Korrektur/Anpassung der Literaturlisten Nicht E1 und Nicht E7 unter A6.1.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Leitliniensynopse für die Aktualisierung des DMP Brustkrebs. Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplan. Projekt: V25-09. Version: 1.0. Stand: 28.05.2026. Köln: IQWiG, 2026. [Zugriff: 05.06.2026]. URL: https://www.iqwig.de/download/v25-09_dmp-brustkrebs_da-berichtsplan_v1-0.pdf

2) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Leitliniensynopse für die Aktualisierung des DMP Brustkrebs. Vorbericht (vorläufige Berwertung). Projekt: V25-09. Version: 1.0. Stand: 28.05.2026. Köln: IQWiG, 2026. [Zugriff: 05.06.2026]. URL: https://www.iqwig.de/download/v25-09_dmp-brustkrebs_vorbericht_v1-0.pdf

3) a. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Onkologie, Langversion 1.0, Januar 2026, AWMF-Registernummer: 073 - 006OL, https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ernährung/Version_1/LL_Klinische_Ernährung_in_der_Onkologie_Langversion_1.0.pdf; Zugriff am [09.06.2026]

b. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Leitlinienreport S3 - Klinische Ernährung in der Onkologie, Version 1.0, Januar 2026, AWMF-Registernummer: 073 - 006OL, https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ernährung/Version_1/LL_Klinische_Ernährung_in_der_Onkologie_Leitlinienreport_1.0.pdf; Zugriff am [09.06.2026]

c. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Evidenztabellen der S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Onkologie, Version 1.0, Januar 2026, AWMF-Registernummer: 073 - 006OL, https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ernährung/Version_1/LL_Klinische_Ernährung_in_der_Onkologie_Evidenztabellen_1.pdf; Zugriff am [09.06.2026]

4) a. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 5.0, 2025, AWMF-Registernummer: 032-045OL, https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_5/LL_Mammakarzinom_Langversion_5.0.pdf; Zugriff am [09.06.2026]

b. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Leitlinienreport Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 5.0, Dezember 2025, AWMF-Registernummer: 032-45OL, https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_5/LL_Mammakarzinom_Leitlinienreport_5.0.pdf; Zugriff am [09.06.2026]

c. Evidenztabellen der S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 5.0, Dezember 2025, AWMF-Registernummer: 032-45OL, https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_5/LL_Mammakarzinom_Evidenztabellen_5.0.pdf; Zugriff am [09.06.2026]

5) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen, Langversion 2.1, 2023, AWMF-Registernummer: 032-051OL https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/; Zugriff am [18.06.2026]

6) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen, Langversion 2.0, 2024, AWMF-Registernummer: 032-055OL

https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/; Zugriff am [18.06.2026]

7) a. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.2, 2020, AWMF-Registernummer: 128/001OL, https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/; Zugriff am [18.06.2026]

b. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Leitlinienreport zur aktualisierten S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Version 3.01, März 2026, AWMF-Registernummer: 128/001OL. [Zugriff: 20.06.2026]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Palliativmedizin_Leitlinienreport_3.01.pdf

c. Evidenztabellen der S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Version 3.01, März 2026, AWMF-Registernummer: 128/001OL. [Zugriff: 20.06.2026]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Palliativmedizin_Evidenztabellen_3.01.pdf

8) a. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 2.0, 2025, AWMF Registernummer: 032/054OL. [Zugriff: 19.06.2026]. URL: https://www.leitlinienprogrammonkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/Version_2/LL_Supportive_Therapie_Langversion_2.0.pdf

b. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Leitlinienreport 2.0, April 2025, AWMF-Registernummer: 032-054OL. [Zugriff: 19.06.2026]. URL: https://www.leitlinienprogrammonkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/Version_2/LL_Supportive_Therapie_Leitlinienreport_2.0.pdf

c. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Evidenztabellen 2.0, 2025, AWMF-Registernummer: 032-054OL. [Zugriff: 20.06.2026]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie

d. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Langversion 2.1, Juni 2026, AWMF-Registernummer: 032-054OL. Zugriff am [18.06.2026]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/

9) Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V

(DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL). [Zugriff: 17.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-4088/DMP-A-RL_2025-11-20_iK-2026-04-01.pdf

10) Bundestag, Bundesrat. Gesetz über den Beruf der Diätassistentin und des Diätassistenten (Artikel 1 des Gesetzes über den Beruf der Diätassistentin und des Diätassistenten und zur Änderung verschiedener Gesetze über den Zugang zu anderen Heilberufen) (Diätassistentengesetz DiätAssG). Diätassistentengesetz vom 8. März 1994 (BGBl. I S. 446), das zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 24. Februar 2021 (BGBl. I S. 274) geändert worden ist. Zugriff am [12.06.2026]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/di_tassg_1994/DiätAssG.pdf

11) Arbeitsgemeinschaft Ernährungsmedizin und Ernährungstherapie (AG EMET). EMET Vision Nutrition. Positionspapier der Arbeitsgemeinschaft Ernährungsmedizin und Ernährungstherapie (AG EMET). Zusammenarbeit in der ambulanten ernährungsmedizinischen und ernährungstherapeutischen Versorgung. 02.12.2021. [Zugriff: 12.06.2026]. URL: https://www.visionnutrition.de/site/assets/files/1484/positionspapier-ag-emet-final-upload-tmp-upload-tmp.pdf

12) Koordinierungskreis zur Qualitätssicherung in der Ernährungsberatung/--therapie und Ernährungsbildung. Rahmenvereinbarung zur Qualitätssicherung in der Version 2.0 vom 04.07.2025 Seite 16 von 21 Ernährungsberatung/-therapie und Ernährungsbildung in Deutschland in der Fassung vom 01.02.2024. p. 1-30. [Zugriff: 12.06.2026]. URL: https://www.dge.de/fileadmin/dok/qualifikation/qs/Koordinierungskreis-Rahmenvereinbarung-QS-EB.pdf

13) GKV-Spitzenverband. Anlage 5: Zulassungsvoraussetzungen zum Vertrag nach § 125 Abs. 1 SGB V über die Versorgung mit Leistungen der Ernährungstherapie und deren Vergütung [online]. 2022. [Zugriff: 12.06.2026]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/ambulante_leistungen/heilmittel/vertraege_125abs1/ernaehrungstherapie/aeltere_dokumente/20220131_geaenderte_Anlage_5_Zulassungsvoraussetzungen_Ernaehrungstherapie.pdf

14) Bundestag. Gesetz zur Anpassung der Krankenhausreform (Krankenhausreformanpassungsgesetz – KHAG). Vom 9. April 2026. Bundesgesetzblatt 2026; Teil 1 Nr. 98, ausgegeben zu Bonn am 14. April 2026, Seite 1-96. Zugriff am [11.06.2026]. URL: https://www.recht.bund.de/bgbl/1/2026/98/VO.html

15) Dai Y, Lan J, Li S, Xu G. Exploring the Impact of Sarcopenia on Mortality in Breast Cancer Patients: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. Breast Care (Basel) 2024;19(6):316-28. DOI: 10.1159/000541421. [Zugriff: 12.06.2026]. URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11649298/pdf/brc-2024-0019-0006-541421.pdf

16) Erickson N, Sullivan ES, Kalliostra M, Laviano A, Wesseling J. Nutrition care is an integral part of patient-centred medical care: a European consensus. Med Oncol 2023;40(4):112. DOI: 10.1007/s12032-023-01955-5. [Zugriff: 19.06.2026]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9992033/pdf/12032_2023_Article_1955.pdf

17) Cardenas D, Correia MI, Hardy G, Barazzoni R. The International Declaration on the Human Right to Nutritional Care "Vienna Declaration". International working group for patient's right to nutritional care ASPEN, ESPEN, FELANPE, PENSA. Vienna: ASPEN, ESPEN, FELANPE, PENSA; 2022. p. 1-8. [Zugriff: 19.06.2026]. URL: https://www.dgem.de/sites/default/files/PDFs/Vienna%20Declaration%20%20FINAL%205_2022.pdf

18) Cardenas D, Correia M, Hardy G, Gramlich L, Cederholm T, Van Ginkel-Res A, et al. The international declaration on the human right to nutritional care: A global commitment to recognize nutritional care as a human right. Clin Nutr 2023;42(6):909-18. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.04.009. [Zugriff: 19.06.2026]

19) European Commission. Europe's Beating Cancer Plan. Communication from the Commission to the European Parliament and the Council. Brussels: European Commission; 2022. p. 1-31. [Zugriff: 19.06.2026]. URL: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/eu_cancer-plan_en_0.pdf

20) Arends J, Strasser F, Gonella S, Solheim TS, Madeddu C, Ravasco P, et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. ESMO Open 2021; 6(3): 100092. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100092. [Zugriff: 19.06.2026]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8233663/pdf/main.pdf

21) Weimann A, Breitenstein S, Gabor S, Holland-Cunz S, Kemen M, Längle F, et al. S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Chirurgie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) e. V. in Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis Klinische Ernährung (AKE), der Gesellschaft für Klinische Ernährung der Schweiz (GESKES) und den Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) e. V., Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) e. V., Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH) e. V. Aktuel Ernährungsmed 2023;48(04):237-90. DOI: 10.1055/a-2104-9792. [Zugriff: 25.06.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/073-005l_S3_Klinische-Ernaehrung-in-der-Chirurgie_2023-09.pdf

22) Chakos K, Pezley L, Bryner A, Czyzewski O, Corral J, Marquina V, et al. Impact of Diet Modifications on Body Weight, Body Composition, Treatment Outcomes, and Quality of Life During Primary Treatment for Breast Cancer: A Systematic Review. Nutr Rev 2025;83(3):479-502. DOI: 10.1093/nutrit/nuae109. [Zugriff: 01.07.2026]. URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11819483/pdf/nuae109.pdf

23) Oppermann A, James S, Minotti MM, Schotz KM, Francis ME, Kleckner IR, et al. Dietary Counseling Interventions During Radiation Therapy: A Systematic Review of Feasibility, Safety, and Efficacy. Nutr Cancer 2025;77(1):26-50. DOI: 10.1080/01635581.2024.2406999. [Zugriff: 01.07.2026]. URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12616625/pdf/nihms-2120670.pdf

24) Ryding HG, Mitchell LJ, Rigby RR, Ball L, Hobby J, Williams LT. Effectiveness of dietetic care for cancer survivors in the primary care setting: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Cancer Surviv 2025;19(5):1694-725. DOI: 10.1007/s11764-024-01583-6. [Zugriff: 01.07.2026]. URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12460552/pdf/11764_2024_Article_1583.pdf

25) James S, Oppermann A, Schotz KM, Minotti MM, Rao GG, Kleckner IR, et al. Nutritional Counseling During Chemotherapy Treatment: A Systematic Review of Feasibility, Safety, and Efficacy. Curr Oncol 2024;32(1). DOI: 10.3390/curroncol32010003. [Zugriff: 01.07.2026]. URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11764068/pdf/curroncol-32-00003.pdf

26) Perez-Bilbao T, Alonso-Duenas M, Peinado AB, San Juan AF. Effects of Combined Interventions of Exercise and Diet or Exercise and Supplementation on Breast Cancer Patients: A Systematic Review. Nutrients 2023;15(4). DOI: 10.3390/nu15041013. [Zugriff: 01.07.2026]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9964362/pdf/nutrients-15-01013.pdf

27) Raji Lahiji M, Vafa S, de Souza RJ, Zarrati M, Sajadian A, Razmpoosh E, et al. Effect of Dietary-Based Lifestyle Modification Approaches on Anthropometric Indices and Dietary Intake Parameters in Women with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Adv Nutr 2022;13(5):1974-88. DOI: 10.1093/advances/nmac062. [Zugriff: 01.07.2026]. URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9526840/pdf/nmac062.pdf

28) Wang S, Yang T, Qiang W, Shen A, Zhao Z, Liu X. Benefits of Dietary Management in Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutr Cancer 2022a;74(5):1580-92. DOI: 10.1080/01635581.2021.1957129. [Zugriff: 01.07.2026]. URL: https://www.researchgate.net/profile/Aomei-Shen-2/publication/353539290_Benefits_of_Dietary_Management_in_Breast_Cancer_Patients_A_Systematic_Review_and_Meta-Analysis/links/63bcbc2ba03100368a6676c9/Benefits-of-Dietary-Management-in-Breast-Cancer-Patients-A-Systematic-Review-and-Meta-Analysis.pdf

29) Wang S, Yang T, Qiang W, Zhao Z, Shen A, Zhang F. Benefits of weight loss programs for breast cancer survivors: a systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials. Support Care Cancer 2022b;30(5):3745-60. DOI: 10.1007/s00520-021-06739-z.

[Zugriff: 01.07.2026]. URL: https://www.researchgate.net/publication/357808401_Benefits_of_weight_loss_programs_for_breast_cancer_survivors_a_systematic_reviews_and_meta-analysis_of_randomized_controlled_trials

30) Bruinsma TJ, Dyer AM, Rogers CJ, Schmitz KH, Sturgeon KM. Effects of Diet and Exercise-Induced Weight Loss on Biomarkers of Inflammation in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2021;30(6):1048-62. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1029. [Zugriff: 01.07.2026]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8172485/pdf/nihms-1685788.pdf

A.2 Stellungnahmen von Privatpersonen

A.2.1 Karsten, Maria Margarete

Stellungnahme zum Vorbericht
Berichtnr: V25-09
Titel: Leitliniensynopse für die Aktualisierung des DMP Brustkrebs

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum (Berichtsplan / Vorbericht)“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Prof. Dr. med. Maria Margarete Karsten
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte vor der Tabelle ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der Tabelle.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
85–98 V1.5 / Tabelle 42–51	<u>Anmerkung</u> Verankerung eines strukturierten, digital gestützten Monitoring-Moduls für die Nachsorge, das psychosoziale Belastung, Folgen der onkologischen Therapie (insbesondere klimakterisches Syndrom, Osteoporose, Kardiotoxizität, Lymphödem) sowie körperliche Aktivität longitudinal und alertbasiert erfasst <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Begründung: Der Vorbericht weist für den Versorgungsaspekt Nachsorge in 5 von 12 Leitlinien Empfehlungen aus, davon 2 mit diskrepanten Empfehlungen hohen Empfehlungsgrads (klimakterisches Syndrom/Hormontherapie, körperliche Aktivität und Ernährung). Eine rein anlassbezogene, papierbasierte Nachsorge wird der in den Leitlinien geforderten kontinuierlichen Begleitung nicht gerecht. Die im Innovationsfonds-Projekt PRO-B (52 zertifizierte Brustzentren) erprobte alertbasierte ePRO-Erhebung mit den Endpunkten Fatigue, körperliche Funktion und Gesamtüberleben (HR 0,71, p=0,043) hat gezeigt, dass ein digitales Monitoring frühzeitig Verschlechterungen erkennen und eine zielgerichtete Intervention ermöglichen kann. Der G-BA-Innovationsausschuss hat am 19.06.2026 die Überführung dieses Ansatzes in die Regelversorgung (ida-Plattform) empfohlen; ein strukturiertes Monitoring-Modul sollte daher als verbindliche DMP-Anforderung statt als optionale digitale Anwendung verankert werden.

V1.6 / Tabelle 52–53	Anmerkung Aufnahme einer substanzklassenübergreifenden, zukunftsoffenen Anforderung zum strukturierten Monitoring von Patientinnen unter ambulanter Tumortherapie (exemplarisch CDK4/6-Inhibitoren: Neutropenie-Kontrollen, Lebertoxizität, Pneumonitis-Symptomatik; kardiale Überwachung bei QT-Zeit-relevanten Substanzen) – gültig für alle aktuell zugelassenen und künftig auf den Markt kommenden Substanzen mit vergleichbarem systemischen Monitoring-Bedarf – sowie Verankerung eines individualisierten digitalen Behandlungspfades ab Diagnosestellung. Vorgeschlagene Änderung Begründung: Der Vorbericht identifiziert eine Diskrepanz mit hohem Empfehlungsgrad: Orale ambulante Tumortherapien – allen voran CDK4/6-Inhibitoren als mittlerweile leitliniengestützter Therapiestandard bei fortgeschrittenem, HR-positivem/HER2-negativem Mammakarzinom – sind bislang nicht in der DMP-A-RL abgebildet. Dies betrifft jedoch nicht nur bereits etablierte Substanzklassen: Der Markt oraler Tumortherapien beim Mammakarzinom wächst kontinuierlich (u. a. AKT-Inhibitoren, neuere PARP-Inhibitoren, Antikörper-Wirkstoff-Konjugate in oraler Formulierung), und jede dieser Substanzen bringt ein substanzspezifisches systemisches Monitoring-Profil mit. Eine DMP-A-RL, die einzelne Substanzen namentlich benennt, wäre daher zwangsläufig veraltet, bevor sie in Kraft tritt. Stattdessen sollte eine substanzklassenübergreifende, zukunftsoffene Anforderungsstruktur verankert werden, die das Monitoring-Prinzip festlegt und substanzspezifische Parameter über eine digital hinterlegte, aktualisierbare Parameterliste operationalisiert. Über die reine Therapieindikation hinaus ist dabei die strukturierte, engmaschige Verlaufskontrolle relevanter Nebenwirkungen (Neutropenie, Hepatotoxizität, Pneumonitis, ggf. QT-Zeit-Verlängerung je nach Substanz) versorgungsrelevant. Ein digitales Monitoring-Modul mit definierten Kontrollintervallen und Alert-Funktion bei auffälligen Laborwerten oder patientenberichteten Symptomen würde die Therapiesicherheit erhöhen und ließe sich technisch an die bereits etablierte ePRO-Infrastruktur aus PRO-B anbinden. Hinzu kommt die zunehmende Komplexität der Therapiealgorithmen beim metastasierten Mammakarzinom: Die Auswahl und sequenzielle Planung oraler ambulanter Tumortherapien – CDK4/6-Inhibitoren, mTOR- und PI3K-Inhibitoren, PARP-Inhibitoren, endokrine Kombinationstherapien sowie laufend neu zugelassener Substanzen – stellt sowohl das multiprofessionelle Behandlungsteam als auch die Patientinnen vor erhebliche kognitive und organisatorische Herausforderungen. Dosisanpassungen, substanzspezifische Kontrollintervalle und individuelle Kontraindikationen lassen sich im Rahmen eines papierbasierten DMP nicht mehr adäquat abbilden. Dabei beginnt diese Komplexität nicht erst in der metastasierten Situation: Bereits ab

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
	Diagnosestellung erfordert das DMP Brustkrebs Entscheidungen von erheblicher Tragweite – Wahl des operativen Verfahrens, neoadjuvante vs. adjuvante Therapiesequenz, Auswahl der endokrinen Langzeittherapie, Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren in der adjuvanten Situation – die für Patientinnen und Behandlungsteam gleichermaßen eine strukturierte digitale Unterstützung erfordern. Dies unterstreicht die Notwendigkeit eines individualisierten digitalen Behandlungspfades ab Diagnosestellung, der Therapieentscheidungen, Kontrollintervalle und Eskalationsalgorithmen patientinnenspezifisch hinterlegt, für alle Beteiligten im Behandlungsteam transparent zugänglich ist und mit dem Fortschreiten der Erkrankung dynamisch aktualisiert werden kann.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
103-106 V1.9 / Tabelle 55–56	<u>Anmerkung</u> Ergänzung einer digitalen Schnittstellenanforderung zwischen zertifiziertem Brustkrebszentrum, koordinierender Praxis und Krankenkasse zur strukturierten, sektorenübergreifenden Übermittlung von Monitoring- und Verlaufsdaten (inkl. ePRO-Daten und Kontrollwerte unter oraler ambulanter Tumortherapie). <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Begründung: Die im Vorbericht dargestellten Diskrepanzen zur „Kooperation der Versorgungssektoren“ (allgemeine Aspekte) bleiben inhaltlich unkonkret. Aus klinischer Erfahrung im zertifizierten Brustzentrum stellt der medienbruchbehaftete inter- sowie intrasektorale Datenaustausch eine zentrale Hürde für ein engmaschiges, sektorenübergreifendes Monitoring dar – auch bei der laufenden Überwachung unter (insbesondere (postneo-)adjuvanter Tumortherapie, die häufig in der niedergelassenen Onkologie/Gynäkologie erfolgt bzw. fortgesetzt wird, während Erstdiagnostik und -therapie im Zentrum stattfinden. Ein verpflichtender interoperabler Datenaustausch (z. B. über bestehende Tumordokumentationssysteme) stellt die Grundlage für eine ressourcenschonende interdisziplinäre intra- und intersektorale Versorgung entsprechend der Empfehlungen aktueller Leitlinien (DKG 2025) und ermöglicht ein lückenloses Monitoring. Als technische Grundlage sollte dabei die Telematikinfrastruktur (TI) geprüft werden: Über die bereits verpflichtend eingeführten TI-Komponenten (KIM-Dienst für sichere ärztliche Kommunikation, elektronische Patientenakte/ePA) könnten DMP-relevante Monitoring- und Verlaufsdaten strukturiert und DSGVO-konform zwischen Brustzentrum, koordinierender Praxis und Krankenkasse übermittelt werden, ohne zusätzliche proprietäre Schnittstellen aufzubauen. Um dies für den Bereich Mammakarzinom interoperabel zu gestalten wurde von der Arbeitsgruppe der Antragstellerin bereits ein FHIR basierter Datensatz entwickelt der sich aktuell in der Konsentierung bei den verschiedenen Fachgesellschaften bzw. der Medizininformatikinitaitive / HL7 Deutschland befindet und mit dem Kerndatensatz Onkologie der IPS und den EHDS Anforderungen abgestimmt ist. .

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
123 V4 / V4.2	Anmerkung Bereitstellung digitaler, multimedialer Patientinneninformationen und -schulungen zum Selbstmanagement und zur Symptomerkennung während der Nachsorge bzw. unter oraler ambulanter Tumortherapie (wie CDK4/6-Inhibitoren), mit Option zur Erfolgskontrolle (z. B. Wissens-Check, Adhärenzerfassung). Vorgeschlagene Änderung Begründung: Der Vorbericht weist für den Versorgungsaspekt „Schulungen“ keine Leitlinienempfehlungen aus (0 Leitlinien mit Empfehlungen, vgl. Tabelle 1). Dies erscheint angesichts der Komplexität der Selbstüberwachung unter neuen Therapieoptionen (z. B. Symptomerkennung bei substanzspezifischen Nebenwirkungen oraler Tumortherapien wie CDK4/6-induzierter Neutropenie oder Pneumonitis oder unter und nach Therapie mit Checkpointinhibitoren) sowie der vom Innovationsausschuss für 2026 explizit ausgeschriebenen Förderpriorität „Patientenschulungen für Disease-Management-Programme“ als planerische Lücke. Eine digitale, modulare Schulungsinfrastruktur, eng verzahnt mit dem Monitoring-Modul, würde Patientinnen befähigen, ihre Health Literacy zu verbessern, dadurch relevante Symptome frühzeitig und auch eigenständig zu erkennen und über die ePRO-Schnittstelle zu melden.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
123-124 V.Z / Tabelle 66–67	<u>Anmerkung</u> Explizite Verzahnung des im Vorbericht neu eingeführten Versorgungsaspekts „Digitale medizinische Anwendungen“ (E-Health) mit allen Versorgungsaspekten des DMP – von der Primärtherapie (V1.1–V1.4) über Nachsorge (V1.5) bis zur Therapie fortgeschrittener Erkrankungen (V1.6) – sowie Verankerung eines individualisierten digitalen Behandlungspfades ab Diagnosestellung als verpflichtendes Strukturmerkmal des DMP Brustkrebs, der mit zunehmender Therapiekomplexität dynamisch erweiterbar ist. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Begründung: Im Vorbericht wird „E-Health“ als eigenständiger, von GoR/LoE unabhängiger Versorgungsaspekt geführt, was den Modernisierungsbedarf zutreffend signalisiert, jedoch ohne inhaltliche Verknüpfung zu den o. g. Monitoring-relevanten Aspekten. Aus Sicht der Antragstellerin sollte die digitale Komponente nicht als additiver Programmpunkt, sondern als technische Grundlage eines individualisierten Behandlungspfades verstanden werden: Die Komplexität moderner Brustkrebstherapien beginnt nicht erst in der palliativen Situation, sondern bereits ab Diagnosestellung: Operative Entscheidungen, neoadjuvante Therapiesequenzen, molekularpathologische Befundinterpretation und die Wahl adjuvanter Systemtherapien erfordern von Anfang an eine strukturierte digitale Begleitung. Im weiteren Krankheitsverlauf – insbesondere bei der sequenziellen Planung und Überwachung oraler ambulanter Tumortherapien wie CDK4/6-Inhibitoren, PARP-Inhibitoren und laufend neu zugelassener Substanzen mit substanzspezifischem Monitoring-Bedarf – überschreitet diese Komplexität die Abbildungskapazität eines standardisierten, papierbasierten DMP bei weitem. Sowohl für das multiprofessionelle Behandlungsteam (Brustkrebszentrum, niedergelassene Onkologie/Gynäkologie, Hausarzt) als auch für die Patientinnen selbst entsteht eine erhebliche Informations- und Koordinationslast, die durch einen individualisierten digitalen Behandlungspfad strukturierbar wäre: Therapiephasen, substanzspezifische Kontrollintervalle, Eskalationsalgorithmen und PRO-Monitoring wären patientinnenspezifisch hinterlegt, für alle Beteiligten transparent zugänglich und über die TI/ePA sektorenübergreifend nutzbar. Die bereits in 52 zertifizierten Brustzentren erprobte und teilweise bereits etablierte ePRO-Infrastruktur (PRO-B/ida https://www.ida-charite.de/) steht hierfür als unmittelbar nutzbares Modell zur Verfügung.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.