

Verbesserung im Therapiemanagement und der Lebensqualität

Nachsorge beim Mammakarzinom – alter Hut oder neuer Hit?

Brustkrebs ist in Ländern der industrialisierten Welt die häufigste Krebserkrankung der Frau. In der Schweiz erkranken jährlich ca. 5500 Frauen und 40 Männer an einem Mammakarzinom. Es gibt ca. 1300 Frauen und 10 Männer, die pro Jahr durch Brustkrebs sterben (1). Bei Diagnosestellung ist etwa jede vierte Frau jünger als 55 Jahre und jede zehnte sogar jünger als 45. Rund 75% aller Mammakarzinome werden heute durch eine moderne multimodale Therapie geheilt. Allerdings ist auch heute noch mit Spättoxizitäten zu rechnen.

+ Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes dans les pays industrialisés. En Suisse chaque année, environ 5500 femmes et 40 hommes sont touchés par un cancer du sein. Environ 1300 femmes et 10 hommes meurent d'un cancer du sein chaque année (1). Au moment du diagnostic environ une femme sur quatre est âgée de moins de 55 ans et une sur dix, même moins de 45. Aujourd'hui, environ 75% de tous les cancers du sein sont guéris par une thérapie multimodale moderne. Cependant, il faut toujours s'attendre à des considérables toxicités aiguës et tardives.

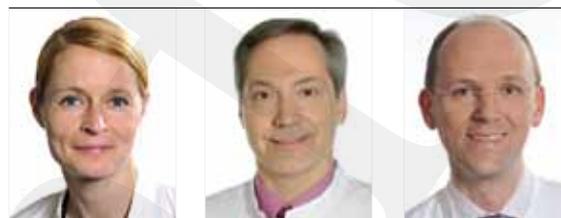
Die Nachsorge nach potentiell kurativer Behandlung des Mammakarzinoms verfolgt fünf wesentliche Ziele:

- Entdeckung von Rezidiven bzw. Metastasen
- Entdeckung eines Zweitkarzinoms
- Entdeckung und Behandlung von Komplikationen der Therapie, z.B. Spättoxizität durch Chemotherapie und Radiotherapie
- Lebensqualität wie vor der Diagnose bestmöglich herzustellen
- Ärztliche Betreuung und Führung der Patientin

Die optimale Nachsorge beim Mammakarzinom

Die Nachsorge zielt auf die frühzeitige Entdeckung eines ipsilateralen Rezidivs (<10% nach brusterhaltender Therapie und <4% nach Mastektomie (2,3), da das intramammäre wie auch das lokoregionale Rezidiv eine kurative Therapiechance hat (4). Auch das sehr seltene axilläre Rezidiv (<1%) und das kontralaterale Mammakarzinom sollten frühzeitig erkannt werden. Risiken für ein Rezidiv haben insbesondere Mutationsträgerinnen (BRCA1/2), Patientinnen mit Exzision des Mammakarzinoms mit R1-Resektion, solche mit aggressiver Tumorbiologie oder auch Patientinnen, welche nodal positiv sind (5–7),

Auch junge Patientinnen haben ein erhöhtes Risiko für ein Lokalrezidiv (8–10). Es gibt verschiedene Leitlinien für die Nachsorge, welche meist als landesspezifischer ökonomischer Kompromiss mit oft unzureichendem Evidenzlevel zu verstehen sind.



Dr. med.
Fabienne Schwab
Basel

Dr. med.
Markus Gross
Basel

Dr. med.
Marcus Vetter
Basel

In den meisten Leitlinien (ESMO, DKG, NCCN, ASCO, AGO) wird eine jährliche Mammographie-Kontrolle beidseits empfohlen, wobei frühestens sechs Monate nach Radiotherapie die erste Mammographie (MG) durchgeführt werden sollte. Eine zusätzliche jährliche Sonographie-Kontrolle beidseits wird in der AGO und DKG (S3 Leitlinie) empfohlen. MRI zur Nachsorge kann bei jungen Patientinnen unter 40 Jahren mit dichtem Drüsenkörper nach Implantatrekonstruktion oder bei Patientinnen mit genetischer oder familiärer Disposition erwogen werden. Eine jährliche gynäkologische Untersuchung ist ebenfalls empfehlenswert, um einerseits nach den Nebenwirkungen einer antihormonellen Therapie zu fragen und um eine vaginale Untersuchung zu machen. Der Pap-Abstrich kann bei unauffälligen Krebsabstrichen auch zwei bis dreijährlich gemacht werden (siehe spezielle Leitlinien) und muss nicht bei jeder jährlichen Kontrolle gemacht werden. Vor allem bei Frauen unter Tamoxifen mit erhaltenem Uterus sollte bei unklarer vaginaler Blutung oder bei postmenopausaler Blutung eine Hysteroskopie und Curettage indiziert werden, da ein 1.5 bis 7-fach erhöhtes Risiko für ein Endometriumkarzinom besteht (11). Bei jungen Frauen unter Tamoxifen (TAM) können zudem Ovarialzysten auftreten, auch ohne Zyklusblutungen. Der früher oftmals empfohlene transvaginale Ultraschall ohne Blutungsstörung oder anderer Symptomatik sollte wegen der niedrigen Spezifität nicht mehr durchgeführt werden (12). Die klinische Nachsorge, inklusive Anamnese, sollte in den ersten zwei Jahren vierteljährlich und im 3. bis 5. Jahr halbjährlich erfolgen. Da insbesondere bei rezeptorpositiven Mammakarzinomen ein Spätrezidiv auch erst mehr als fünf Jahre nach der Erstdiagnose auftreten kann, ist es empfehlenswert, eine jährliche Nachsorge mit MG und Mammasonographie sowie eine gynäkologische Kontrolle bis mindestens 10 Jahre, besser lebenslang nach Erstdiagnose zu machen (13). Eine intensiviertere apparative und labortechnische Diagnostik mit Röntgen-Thorax, Knochenzintigrafie, CT, PET oder MRT sowie Blutbildbestimmung, Serum-Biochemie oder Tumormarkerbestimmung ist nur bei klinischer Symptomatik indiziert, sofern bei initialem Staging keine Auffälligkeiten beschrieben wurden (Empfehlung aller Guidelines).

Wiederherstellung der Lebensqualität

Bei der Nachsorge gilt es, nicht nur frühzeitig ein Rezidiv zu entdecken, sondern auch die Lebensqualität zu erhalten oder zu verbessern. Aus diesem Grund muss der Arzt/Ärztin individuell auf die Patientin in der Nachsorge eingehen. Es ist wichtig, in der Nachsorge nicht nur die allgemeine Systemanamnese zu erfassen, sondern auch auf spezielle Themen einzugehen wie z. B. die Sexualität. Oft spricht die Patientin nicht von selbst darüber. Da eine antihormonelle Therapie vaginale Trockenheit mit konsekutiver Dyspareunie als Nebenwirkung haben kann, ist es wichtig, die Patientinnen direkt darauf anzusprechen. Oft reicht es, der Frau eine lokale vaginale Therapie und ein Gleitmittel, möglichst auf Silikon- oder Hyaluronbasis, zu empfehlen. Eine lokale Therapie mit Hormonpräparaten ist mit grosser Vorsicht zu indizieren. Eine gynäkologische Mitbetreuung ist gerade im Hinblick auf Lebensqualität, Nebenwirkungsmanagement einer endokrinen Therapie, Kinderwunsch und auch Antikonzeptionsberatung bei jungen Patientinnen obligat. Eine Depression tritt bei Patientinnen mit Brustkrebserkrankung häufig auf, bei jungen Patientinnen sogar in bis zu 50% und zeigt sich auch oft erst verzögert (14,15). Eine Zusammenarbeit mit Spezialisten der Psycho-Onkologie und auch mit der Sexualtherapie sollte der Patientin als Hilfestellung im Bedarfsfall angeboten werden können. Bei Patientinnen unter einem Aromatasehemmer (AI) ist eine regelmässige Knochendichtemessung zu empfehlen, die sie ohne erwiesene Osteoporose oder Fraktur jedoch selbst bezahlen muss (siehe auch Abschnitt endokrine Therapie). Vor allem bei prämenopausalen Patientinnen kann das klimakterische Syndrom eine weitere Nebenwirkung der antihormonellen Therapie sein (Tab. 1). Das Empfinden dieser Symptome ist sehr subjektiv und sollte in jedem Fall erfragt und ggf. entsprechende Massnahmen eingeleitet werden. Eine systemische Hormonersatztherapie nach Brustkrebs ist mit einem deutlich erhöhten Rezidiv-Risiko verbunden (16). Ob eine intermittierende vaginale lokale Östrogen-Applikation tatsächlich einen Einfluss auf das Rezidiv-Risiko hat, ist nicht geklärt. Insbesondere bei rezeptorpositiven Mammakarzinomen sollte diese aber sehr zurückhaltend eingesetzt werden.

Patientinnen nach Ablatio sollten über die Möglichkeit eines sekundären Brustaufbaus informiert werden und bei Interesse weiter an einen plastischen Chirurgen überwiesen werden. Bei der Nachsorge ist es ebenfalls sehr wichtig, über die Angst vor einem Rezidiv zu sprechen und Strategien vorzuschlagen, wie diese Angst überwunden werden könnte.

Zur regelmässigen körperlichen Aktivität und Gewichtsabnahme bei einem BMI >25 sollte die Patientin motiviert werden, da dadurch das Risiko für ein Rezidiv und Fernmetastasierung um 30–40% (17) gesenkt werden kann sowie zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität, weniger Fatigue und einer verbesserten körperlichen Fitness führt (18,19).

Spättoxizität bei Brustkrebspatientinnen

Durch die moderne multimodale Tumorthherapie einschliesslich Chirurgie, systemischer Therapie und Radiotherapie kam es in den letzten Jahrzehnten zu einer deutlichen Prognoseverbesserung bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Das Thema der Spättoxizitäten gewinnt aufgrund einer immer grösser werdenden Gruppe an Überlebenden mehr und mehr an Bedeutung. Grundsätzlich lassen sich die Spät- und Langzeittoxizitäten den vier Behandlungsgruppen (Chirurgie, Radiotherapie, endokrine Therapie und Chemotherapie) zuordnen.

TAB. 1 Klimakterisches Syndrom	
Vegetative Symptome	Hitzewallung, Schwindel, Schweissausbrüche, Kopfschmerzen, Tachykardien
Psychische Symptome	Schlaflosigkeit, Depression, Verlassenheitsängste, neurotisches Verhalten, Nervosität, Reizbarkeit, Antriebsarmut, Konzentrationsschwäche
Organische Symptome	Organinvolution, Stoffwechseleränderungen

Chirurgie

Das Sentinel-Lymphknoten-Verfahren erspart heute einer grossen Patientengruppe die gefürchtete Spättoxizität des Lymphödems, da auf eine Axilladisektion bei negativem Sentinellymphknoten verzichtet werden kann. Das sekundäre Lymphödem des Armes tritt vor allem nach axillärer Disektion mit einer Inzidenz von 23-28% auf, und das Ausmass korreliert mit der Anzahl der entfernten Lymphknoten (20). Neuere Daten der Z0011 Studie zeigen, dass auch bei befallenem Sentinellymphknoten in bestimmten Situationen (Low-Risk Patientinnen mit pT1/pT2 Tumoren) auf die Axilladisektion verzichtet werden kann und das krankheitsfreie Überleben mit der Axilladisektion vergleichbar ist (21), vorausgesetzt, dass eine Nachbestrahlung der Brust erfolgt.

Eine weitere Komplikation bei Mastektomie ist das Phantomsyndrom (ähnlich dem Amputationssyndrom), welches bei 10-66% in unterschiedlicher Intensität auftritt (22). Ebenfalls Schmerzen im Operationsgebiet oder Narbenschmerzen oder Sensitivitätsverlust im Oberarm medial kann eine postoperative Komplikation darstellen.

Radiotherapie

Allgemein wird die Bestrahlung von Brust oder Brustwand gut getragen. Dosislimitierend sind die sogenannten Späteffekte. Diese treten später als 90 Tage auf und bilden sich zumeist nur unvollständig zurück. Durch die Verwendung der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung und moderner Bestrahlungsgeräte kann ihr Auftreten minimiert werden. Die wichtigsten Späteffekte sind kardiale Toxizität, Pneumonitis und Fibrose, Lymphödem, Nerven- bzw. Armplexusschäden und kosmetische Probleme. Eine radiogene kardiale Toxizität wird nur noch extrem selten beobachtet, da die modernen Bestrahlungstechniken eine effektive Schonung erlauben. In der MA-20-Studie lag die kardiale Toxizität auch mit Bestrahlung des Lymphabflusses unter 1% (23). Eine retrospektive Analyse von über 16000 Patientinnen, therapiert zwischen 1986 und 1993, zeigte auch nach 15 Jahren keinerlei Unterschiede bezüglich kardialer Morbidität zwischen links- und rechtsseitigem Sitz der operierten und bestrahlten Mammakarzinome (24). Die Häufigkeit einer radiogenen Entzündung der bestrahlten Lunge (Pneumonitis) liegt, eine moderne 3-D-Planung vorausgesetzt, nach Bestrahlung der Brust oder der Brustwand, auch mit zusätzlicher Bestrahlung des Lymphabflusses, bei deutlich unter 2% (25). Als Folge einer Pneumonitis kann sich eine lokalisierte Fibrose entwickeln, die aufgrund ihres geringen Volumenanteils üblicherweise keine Beschwerden bereitet (25).

Die alleinige axilläre Bestrahlung führt zu einem Lymphödemrisiko von ebenfalls etwa 3–5%. Es wird jedoch durch die Kombination von axillärer Disektion und Bestrahlung, insbesondere bei Tumorbefall der Lymphknoten, auf knapp 10 bis über 20% gesteigert (23,26,27)

Schwierigkeiten mit der Benutzung des Arms auf der erkrankten Seite sind ebenfalls nach Axilladisektion und Radiotherapie häufiger. Eine Armplexuslähmung als Therapiefolge wird heutzutage praktisch nicht mehr beobachtet. Die kosmetischen Ergebnisse nach adjuvanter Bestrahlung sind in der Regel gut. Abhängig von der Tumorgrosse befinden 41% (pT1) bzw. 30% der Patientinnen die Kosmetik als sehr gut und 43% bzw. 44% als gut (28). Mittlerweile liegen auch Langzeitdaten zur hypofraktionierten Bestrahlung, d.h. mit weniger, dafür höheren Einzeldosen, vor. Der Vergleich von Einzeldosen bis 6,5 Gy pro Fraktion gegenüber 1,8–2,0 Gy zeigte keine Unterschiede in lokaler Kontrolle und Überleben. Einzeldosen über 3,5 Gy gingen mit etwas schlechterem kosmetischen Ergebnis einher (29). Das verbreitete Schema mit 15x2.66 Gy (nach START-B) hat sich auch in der Langzeitnachsorge als sicher und gut verträglich erwiesen (30). Zur Tumornachsorge gehört auch die Erfassung von Zweitkarzinomen. Diese können sowohl (strahlen)therapiebedingt als auch -unabhängig auftreten. Das genaue Risiko ist nicht gut bekannt, da die meisten Daten aus Kohortenstudien und Krebsregistern stammen. So ist möglich, dass Patienten mit Radiotherapie nicht nur wegen der Strahlenexposition, sondern auch wegen anderer Faktoren ein erhöhtes Risiko für Sekundärmalignome haben. Eine grosse prospektive Studie zeigte an über 10 000 Brustkrebspatientinnen ein um ca. 30% gegenüber einem Normalkollektiv erhöhtes Risiko, nach erfolgreichem Brustkrebs einen Zweittumor zu entwickeln. Am häufigsten waren Nieren-, Endometrium-, kolorektale Tumoren, Melanome und Lymphome. Hauptsächliche Risikofaktoren waren Alter beim Erstkarzinom, Nikotinabusus und BMI. Für Tumoren, die als Folge der Nachbestrahlung entstanden sein könnten (Ösophagus-, Magen-, Lungen- und Schilddrüsentumoren), war das Risiko bei 33% und war nur geringfügig höher (31). Somit scheint nur jedes 10. bis 20. Zweitkarzinom durch die Strahlentherapie induziert (32) was z.B. in der Lunge einer Rate von nicht über 1% nach 20 Jahren entsprechen dürfte (33).

Endokrine Therapie

Bei rund 75% der Patientinnen mit Mammakarzinom sind Hormonrezeptoren exprimiert, und die Patientinnen erhalten in den meisten Fällen eine endokrine Therapie mit TAM oder einem AI.

Endokrine Therapie und kardiovaskuläre Ereignisse

In der Gruppe der Patientinnen, die mit einem AI behandelt werden, ist eine Steigerung des kardiovaskulären Risikos beobachtet worden. Einer Meta-Analyse zufolge kam es zu einer Risikosteigerung von rund 30% gegenüber TAM (34). Insgesamt scheint das Gesamtrisiko für diese Komplikationen aber eher selten zu sein. In der täglichen Praxis kann die Behandlung bei kardial kompensierten Patientinnen mit einer Indikation für einen AI empfohlen werden.

Endokrine Therapie und Knochengesundheit

Bezüglich der Knochengesundheit und der Behandlung mit AI bleibt festzuhalten, dass Patientinnen je nach Ausgangswert alle 2–3 Jahre mittels Osteodensitometrie untersucht werden sollten. Eine Substitution mit Calcium und Vitamin D sowie körperliche Aktivität sollte allen Frauen mit einem AI und/oder einem GnRH-Analogon zur Osteoporose-Prophylaxe empfohlen werden. Der Mineralgehalt des Knochens geht durch eine AI Therapie um rund 2% pro Jahr zurück, in Kombination mit einer GnRH Therapie sogar um 7% (35). Unter der Therapie mit AI sind 5–10% Frakturen diagnostiziert worden (36). Patientinnen sollten frühzeitig mit Denosumab oder einem Bisphosphonat behandelt werden. Die

Anwendung von Bisphosphonaten scheint zusätzlich noch einen prognostischen Vorteil allerdings ausschliesslich bei postmenopausalen Patientinnen zu haben (37). Die Daten der ABCSG-18 Studie zeigten, dass auch Denosumab 2x/Jahr mit 60 mg s.c. appliziert eine signifikante Risikoreduktion für Frakturen und Knochendichteaufbau bewirkte. Zudem wurde mittlerweile auch ein eindeutiger Prognosevorteil gezeigt (38).

Das Risiko, ein Uteruskarzinom unter der endokrinen Therapie zu entwickeln, ist durch die Einnahme von TAM erhöht. Neuere SEER Daten mit ca. 290 000 Patienten zeigten eine Rate von 0.7% unter Brustkrebsüberlebenden auf (39).

Chemotherapie

Die Behandlung mit Chemotherapie hat die Prognose vor allem bei nodal positiven Patientinnen erheblich verbessert. Die wichtigsten Spättoxizitäten umfassen die Kardiotoxizität, Neurotoxizität (Polyneuropathie), Zweitmalignomrisiko (insbesondere hämatologische Tumorerkrankungen) und die Gonadotoxizität bei prämenopausalen Frauen mit allen Folgen wie Infertilität und vorzeitiger Menopause.

Chemotherapie und Kardiotoxizität

Bei der Kardiotoxizität spielen die Anthracycline und das Trastuzumab eine wichtige Rolle. Aber auch andere Chemotherapeutika sind für Kardiotoxizität in geringerer Masse verantwortlich, z. B. Taxane und Alkylantien wie Cyclophosphamid. Bei den Anthracyclinen sollte zwischen einer akuten und späten Toxizität unterschieden werden. Die akute Toxizität kommt deutlich seltener vor und manifestiert sich meist mit Rhythmusstörungen. Die späte Toxizität manifestiert sich meist in einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion (LVEF) mit daraus resultierender Herzinsuffizienz. Es gibt bestimmte Risikogruppen, die für die Entwicklung der Kardiotoxizität prädestinieren. Eine Studie aus dem Jahr 2012 mit über 12 000 Patientinnen fand folgende Risikogruppen: Patientinnen über 75 Jahre und Patientinnen, die eine kombinierte Behandlung von Anthracyclinen und Trastuzumab erhielten (40). Die Spättoxizität kann auch noch Jahrzehnte nach der Applikation auftreten. Dabei ist die Behandlung mit Epirubicin mit einer geringeren Kardiotoxizität verbunden als die Behandlung mit Doxorubicin (0,3–3% vs. 3–26%) (42). Es gibt definierte Behandlungsguidelines für den Fall einer Kardiopathie. Sollte es zu einem Abfall der LVEF > 10%-Punkte kommen, wäre eine Therapiepause und eine Herzinsuffizienztherapie zu empfehlen (43). Alle Patientinnen, die eine kardiotoxische Medikation erhalten, sollten sorgfältig monitorisiert werden, insbesondere ist auf klinische Zeichen wie Rhythmusstörung und Herzinsuffizienzzeichen zu achten.

Chemotherapie und Zweitmalignome

Vor allem hämatologische Neoplasien stehen im kausalen Zusammenhang mit der Chemotherapie. Eine neuere Arbeit aus den USA zeigte, dass sich bei rund 20 000 Brustkrebsüberlebenden 50 hämatogene Neoplasien fanden (44). Die meisten Patientinnen hatten eine myeloide Neoplasie. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Brustkrebsbehandlung war mit 59,1 Jahren signifikant höher als bei den Patientinnen die keine hämatologische Neoplasie entwickelten. Die Raten waren insgesamt gering und betragen für 1000 Patientinnenjahre 0.16 für nur Operierte, 0.43 mit zusätzlicher Bestrahlung, 0.46 mit zusätzlicher Chemotherapie und 0.54 für alle drei Modalitäten.

Die bekannten verantwortlichen Medikamente sind vor allem das Cyclophosphamid und die Anthracycline. Die Gefahr einer sekundären malignen Neoplasie steigt mit der Dosis. Für kumulative Cyclophosphamid und Epirubicin Dosen unter 6.3 mg/m² bzw. unter 720 mg/m² bleibt das Risiko mit 0,37% nach 8 Jahren allerdings relativ klein (45).

Dr. med. Fabienne Schwab ¹

Dr. med. Markus Gross ³

Dr. med. Marcus Vetter ²

¹ Klinik für Gynäkologie, Gynäkologische Onkologie und Geburtshilfe

² Klinik für medizinische Onkologie

³ Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Universitätsspital Basel

Spitalstrasse 21, 4031 Basel

fabienne.schwab@usb.ch

+ **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau mit steigender Inzidenz, aber deutlich verbesserter Heilungsrate
- ◆ Verbesserung der Heilungsrate durch die neuen verbesserten multimodalen Therapiemöglichkeiten
- ◆ Eine optimale Betreuung der Patientin in allen Bereichen zur Verbesserung der Lebensqualität ist Aufgabe des Therapeuten
- ◆ Die optimale Nachsorge beinhaltet nicht nur die Suche nach Rezidiven und Zweitumoren, sondern auch die Suche und Behandlung von Spättoxizitäten
- ◆ Die Nachsorge kann für die Patientin eine Begleitung und Hilfe in vielerlei Hinsicht sein, wenn sie an die Patientin individuell angepasst wird

Messages à retenir

- ◆ Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme avec une incidence croissante, mais un taux de guérison sensiblement amélioré
- ◆ Amélioration des taux de guérison par les nouvelles options de traitement multimodales améliorées
- ◆ Une prise en charge optimale de la patiente dans tous les domaines pour améliorer la qualité de vie est la tâche du thérapeute
- ◆ Le meilleur suivi comprend non seulement la recherche de récurrence de la tumeur, mais aussi la recherche et le traitement de la toxicité tardive
- ◆ Le suivi peut présenter une aide aux patientes à bien de différents égards quand il est personnalisé pour chaque patiente

Literatur:

1. Nicer Stand 2012
2. Aalders KC et al. Contemporary locoregional recurrence rates in young patients with early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:2107-2114
3. Bartelink H et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:47-56
4. Aebi S et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15:156-63
5. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014;383:2127-2135
6. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378:1707-1716
7. Metzger-Filho O et al. Patterns of Recurrence and outcome according to breast cancer subtypes in lymph node-negative disease: results from international breast cancer study group trials VIII and IX. *J Clin Oncol* 2013;31:3083-90
8. Cossetti et al. Comparison of breast cancer recurrence and outcome patterns between patients treated from 1986 to 1992 and from 2004 to 2008. *J Clin Oncol* 2015;33:75-83
9. Anders et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 2008;26:3324-30
10. Kurtz JM et al. Why are local recurrences after breast-conserving therapy more frequent in younger patients? *J Clin Oncol* 1990;8:591-8
11. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 2004;94:256-266
12. Gerber B et al. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound. *J Clin Oncol* 2000;18:3464-70
13. Saphner T et al. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996;4:2738-46
14. Pagani O et al. Adjuvant exemestan with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014;371:107-18
15. Francis PA et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl. Med* 2015;372:426-46
16. Bundred NJ et al. Tibolone increases bone mineral density but also relapse in breast cancer survivors: LIBERATE trial bone substudy. *Breast Cancer Res* 2012;14:R31
17. Ballard-Barbash R et al. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: A systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:815-40
18. Ewertz et al. Effect of obesity on prognosis after early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:25-31
19. Voskuil et al. Maintenance of physical activity and body weight in relation to subsequent quality of life in postmenopausal breast cancer patients. *Ann Oncol* 2010;21:2094-101
20. Donker M et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicenter open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1303-10
21. Giuliano AE et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569-75
22. Björkman et al. Phantom Breast and other Syndromes after Mastectomy: eight breast cancer patients describe their experience over time: a 2-year follow-up study. *The Journal of Pain* 2008;9:1018-1025
23. Whelan TJ et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:307-316
24. Patt DA et al. Cardiac morbidity of adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7475-82
25. Budach W et al. Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer - a metaanalysis of randomized trials- an update. *Radiation Oncology* 2015; 10:258-264
26. Minor GI et al. The relationship of radiation pneumonitis to treated lung volume in breast conservation therapy. *Breast J* 2006;12(1):48-52
27. Kwan W et al. Chronic arm morbidity after curative breast cancer treatment: prevalence and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2002;20(20):4242-8
28. Zhou Z-R et al. Systematic review and meta-analysis comparing hypofractionated with conventional fraction radiotherapy in treatment of early breast cancer. *Surg Oncol* 2015;24:200-211
29. Haviland JS et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1086-1094
30. Recht A et al.; American Society of Clinical Oncology. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1539-69
31. Ricceri F et al. Risk of second primary malignancies in women with breast cancer: Results from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2015;137:940-948
32. Berrington de Gonzalez A et al. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. *Br J Cancer* 2010;102:220-226
33. Deutsch M et al. The Incidence of Lung Carcinoma after Surgery for Breast Carcinoma with and without Postoperative Radiotherapy. Results of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Clinical Trials B-04 and B-06. *Cancer* 2003;98(7):1362-1368
34. Taylor ME et al. Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(4):753-64
35. Cuppone F et al. Do adjuvant aromatase inhibitors increase the cardiovascular risk in postmenopausal women with early breast cancer? Meta-analysis of randomized trials. *Cancer* 2008;112:260-7

36. Guise TA et al. Bone loss and fracture risk associated with cancer therapy. *Oncologist*. 2006;11:1121-31
37. BIG 1-98 Collaborative Group. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009;361:766-76
38. Gnant M et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Aug 1;386(9992):433-43
39. Coleman R et al. AZURE investigators. Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:997-1006
40. Liu J et al. Elevated risks of subsequent endometrial cancer development among breast cancer survivors with different hormone receptor status: a SEER analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015;150:439-45
41. Bowles EJ et al. Pharmacovigilance Study Team. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012 Sep 5;104:1293-305
42. Yeh ET et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231-47
43. Todaro MC et al. Cardiooncology: State of the heart. *Int J Cardiol* 2013;168:680-7
44. Wolff AC et al. Risk of marrow neoplasms after adjuvant breast cancer therapy: the national comprehensive cancer network experience. *J Clin Oncol* 2015;33:340-8
45. Praga C et al. Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in trials of adjuvant epirubicin for early breast cancer: correlation with doses of epirubicin and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2005;23:4179-91