

IQWiG-Berichte - Jahr: 2008 Nr. 37

**Systematische  
Leitlinienrecherche und  
-bewertung sowie Extraktion  
neuer und relevanter  
Empfehlungen für das DMP  
Brustkrebs**

**Abschlussbericht**

Auftrag V06-05  
Version 1.0  
Stand: 29.09.2008

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

19.12.2006

**Interne Auftragsnummer:**

V06-05

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

Tel: 0221 / 35685-0

Fax: 0221 / 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

**ISSN: 1864-2500**

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang F dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

#### Externe Sachverständige:

##### 1. An der Berichterstellung unmittelbar beteiligt:

- Dr. Monika Nothacker, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Berlin
- Liat Fishman, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Berlin
- Silke Astroth, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Berlin
- Thomas Langer, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Berlin
- Dr. Susanne Weinbrenner, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Berlin

##### 2. Externes Review des Vorberichts:

- Dr. Martina Dombrowski, Evangelisches Waldkrankenhaus Spandau, Berlin

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Der vorliegende Bericht soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs. Abschlussbericht V06-05. Köln: IQWiG; 2008.

## **Kurzfassung**

### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) im Gesundheitswesen beauftragt, eine Recherche nach aktuellen Leitlinien zum Thema Brustkrebs durchzuführen. Die hierbei aus evidenzbasierten Leitlinien extrahierten Kernempfehlungen sollen als Basis für die gesetzlich festgelegte, regelmäßige Aktualisierung des Disease-Management-Programms Brustkrebs dienen.

### **Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, durch eine systematische Recherche nach evidenzbasierten Leitlinien und eine Synthese der Kernempfehlungen einen möglichen Überarbeitungsbedarf des bestehenden Disease-Management-Programms Brustkrebs (DMP 2005) zu spezifizieren. Die Untersuchung gliederte sich in folgende Arbeitsschritte:

- Recherche und Auswahl evidenzbasierter aktueller Leitlinien zum Thema Brustkrebs
- Bewertung der methodischen Qualität der ausgewählten Leitlinien
- Synthese der Kernempfehlungen und Extraktion von Empfehlungen, die für das bestehende DMP Brustkrebs relevant sind
- Dokumentation der Evidenz, auf der die Kernempfehlungen laut Leitlinien beruhen

Ziel der Untersuchung war es nicht, Empfehlungen im Sinne einer Nutzenbewertung des IQWiG abzugeben. Die Empfehlungen aus den Leitlinien sind somit als Zitate zu verstehen, deren zugrunde liegende Evidenz als solche nicht erneut geprüft wurde.

### **Methoden**

Über die Leitliniendatenbanken Leitlinien.de und Guidelines International Network (G-I-N) sowie in den bibliografischen Datenbanken Medline und EMBASE erfolgte eine systematische Recherche nach Brustkrebs-Leitlinien. Durch den G-BA-Auftrag vorgegebenes Einschlusskriterium war der Publikationszeitraum 2002 bis Oktober 2007. Darüber hinaus waren die wesentlichsten Einschlusskriterien die Publikationssprachen Deutsch, Englisch und Französisch sowie die dokumentierte Evidenzbasierung der Leitlinie. Die Evidenzbasierung der Leitlinie stützte sich auf die folgenden 3 Kriterien: Es musste für die Erstellung der Leitlinie eine systematische Recherche nach Primär- / Sekundärliteratur erfolgt sein, die Kernempfehlungen mussten in ihrer Mehrheit mit den Referenzen der ihnen zugrunde liegenden Primär- / Sekundärliteratur hinterlegt sein und mit einer Evidenz- und / oder Empfehlungseinstufung (Level of Evidence [LoE] und / oder Grade of Recommendation [GoR]) verbunden sein. Die eingeschlossenen Leitlinien wurden mithilfe des Deutschen

Instrumentes zur methodischen Leitlinienbewertung (DELBI) bewertet und die Kernempfehlungen extrahiert. Als Kernempfehlungen wurden diejenigen Empfehlungen identifiziert, welche als solche von den Autoren der Leitlinie gekennzeichnet waren. Wenn die Kernempfehlungen nicht eindeutig gekennzeichnet waren, wurden alle Empfehlungen extrahiert. Nach Abgleich mit den in der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (RSAV) beschriebenen DMP-Grundlagen wurden Empfehlungen hervorgehoben, die einen möglichen Änderungsbedarf des DMP 2005 implizieren.

## **Ergebnisse**

Insgesamt wurden 23 evidenzbasierte Leitlinien eingeschlossen, bewertet und deren Empfehlungen extrahiert. 4 der 23 eingeschlossenen Leitlinien sind in Deutschland nach einer systematischen Aufarbeitung der wissenschaftlichen Evidenz entwickelt worden. Die Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) decken dabei sehr umfangreich fast alle Bereiche der Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms ab.

Die DELBI-Bewertungen haben gezeigt, dass es durchaus Potenzial für Verbesserungen in der Dokumentation der Leitlinienerstellung gibt, insbesondere in den Bereichen „Beteiligung von Interessengruppen“ (DELBI-Domäne 2) und „Generelle Anwendbarkeit der Leitlinie“ (DELBI-Domäne 5), aber auch im Bereich der methodologischen Exaktheit der Leitlinienentwicklung (DELBI-Domäne 3). Obwohl Leitlinien den eigenen Angaben zufolge auf einer systematischen Literaturrecherche beruhen und Kriterien zum Einschluss der Primärliteratur vorliegen, so sind häufig weder die Recherche (z. B. durch die Angabe eines Rechercheprotokolls) noch die Einschlusskriterien ausreichend dokumentiert. Auch das methodische Vorgehen bei der Adaptation anderer Leitlinien ist oft unzureichend beschrieben. Auffällig ist zudem, dass fast alle Leitlinienersteller unterschiedliche Systeme zur Evidenz- und / oder Empfehlungsgraduierung verwenden, wodurch eine vergleichende Betrachtung von Kernempfehlungen aus unterschiedlichen Leitlinien erschwert wird.

Bei allen eingeschlossenen Leitlinien wurden die (Kern-)Empfehlungen einschließlich Empfehlungsgrad und / oder Evidenzgrad sowie zur Empfehlung zitierter Literatur extrahiert und den Empfehlungen der Anlage 3 der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (RSAV) gegenübergestellt. Die Empfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien sind im Vergleich zu denen der Anlage 3 der RSAV überwiegend spezifischer und konkreter ausgeführt. Für einige Bereiche wurden darüber hinaus auch grundsätzlich neue Empfehlungen identifiziert. Unter neuen Empfehlungen wurden dabei zum einen Empfehlungen verstanden, die auf neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhen, zum anderen Empfehlungen zu Themen, die bisher nicht Gegenstand des DMP Brustkrebs waren oder deren Inhalt sich grundsätzlich von den Empfehlungen des DMP 2005 unterscheidet.

## Neue Empfehlungen

- Die eingeschlossenen Leitlinien beinhalten Empfehlungen zu bislang vom DMP nicht thematisierten bildgebenden Verfahren in der Primärdiagnostik. Die Magnetresonanztomografie (MRT) wird für spezifische Einzelfallindikationen empfohlen, die Computertomografie (CT) wird nicht empfohlen. Die Positronenemissionstomografie (PET) wird ebenfalls nicht empfohlen. Die Mammasonografie wird als Basisuntersuchung zusätzlich zur Mammografie empfohlen. Diese wurde im DMP bisher optional genannt. Zur Diagnosesicherung wird die im DMP 2005 nicht genannte minimalinvasive Biopsie empfohlen.
- Die Her2-Bestimmung wird in den eingeschlossenen Leitlinien für jedes Mammakarzinom empfohlen. Die Bestimmung des Her2-Status wurde im DMP 2005 nur im Einzelfall empfohlen. Weiterhin wird die Bestimmung der prognostischen Marker Urokinaseplasminogenaktivator und Plasminogenaktivatorinhibitor für das primäre nodalnegative Mammakarzinom empfohlen.
- Der Einsatz einer „Breast Care Nurse“ wird von einer britischen Leitlinie, aber auch – im Einzelfall – von einer deutschen Leitlinie empfohlen.
- In einer Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass ein Verzicht auf einen axillären Eingriff bei Patientinnen aufgrund von Alter oder Komorbiditäten möglich ist.
- Neu sind Empfehlungen zur Indikationsstellung und Techniken zur Detektierung des Sentinel-Lymphknotens. Eine Leitlinie empfiehlt die Sentinel-Lymphknotentechnik grundsätzlich als axillären Eingriff der ersten Wahl.
- In einer Leitlinie wird im Unterschied zum DMP 2005 empfohlen, die Entscheidung für eine Radiatio nach brusterhaltender Therapie oder Mastektomie auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung zu fällen. Für die Axilla empfiehlt eine Leitlinie keine zusätzliche Bestrahlung, wenn mindestens 10 Lymphknoten entfernt wurden. Die eingeschlossenen Leitlinien enthalten Empfehlungen zur Bestrahlung infra- und supraklavikulärer Lymphknoten. Dies wurde im bisherigen DMP nicht thematisiert.
- Über die bisherigen Empfehlungen des DMP Brustkrebs hinausgehend stellt eine Leitlinie fest, dass auch Patientinnen mit nur 1 bis 3 befallenen Lymphknoten, die eine Mastektomie erhalten haben, von einer Bestrahlung der Brustwand profitieren können.
- Neue Empfehlungen im Bereich der Systemtherapie betreffen vor allem die Therapie mit Trastuzumab, das für die adjuvante Therapie und für die Therapie bei Fernmetastasen im Falle Her2-positiver Patientinnen empfohlen wird. Im DMP 2005 wird Trastuzumab in Einzelfällen beim metastasierten Mammakarzinom empfohlen. In den eingeschlossenen Leitlinien wird zum Teil sowohl die endokrine Therapie hormonrezeptorpositiver prä- und

postmenopausaler Frauen als auch die Chemotherapie generell empfohlen. Im Unterschied dazu empfiehlt das DMP 2005 eine Indikationsstellung nach klassischen Prognosefaktoren anhand von zwei Risikogruppen. Die Leitlinien beinhalten des Weiteren Empfehlungen für die adjuvante Indikationsstellung zur Bisphosphonattherapie, die im DMP 2005 nicht enthalten sind.

- Eine Leitlinie nennt komplementärmedizinische systemische Therapien, die generell nicht angewendet werden sollen.
- Die eingeschlossenen Leitlinien beinhalten neue Empfehlungen zur Diagnostik des In-situ-Karzinoms mittels Mammografie und zur Diagnosesicherung durch minimalinvasive Biopsie. Ebenso beinhalten die Leitlinien neue Empfehlungen zu axillären Eingriffen bei In-situ-Karzinom. Diese Aspekte werden im DMP 2005 nicht thematisiert. Weitere neue Empfehlungen betreffen die grundsätzlich indizierte Bestrahlung nach brusterhaltend operiertem In-situ-Karzinom sowie Empfehlungen zur endokrinen Therapie bei In-situ-Karzinom. Hier reichen die Empfehlungen von einer generellen Indikationsstellung über eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung nach ausführlicher Information bis zu einer Therapie nur im Rahmen von Studien. Die Leitlinien enthalten ergänzend zum DMP 2005 Empfehlungen zur Therapie des Lokalrezidivs nach In-situ-Karzinom. 2 Leitlinien beinhalten differenzierte Empfehlungen zur Diagnosestellung und Therapie von Brustkrebs in der Schwangerschaft. Das DMP 2005 enthält keine Empfehlungen zu Brustkrebs in der Schwangerschaft. Eine Leitlinie beinhaltet Empfehlungen zur Therapie des genetisch bedingten, BRCA-positiven Mammakarzinoms.
- Die in den Leitlinien empfohlenen Zeitabstände für die Nachsorgeuntersuchungen weichen von denen im DMP 2005 ab. In den Bereich Nachsorge fallen ebenfalls Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des Postmastektomiesyndroms. Das Postmastektomiesyndrom wird im DMP bisher nicht thematisiert.
- Ergänzend zum DMP 2005 wurden Empfehlungen zur Diagnostik bzw. Staging des Lokalrezidivs identifiziert. Eine Chemotherapie bzw. eine Therapie mit Trastuzumab wird bei inoperablem oder nicht im Gesunden zu resezierendem Lokalrezidiv empfohlen. Hormonrezeptorpositive Patientinnen nach Brustwandrezidiv sollen eine endokrine Therapie erhalten. Die Systemtherapie bei Lokalrezidiv ist nicht Gegenstand des DMP 2005.
- Bei nachgewiesener Fernmetastasierung wird die Gabe von Trastuzumab generell für Her2-positive Patientinnen empfohlen. Das DMP 2005 sieht die Trastuzumabgabe nur in Einzelfällen vor. Die eingeschlossenen Leitlinien beinhalten darüber hinaus Empfehlungen zur spezifischen Therapie von Knochen-, Leber-, Lungen- und von solitären sowie multiplen Hirnmetastasen. Das DMP 2005 enthält allein Empfehlungen zur Systemtherapie bei Fernmetastasen.



## Spezifischere Empfehlungen

- Für den Bereich Diagnostik werden Empfehlungen zum Einsatz bildgebender Verfahren beim Staging spezifiziert. Die Techniken zur Bestimmung des Her2-Status werden spezifiziert. Eine Leitlinie beinhaltet Empfehlungen zur Untersuchung und Klassifizierung des Tumorpräparats nach neoadjuvanter Therapie.
- In Ergänzung zum DMP 2005 beinhalten die Leitlinien für die Bereiche Patientinneninformation und psychosoziale Betreuung konkrete Empfehlungen zur Art der Kommunikation und zu unterstützenden Materialien. Darüber hinaus werden in den Empfehlungen bestimmte Betreuungs- oder Psychotherapieformen genannt.
- Eine Leitlinie empfiehlt die Integration der psychoonkologischen Betreuung in das onkologische Gesamtkonzept.
- Die Leitlinien enthalten spezifische Empfehlungen zur operativen Therapie, insbesondere hinsichtlich der Indikationsstellung und Durchführung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie, zu plastisch-rekonstruktiven Verfahren sowie zur Größe des tumorfreien Randsaums für das invasive Karzinom.
- Für die Bestrahlung wurden spezifischere Empfehlungen in Bezug auf Volumen, Dosis und die Applikation eines Boosts identifiziert.
- Für die (neo-)adjuvante Systemtherapie wird in den Leitlinien differenziert nach Empfehlungen zur Chemotherapie nodalnegativer und nodalpositiver Patientinnen, prä- und postmenopausaler endokriner Therapie und Antikörpertherapie. Dabei werden jeweils spezifische einzusetzende Substanzen genannt.
- Die Leitlinien enthalten spezifischere Empfehlungen zur Operation und histologischen Aufarbeitung des ductalen In-situ-Karzinoms (DCIS). Weiterhin wurden spezifischere Empfehlungen für die Gruppe der sehr jungen und der älteren Patientinnen identifiziert.
- In den Empfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien werden nicht nur die Anamneseinhalte, sondern auch die Beratungsinhalte im Rahmen der Nachsorge differenzierter als im DMP 2005 dargestellt.
- Eine Leitlinie spezifiziert prognostische Faktoren für das ggf. auch wiederholte Auftreten eines Lokalrezidivs. In den extrahierten Empfehlungen zum Lokalrezidiv wird in Ergänzung zum DMP 2005 eine Chemotherapie mit hohem Evidenzgrad nur für Einzelfälle empfohlen.
- In den Kernempfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien zu Fernmetastasen werden sowohl die bildgebende Therapiekontrolle als auch die einzusetzenden Substanzen für die Systemtherapie differenzierter dargestellt, als dies im DMP 2005 der Fall ist. Die

Systemtherapie wird dabei getrennt nach Chemotherapie, endokriner Therapie und Antikörpertherapie dargestellt. Darüber hinaus beinhalten die Leitlinien spezifischere Empfehlungen zur lokalen Therapie der Fernmetastasen.

- Die eingeschlossenen Leitlinien enthalten nur wenige explizite Empfehlungen zur Palliativtherapie. Spezifischere Empfehlungen betreffen die Indikation zu palliativen chirurgischen Eingriffen und zur systemischen Therapie. Empfehlungen zur Schmerztherapie wurden nicht identifiziert.
- Die Kernempfehlungen nennen, in Ergänzung zum DMP 2005, konkrete Inhalte der Rehabilitation bei Brustkrebspatientinnen. Darüber hinaus empfiehlt eine Leitlinie, die Patientinnen zwischen ambulanter und stationärer Rehabilitation wählen zu lassen.
- Die eingeschlossenen Leitlinien enthalten spezifischere Empfehlungen zur Kooperation der Versorgungssektoren, insbesondere zur Einhaltung rascher Abklärungswege bei bestimmten klinischen Symptomen und zur Durchführung interdisziplinärer Tumorkonferenzen.

## **Fazit**

Durch den Vergleich der extrahierten Kernempfehlungen aktueller evidenzbasierter Leitlinien mit den Inhalten des DMP Brustkrebs konnten neue Aspekte identifiziert werden, die eine notwendige Veränderung des DMP implizieren. Dies betrifft vor allem die Empfehlung zur Antikörpertherapie mit Trastuzumab als generelle Indikation beim Her2-positiven primären und metastasierten Mammakarzinom. Diese Therapieoption bedingt die Notwendigkeit der Her2-Bestimmung bei jedem neu diagnostizierten Mammakarzinom.

Darüber hinaus konnten im Themenbereich Diagnostik / Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie Empfehlungen zu bildgebenden Verfahren, minimalinvasiver Biopsie und zur Bestimmung prognostischer Marker identifiziert werden, für die eine Ergänzung des DMP zu diskutieren ist.

Ergänzende Empfehlungen zur operativen Therapie betreffen die Empfehlungen zur Indikationsstellung und Durchführung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie und eines axillären Eingriffs bei alten und morbidem Patientinnen.

Weitere Empfehlungen beziehen sich auf die Entscheidung für eine Radiatio nach brusterhaltender Therapie oder Mastektomie, die Bestrahlung der Axilla sowie der infra- und supraklavikulären Lymphknoten.

Potenzieller Ergänzungs- und Spezifizierungsbedarf besteht für den gesamten Bereich der Systemtherapie. Dies betrifft insbesondere die Empfehlungen zur endokrinen Therapie hormonrezeptorpositiver prä- und postmenopausaler Frauen, zur Chemotherapie und zur Bisphosphonattherapie.

Weiterer potenzieller Ergänzungsbedarf ergibt sich im Themenbereich Sonderformen des Brustkrebses hinsichtlich des Vorgehens bei Diagnostik und Therapie des DCIS. Weitere Empfehlungen beziehen sich auf die Therapie des Brustkrebses in der Schwangerschaft und die Therapie des genetisch bedingten, BRCA-positiven Mammakarzinoms.

Hinsichtlich des Themenbereichs der Nachsorge beinhalten die Leitlinien vom DMP Brustkrebs abweichende Aussagen zu den Zeitabständen der Nachsorgeuntersuchungen sowie ergänzende Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des Postmastektomiesyndroms.

Ebenso kann eine ausführlichere Darstellung der Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Erkrankungen, beispielsweise der Diagnostik und gegebenenfalls der Systemtherapie bei Auftreten eines Lokalrezidivs sowie zur spezifischen Therapie von Metastasen, erwogen werden.

Für den Themenbereich Patientinneninformation / psychosoziale Betreuung besteht potenzieller Spezifizierungsbedarf im Bereich Patientinnenkommunikation und psychosozialer Betreuung. Als neuer Aspekt kann zudem der Einsatz einer „Breast Care Nurse“ diskutiert werden.

Die Leitlinien enthalten darüber hinaus weitere spezifischere Empfehlungen zu allen Themenbereichen des DMP.

### **Schlüsselworte**

Disease-Management-Programm (DMP), Brustkrebs, methodische Leitlinienbewertung, evidenzbasierte Leitlinien

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Kurzfassung .....</b>	<b>iv</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>xiv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>xvi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>xvii</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Auftrag .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 DMP .....</b>	<b>1</b>
<b>1.3 Brustkrebs.....</b>	<b>2</b>
<b>1.4 Leitlinien .....</b>	<b>3</b>
1.4.1 De-novo-Leitlinien .....	3
1.4.2 Adaptierte Leitlinien .....	4
<b>2 Ziel der Untersuchung .....</b>	<b>5</b>
<b>3 Projektablauf .....</b>	<b>6</b>
<b>3.1 Verlauf des Projekts.....</b>	<b>6</b>
<b>3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht.....</b>	<b>6</b>
<b>4 Methoden.....</b>	<b>8</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Leitlinien in die Untersuchung .....</b>	<b>8</b>
4.1.1 Population.....	8
4.1.2 Versorgungsaspekte .....	8
4.1.3 Leitlinienscreening .....	8
4.1.3.1 Allgemeine Ein- / Ausschlusskriterien.....	8
4.1.3.2 Methodische Ausschlusskriterien.....	10
<b>4.2 Informationsbeschaffung.....</b>	<b>11</b>
4.2.1 Leitlinienrecherche .....	11
4.2.2 Identifizierung relevanter Leitlinien.....	11
4.2.3 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht .....	12
<b>4.3 Leitlinienbewertung .....</b>	<b>12</b>
4.3.1 Methodische Bewertung von De-novo-Leitlinien.....	12
4.3.2 Methodische Bewertung adaptierter Leitlinien .....	13

<b>4.4</b>	<b>Synthese der Kernempfehlungen.....</b>	<b>14</b>
<b>4.5</b>	<b>Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan.....</b>	<b>15</b>
4.5.1	Änderungen durch die Stellungnahmen zum Berichtsplan .....	15
4.5.2	Ergänzungen während der Erstellung des Vorberichts .....	16
4.5.3	Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts.....	17
<b>5</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>18</b>
<b>5.1</b>	<b>Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....</b>	<b>18</b>
5.1.1	Ergebnisse der Recherche in bibliografischen Datenbanken .....	18
5.1.2	Ergebnisse der Recherche in Leitliniendatenbanken .....	18
5.1.3	Anfragen an Autoren oder Fachgesellschaften .....	18
5.1.4	Stellungnahmen zum Berichtsplan.....	19
5.1.5	Stellungnahmen zum Vorbericht.....	20
5.1.6	Resultierender Leitlinienpool .....	20
<b>5.2</b>	<b>Ergebnisse der Leitlinienbewertung.....</b>	<b>25</b>
5.2.1	Ergebnisse der Bewertung von De-novo-Leitlinien.....	25
5.2.2	Ergebnisse der Bewertung von adaptierten Leitlinien .....	25
<b>5.3</b>	<b>Synthese der Kernempfehlungen.....</b>	<b>29</b>
5.3.1	Diagnostik und Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie .....	32
5.3.2	Therapie.....	35
5.3.2.1	Patientinneninformation .....	35
5.3.2.2	Psychosoziale Betreuung.....	36
5.3.2.3	Operative Therapie des Brustkrebses (ohne Sonderformen).....	37
5.3.2.4	Strahlentherapie.....	40
5.3.2.5	Systemische (neo-)adjuvante Therapie .....	41
5.3.2.6	Vorgehen bei Sonderformen des Brustkrebses .....	48
5.3.3	Nachsorge.....	52
5.3.4	Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Erkrankungen.....	53
5.3.4.1	Diagnostik und Therapie des Lokalrezidivs.....	53
5.3.4.2	Fernmetastasen .....	54
5.3.5	Palliativtherapie und Schmerztherapie.....	58
5.3.6	Rehabilitation .....	59
5.3.7	Kooperation der Versorgungssektoren.....	60
5.3.8	Interdisziplinäre S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau .....	61
5.3.8.1	Diagnostik / Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie.....	61

5.3.8.2	Patientinneninformation .....	63
5.3.8.3	Psychosoziale Betreuung.....	63
5.3.8.4	Operative Therapie des Brustkrebses.....	64
5.3.8.5	Strahlentherapie.....	64
5.3.8.6	Systemtherapie .....	65
5.3.8.7	Sonderformen des Brustkrebses .....	67
5.3.8.8	Nachsorge.....	68
5.3.8.9	Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Erkrankungen.....	68
5.3.8.10	Palliativtherapie und Schmerztherapie.....	71
5.3.8.11	Rehabilitation .....	71
5.3.8.12	Kooperation der Versorgungssektoren.....	71
5.3.8.13	Zusammenfassung der sich aus der S3-Leitlinie ergebenden Ergänzungen	72
<b>5.4</b>	<b>Zusammenfassung der Extraktion der Kernempfehlungen.....</b>	<b>73</b>
5.4.1	Neue Empfehlungen.....	73
5.4.2	Spezifischere Empfehlungen.....	77
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>81</b>
<b>6.1</b>	<b>Allgemeine Diskussion .....</b>	<b>81</b>
6.1.1	Auftrag .....	81
6.1.2	Leitlinienpool und Leitlinienbewertung.....	81
6.1.3	Extraktion der Kernempfehlungen.....	83
<b>6.2</b>	<b>Anhörung zum Vorbericht .....</b>	<b>83</b>
6.2.1	Methodische Stellungnahmen .....	84
6.2.2	Inhaltliche Stellungnahmen.....	86
<b>7</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>92</b>
<b>8</b>	<b>Tabellarische Darstellung der Kernempfehlungen.....</b>	<b>94</b>
<b>9</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>301</b>
<b>Anhang A: Suchstrategien.....</b>		<b>468</b>
<b>Anhang B: Liste aller durchsuchten Leitlinienanbieter bzw. -datenbanken.....</b>		<b>472</b>
<b>Anhang C: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Leitlinien mit Ausschlussgründen.....</b>		<b>475</b>
<b>Anhang D: Systeme zur Evidenz- und Empfehlungsgraduierung.....</b>		<b>489</b>
<b>Anhang E: Extraktionsbogen DELBI-Bewertungstool .....</b>		<b>517</b>
<b>Anhang F: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen .....</b>		<b>520</b>

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	Einschlusskriterien .....	9
Tabelle 2:	Ausschlusskriterien.....	9
Tabelle 3:	Methodische Einschlusskriterien.....	10
Tabelle 4:	Quellen für Leitlinienrecherche.....	11
Tabelle 5:	Gesamtübersicht der Leitlinienrecherche .....	21
Tabelle 6:	Eingeschlossene Leitlinien .....	23
Tabelle 7:	DELBI-Bewertungen der eingeschlossenen De-novo-Leitlinien (standardisierte Domänenwerte) .....	26
Tabelle 8:	DELBI-Bewertungen der eingeschlossenen adaptierten Leitlinien (standardisierte Domänenwerte).....	27
Tabelle 9:	Ergebnisse des Fragensegments zur Beurteilung des Adaptierungsprozesses ...	28
Tabelle 10:	Spektrum der in den Leitlinien abgedeckten Versorgungsbereiche des DMP Brustkrebs.....	30
Tabelle 11:	Übersicht über neue und spezifischere Empfehlungen der Leitlinien.....	80
Tabelle 12:	Übersicht über die in den Stellungnahmen zitierten Studien und Zitate aus Leitlinien.....	90
Tabelle 13:	Empfehlungen zur Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie .	95
Tabelle 14:	Empfehlungen zur Patientinneninformation.....	115
Tabelle 15:	Empfehlungen zur psychosozialen Betreuung .....	117
Tabelle 16:	Empfehlungen zur adjuvanten operativen Therapie.....	121
Tabelle 17:	Empfehlungen zur adjuvanten Strahlentherapie.....	136
Tabelle 18:	Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie .....	142
Tabelle 19:	Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie.....	156
Tabelle 20:	Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Antikörpertherapie.....	173
Tabelle 21:	Empfehlungen zur adjuvanten Therapie mit Bisphosphonaten.....	179
Tabelle 22:	Empfehlungen zur komplementärmedizinischen systemischen Therapie.....	181
Tabelle 23:	Empfehlungen zu Sonderformen: Ductale Carcinoma in Situ (DCIS) .....	182
Tabelle 24:	Empfehlungen zu Sonderformen: lokal fortgeschrittener Brustkrebs .....	191
Tabelle 25:	Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs und Multimorbidität.....	192
Tabelle 26:	Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs und Schwangerschaft .....	193

Tabelle 27: Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs bei jungen Patientinnen.....	204
Tabelle 28: Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs bei älteren Patientinnen.....	205
Tabelle 29: Empfehlungen zur Nachsorge .....	207
Tabelle 30: Empfehlungen zum Lokalrezidiv .....	225
Tabelle 31: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen.....	231
Tabelle 32: Empfehlungen zur Palliativtherapie und Schmerztherapie .....	259
Tabelle 33: Empfehlungen zur Rehabilitation.....	261
Tabelle 34: Empfehlungen zur Kooperation der Versorgungssektoren .....	265
Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie .....	269



## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Leitlinienrecherche und -screening, Leitlinienpool für die Bewertung..... 22

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AT	Antikörpertherapie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BIRADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BMI	Body-Mass-Index
BRCA1	Breast Cancer Gene Type 1 (Brustkrebsgen 1)
BRCA2	Breast Cancer Gene Type 2 (Brustkrebsgen 2)
CCO	Cancer Care Ontario
CISH	Chromogene-in-situ-Hybridisierung
CMF	Cyclophosphamid / Methotrexat / 5-Fluorouracil
CT	Computertomografie
DCIS	Ductales carcinoma in situ (duktales In-situ-Karzinom)
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V.
DELBI	Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung
DMP	Disease-Management-Programm
DRV	Deutsche Rentenversicherung
ET	Endokrine Therapie
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FMS	Groupe de travail coordonné par la Fédération des Médecins suisses
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical practice (Gute klinische Praxis)
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-I-N	Guidelines International Network
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GoR	Grade of recommendation (Empfehlungsgrad)
Her2	Human epidermal growth factor receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2)
IOM	Institute of Medicine
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LoE	Level of evidence (Evidenzlevel)
MRT	Magnetresonanztomografie
NBCC	National Breast Cancer Coalition
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCCPC	National Collaborating Centre for Primary Care
NGC	National Guideline Clearinghouse
PAI	Plasminogen activator inhibitor (Plasminogenaktivatorinhibitor)
PET	Positronenemissionstomografie
RSAV	Risikostrukturausgleichsverordnung
SCCPG	Steering I on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLNB	Sentinel Lymph Node Biopsy (Sentinel-Lymphknoten-Biopsie)
UPA	Urokinase plasminogen activator (Urokinaseplasminogenaktivator)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Auftrag**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Beschluss vom 19.12.2006 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen beauftragt, eine Update-Recherche der Leitlinien zum Thema Brustkrebs durchzuführen. Die hierbei aus evidenzbasierten Leitlinien extrahierten Empfehlungen dienen als Grundlage der gesetzlich festgelegten regelmäßigen Aktualisierung des Disease-Management-Programms (DMP).

Der Auftrag gliedert sich in folgende Teilbereiche:

- Recherche, Auswahl und methodische Bewertung von aktuellen Leitlinien zum Thema Brustkrebs, die auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind,
- Extraktion neuer und für das bestehende DMP Brustkrebs relevanter Empfehlungen aus den bewerteten Leitlinien.

### **1.2 DMP**

DMP sind strukturierte Behandlungsprogramme für chronisch kranke Menschen, die auf den Erkenntnissen der evidenzbasierten Medizin beruhen. Im Rahmen der Programme werden vorrangig Behandlungsmethoden eingesetzt, die dem aktuellen Stand der Wissenschaft entsprechen [1]. Die Patienten erhalten damit eine Versorgung, die das Risiko von Folgeschäden und akuten Verschlechterungen der Krankheit so weit wie möglich verhindern und die Lebensqualität der Patienten verbessern soll. Neben der Optimierung der Behandlung ist es das Ziel der DMP, die Zusammenarbeit der Leistungserbringer zu fördern und somit diagnostische und therapeutische Abläufe besser miteinander zu verzahnen [2].

Mit der 4. Verordnung zur Änderung der Risikostrukturausgleichsverordnung vom 27.06.2002 wurden die Anforderungen an ein strukturiertes Behandlungsprogramm für Patientinnen mit Brustkrebs festgelegt [3,4]. Mit der 13. Verordnung zur Änderung der Risikostrukturausgleichsverordnung vom 23.01.2006 wurde das DMP Brustkrebs inhaltlich aktualisiert. Darüber hinaus wurde eine Anpassung und Vereinfachung der Dokumentation vorgenommen [5,6].

Das DMP Brustkrebs bezieht die Versorgungsebenen Diagnostik und Therapie in der adjuvanten und palliativen Situation ein sowie Rehabilitation, Nachsorge und psychosoziale Betreuung der Brustkrebspatientin einschließlich der Schnittstellen innerhalb der Versorgungskette [4,6].

Ziel des DMP Brustkrebs ist zum einen die Anwendung leitliniengerechter Diagnostik und Therapie sowohl beim primären Mammakarzinom als auch bei Lokalrezidiven und Fernmetastasen und zum anderen die kontinuierliche, umfassende Begleitung der Patientin.

Wesentliche Aspekte dabei sind

- ein möglichst hoher Anteil von Patientinnen ohne Lokalrezidiv,
- die Verbesserung der Versorgungsqualität insbesondere im Hinblick auf einen angemessenen Anteil brusterhaltender Operationen,
- die psychosoziale Betreuung der Patientin durch Information, Beratung und gegebenenfalls psychotherapeutische Verfahren und
- die individuelle Nachsorge [6].

### 1.3 Brustkrebs

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung von Frauen in Deutschland mit einer geschätzten Inzidenz von ca. 55.100 im Jahr 2002, das sind ca. 24 % aller Krebserkrankungen bei Frauen [7]. Mit 4,0 % steht Brustkrebs an 5. Stelle der Gesamtmortalität von Frauen [8]. Seit 1995 sinkt die Mortalitätsrate [7].

Wesentliche Risikofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs sind [9]:

- familiäre Belastung (Risikoeinschätzung in Abhängigkeit vom Umfang und Grad der Verwandtschaft)
- vorbestehende Brusterkrankungen und Präkanzerosen
- Ernährungszustand (ein hoher Body-Mass-Index [BMI] korreliert signifikant positiv mit dem Erkrankungsrisiko) und Alkoholkonsum
- hormonelle Faktoren (z. B. Hormontherapie)
- Alter (der Altersgipfel liegt bei etwa 62 Jahren)

Brustkrebs ist ein Adenokarzinom und geht in ca. 70 bis 80 % der Fälle von den Epithelien der Milchgänge aus (invasiv-duktales Karzinom), bei etwa 10 % der Erkrankungen sind die Drüsenläppchen der Entstehungsort (invasiv-lobuläres Karzinom), die weiteren Formen sind selten. In-situ-Karzinome als nicht infiltrierende Vorstufen machen in Deutschland einen Anteil von ca. 5 bis 8 % der Erkrankungen aus, hier dominiert ebenfalls das duktales Karzinom mit 90 bis 95 %. Etwa 5 % der Neuerkrankungen entstehen aufgrund genetischer Disposition. Die ursächliche Mutation kann bei ca. 20 % gefunden werden und betrifft die Gene BRCA1 und BRCA2 [10].

Ob Brustkrebs geheilt werden kann, hängt wesentlich von der Größe des Tumors bei der Erstdiagnose und vom axillären Lymphknotenstatus ab. Bei T1-Tumoren bis zu 2 cm liegt die relative 10-Jahres-Überlebensrate bei 81,7 %, bei Tumoren von 2 bis 5 cm bei 62,9 % und bei

Tumoren größer als 5 cm bei 40,7 %. Sind keine Lymphknoten befallen, beträgt die relative 10-Jahres-Überlebensrate 86 %, bei 1 bis 3 befallenen Lymphknoten noch 68 %, bei 10 oder mehr befallenen Lymphknoten jedoch nur noch 27,4 %. Die relative Überlebensrate für alle Tumorstadien nach 10 Jahren beträgt ca. 69 % (Hochrechnungen aus der Feldstudie München [9]). Weitere wichtige Prognosefaktoren sind der Grad an Zelldifferenzierung (Grading) und der Hormonrezeptorstatus [9]. Auch die Überexpression des epidermalen Wachstumsfaktors Her2-neu ist ein unabhängiger prognostischer Marker [11,12].

Die Lokalrezidivrate (sowohl nach brusterhaltender Therapie mit anschließender Bestrahlung als auch nach Entfernen der Brust) beträgt im Mittel ca. 4 bis 10 % (nach 10 Jahren) [10]. Lokalrezidive haben einen negativen Einfluss auf die Gesamtüberlebensrate [13]. Sie können isoliert oder im Zusammenhang mit Fernmetastasen auftreten. Erleiden Frauen eine Metastasierung, bedeutet das einen nicht heilbaren Verlauf. Eine Fernmetastasierung erfolgt sowohl lymphogen als auch hämatogen. Sie betrifft vor allem das Skelettsystem (bei bis zu 70 % [14]), die Lunge und Leber sowie Lymphknoten und Haut [15]. Die Überlebenszeit von Patientinnen mit Fernmetastasen beträgt bei Metastasen im Skelettsystem im Median 2 bis 4 Jahre. Sie kann jedoch auch mehr als ein Jahrzehnt betragen. Patientinnen mit viszeralen Metastasen überleben im Median weniger als 2 Jahre. Der individuelle Verlauf ist abhängig von Art und Anzahl der Metastasen [14,16-19]. Rezidive und Fernmetastasen können auch noch nach mehr als 10 Jahren auftreten.

Für die Therapie von Brustkrebs in der adjuvanten und in der palliativen Situation stehen als 3 Säulen Operation, lokale Strahlentherapie und Systemtherapie (Chemotherapie, Antihormontherapie, Antikörpertherapie, Bisphosphonate) zur Verfügung.

## **1.4 Leitlinien**

Für den vorliegenden Berichtsplan wird der Begriff „Leitlinien“ entsprechend der Definition des Institutes of Medicine (IOM) verwendet: Leitlinien sind systematisch entwickelte Entscheidungshilfen für Leistungserbringer und Patienten zur angemessenen Vorgehensweise bei speziellen Gesundheitsproblemen [20].

Darüber hinaus sind evidenzbasierte Leitlinien gemäß den Empfehlungen des Europarates aus dem Jahre 2001 folgendermaßen definiert: „Evidenzbasierte Leitlinien werden auf der Grundlage der besten verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz erstellt. Sie sind das Resultat einer systematischen Zusammenstellung und Aufarbeitung der Literatur, werden regelmäßig aktualisiert oder enthalten einen Hinweis auf ihre Geltungsdauer.“ [21,22]

### **1.4.1 De-novo-Leitlinien**

Evidenzbasierte De-novo-Leitlinien sind Leitlinien, deren Empfehlungen auf einer systematischen Recherche, Auswahl und Aufarbeitung von Primär- und / oder Sekundärliteratur (z. B. systematischen Reviews und Meta-Analysen) beruhen.

### **1.4.2 Adaptierte Leitlinien**

Eine Leitlinienadaptation ist die Modifikation einer oder mehrerer bereits bestehender Quelleitlinien (De-novo-Leitlinien), um sie an organisatorische oder kontextuale Rahmenbedingungen anzupassen. Hierbei kann der Adaptierungsprozess auf unterschiedlichen Ebenen stattfinden. Die Adaptierung kann formaler Art sein (wie z. B. die Übersetzung einer Leitlinie oder die Überarbeitung des Formats) oder aus inhaltlichen Erwägungen geschehen (Anpassung einzelner Empfehlungen an den Kontext der Versorgungssituation). Häufig wird auf der Basis einer oder mehrerer De-novo-Leitlinien ergänzend zu speziellen Fragestellungen nach aktueller Literatur recherchiert und Empfehlungen bei Bedarf neu formuliert. Eine solche „Ergänzungsrecherche“ kann dazu dienen, Lücken zu vorab identifizierten Themenfeldern zu füllen, die in der Quelleitlinie nicht (ausreichend) abgedeckt sind, oder ein entstandenes Zeitfenster (z. B. Abschluss der Recherche in der Quelleitlinie bis zum Formulieren der Empfehlungen der adaptierten Leitlinie) zu überbrücken.

## 2 Ziel der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, durch eine systematische Recherche nach evidenzbasierten Leitlinien und eine Synthese der generierten Kernempfehlungen einen möglichen Überarbeitungsbedarf des bestehenden DMP Brustkrebs zu spezifizieren.

Die Untersuchung gliederte sich in folgende Arbeitsschritte:

- Recherche und Auswahl evidenzbasierter aktueller Leitlinien zum Thema Brustkrebs
- Bewertung der methodischen Qualität der ausgewählten Leitlinien
- Synthese der Leitlinien-Kernempfehlungen und Extraktion von Empfehlungen, die für das bestehende DMP Brustkrebs relevant sind
- Dokumentation der Evidenz, auf der die Kernempfehlungen laut Leitlinie beruhen

Ziel der Untersuchung war es nicht, Empfehlungen im Sinne einer Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) abzugeben. Die Empfehlungen aus den Leitlinien sind somit als Zitate zu verstehen, deren zugrunde liegende Evidenz als solche nicht erneut geprüft wurde.



### **3 Projektablauf**

#### **3.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 19.12.2006 das IQWiG mit der Erstellung des Berichts V06-05 beauftragt. In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und –bewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts beteiligt waren.

Der Berichtsplan in der Version vom 02.07.2007 wurde am 11.07.2007 im Internet veröffentlicht. Zu dieser Version konnten bis zum 08.08.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Die Stellungnahmen und die Dokumentation der Erörterung sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan Version 0.1“) im Internet veröffentlicht. Im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 12.10.2007) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht, wurde am 28.04.2008 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 26.05.2008 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen, abgegeben werden. Da kein Klärungsbedarf offener Punkte der schriftlichen Stellungnahmen bestand, wurde keine wissenschaftliche Erörterung durchgeführt. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA im Internet veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

#### **3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht**

Durch die Stellungnahmen ergaben sich im Abschlussbericht folgende inhaltliche Änderungen im Vergleich zum Vorbericht:

- Die „Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau“ [23] wurde in den Abschlussbericht eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.1.5 und Abschnitt 5.3.8).
- Im Abschnitt 4.4 und 5.3 wurde – um Missverständnissen vorzubeugen – noch einmal erläutert, dass die in den Leitlinien zu den Empfehlungen angeführten und im Abschnitt 8

zu den extrahierten Kernempfehlungen aufgeführten Referenzen nicht auf ihre inhaltliche Angemessenheit überprüft wurden.

- Im Abschnitt 5.3.2.5 wurden die Aussagen der Leitlinien zur Indikationsstellung für die spezifischen Medikamente Tamoxifen und Aromatasehemmer differenzierter dargestellt.
- Der Abschnitt 5.3.4.2 wurde um die Empfehlungen der AGO-Leitlinie zu den Antikörpern Bevacizumab und Lapatinib ergänzt.
- In den Abschnitten 5.3.4.2 und 5.4.1 wurde der Ausdruck „singuläre ZNS-Metastasen“ korrigiert und durch „solitäre Hirnmetastasen“ ersetzt. Ebenso wurde der Begriff „multiple ZNS-Metastasen“ durch den Begriff „multiple Hirnmetastasen“ ersetzt.
- Im Abschnitt 6.1.2 wurde der Zusammenhang zwischen der methodischen Bewertung mit dem DELBI-Instrument und der inhaltlichen Qualität einer Leitlinie ausführlicher diskutiert.
- Im Abschnitt 6.1.3 wurde konkretisiert, dass sowohl neue als auch spezifischere Empfehlungen einen potenziellen Änderungsbedarf des DMP begründen können.
- Die wesentlichen Aspekte des Stellungnahmeverfahrens werden in Abschnitt 6.2 ausführlich diskutiert.
- Im Abschnitt 7 wurde das Fazit für den Themenbereich Sonderformen des Brustkrebses sowie für den Themenbereich Patientinneninformation und psychosoziale Betreuung ergänzt.

## **4 Methoden**

### **4.1 Kriterien für den Einschluss von Leitlinien in die Untersuchung**

#### **4.1.1 Population**

Die Zielpopulation der zu bewertenden Leitlinien waren Patientinnen mit histologisch gesichertem Brustkrebs. An Brustkrebs erkrankte Männer waren nicht Teil der Zielpopulation.

#### **4.1.2 Versorgungsaspekte**

In Anlehnung an das bestehende DMP Brustkrebs wurden spezifisch für Brustkrebs entwickelte Leitlinien eingeschlossen, die Empfehlungen zu einem oder mehreren der folgenden Versorgungsaspekte beinhalten:

- Diagnostik
- Therapie
  - Operative Therapie
  - Strahlentherapie
  - Systemische Therapie
  - Vorgehen bei Sonderformen des Brustkrebses
- Nachsorge
- Rehabilitation
- Psychosoziale Betreuung
- Patientinneninformation

Es wurden sowohl Leitlinien zur Primärerkrankung als auch zum Auftreten von Lokalrezidiv und Fernmetastasierung eingeschlossen.

#### **4.1.3 Leitlinienscreening**

##### **4.1.3.1 Allgemeine Ein- / Ausschlusskriterien**

Die in die Untersuchung einbezogenen Leitlinien

- mussten alle nachfolgenden Einschlusskriterien erfüllen und

- durften keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

Tabelle 1: Einschlusskriterien

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Leitlinie beinhaltet Empfehlungen zu unter 4.1.2 definierten Versorgungsaspekten
E2	Publikationszeitraum: 2005 bis Oktober 2007
E3	Publikationssprachen: Deutsch, Englisch, Französisch

Tabelle 2: Ausschlusskriterien

<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	Anderer Publikationstyp (z. B. Evidenzreport, Review, HTA-Bericht)
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Es existiert eine aktualisierte Version dieser Leitlinie
A4 <sup>1</sup>	Es handelt sich um eine Entwurfsfassung einer Leitlinie
A5	Die Leitlinie ist nicht mehr aktuell (Überarbeitungsdatum überschritten bzw. von den Autoren als nicht mehr aktuell eingestuft)
A6	Keine Vollpublikation verfügbar
A7	Klinikinterne Behandlungspfade oder Leitlinien mit regionalem Geltungsanspruch
1: Leitlinien konnten als Entwurfsfassungen im Vorbericht nur dann berücksichtigt werden, wenn das angegebene Veröffentlichungsdatum einer überarbeiteten oder neu erstellten Leitlinie vor dem geplanten Zeitpunkt der Fertigstellung des Abschlussberichtes durch das IQWiG lag.	

Eingeschlossen wurden nur Leitlinien, die Empfehlungen zu einem oder mehreren der unter 4.1.2 genannten Versorgungsaspekten (Diagnostik, Therapie, Nachsorge, Rehabilitation, psychosoziale Betreuung und Patientinneninformation) enthalten.

Gemäß dem Auftrag wurden Leitlinien recherchiert und ausgewählt, deren Empfehlungen grundsätzlich im deutschen Gesundheitswesen anwendbar sind. Entscheidend für den Einschluss einer Publikation war hierbei die Nachvollziehbarkeit der Formulierung der Empfehlungen. Ausländische Leitlinien wurden klar gekennzeichnet, um zu verdeutlichen, dass einige ihrer Empfehlungen nicht unkritisch auf den deutschen Kontext übertragbar sind.

#### 4.1.3.2 Methodische Ausschlusskriterien

Bei den in die Bewertung eingeschlossenen Leitlinien musste erkennbar sein, dass bei der Generierung und Formulierung der Leitlinie eine methodische Systematik zur Anwendung kam, die die Evidenzbasierung der Leitlinie dokumentiert.

Ausgeschlossen wurden Leitlinien, in denen keine systematische Literaturrecherche und keine Evidenz im Sinne von Literaturzitatoren in Kombination mit Evidenzeinstufungen bzw. Empfehlungsgraden angegeben waren. Evidenzeinstufungen stellen eine Bewertung der internen Validität der zugrunde gelegten Studien dar, wobei randomisierte klinische Studien mit geringem Biaspotenzial üblicherweise den höchsten Evidenzgrad (Level of Evidence [LoE]) erhalten, gefolgt von nicht randomisierten klinischen Studien, Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien, Fallserien / -berichten, Querschnittstudien u. a. sowie von Expertenmeinungen. Leitlinienersteller verwenden unterschiedliche Systeme zur Evidenzeinstufung und räumen den verschiedenen klinischen und epidemiologischen Studien einen unterschiedlichen Stellenwert innerhalb der Evidenzstufen ein. Die Dokumentation der Evidenzeinstufungen in den Leitlinien konnte durch die Angabe von Evidenzleveln oder durch eine Beschreibung der Evidenzgüte im Fließtext erfolgen. Diese beschreibenden Angaben werden im Folgenden als „wording“ bezeichnet. Häufig werden auch Empfehlungsgrade (Grade of Recommendation [GoR]) vergeben, die der Stärke einer Empfehlung Ausdruck verleihen sollen und auf einer Abwägung des Nutzens und der Risiken einer Behandlung sowie der Stärke der zugrunde gelegten Evidenz bzw. Evidenzeinstufung basieren.

Die in die Untersuchung einbezogenen Leitlinien mussten alle nachfolgend genannten methodischen Einschlusskriterien erfüllen.

Tabelle 3: Methodische Einschlusskriterien

<b>Evidenzbasierung der Leitlinie</b>	
1.	Bei der Generierung und Formulierung der Leitlinie kam eine methodische Systematik zur Anwendung (systematische Recherche nach Primär- bzw. Sekundärliteratur)
2.	Die Kernempfehlungen der Leitlinie sind in ihrer Mehrheit mit den Referenzen der ihnen zugrunde liegenden Primär- / Sekundärliteratur hinterlegt
3.	Die Kernempfehlungen der Leitlinie sind in ihrer Mehrheit mit einer Evidenz- und / oder Empfehlungseinstufung (Level of Evidence [LoE] und / oder Grade of Recommendation [GoR]) verbunden.

Für jede im Volltext gesichtete Leitlinie wurde dokumentiert, aufgrund welcher der genannten Kriterien ein Ein- bzw. Ausschluss stattfand.

Leitlinien, die den allgemeinen und methodischen Einschlusskriterien genügten, wurden in die Bewertung und Empfehlungsextraktion eingeschlossen.

## 4.2 Informationsbeschaffung

### 4.2.1 Leitlinienrecherche

Die Suche nach relevanten Leitlinien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

Tabelle 4: Quellen für Leitlinienrecherche

Quelle	Kommentar
Leitlinien-datenbanken	Guidelines-International-Network (G-I-N) Leitlinien.de
Bibliografische Datenbanken	Excerpta Medica Database (EMBASE) Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)
Unterlagen des G-BA	Es wurden keine Unterlagen durch den G-BA übermittelt
Sonstiges	Ggf. Kontaktaufnahme mit Sachverständigen / Experten / Fachgesellschaften Ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen

Die Recherche erfolgte in mehreren Schritten. Zunächst wurde über die Leitliniendatenbank des Guidelines International Networks (G-I-N) sowie über deren Verlinkung zu anderen Leitlinienanbietern nach potenziell relevanten Leitlinien gesucht. Im zweiten Schritt wurden Leitlinien über die Linksammlung von Leitlinien.de identifiziert. Hierbei wurden systematisch die Webseiten der auf Leitlinien.de gelisteten Leitlinienanbieter bzw. –datenbanken (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften [AWMF], National Guideline Clearinghouse [NGC] etc.) durchsucht. Ebenso erfolgte eine thematische Suche über Leitlinien.de. Im letzten Schritt erfolgte eine Recherche nach Leitlinien in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE und EMBASE. Sofern die genannten Datenbanken auf tote Links verwiesen, wurden die Internetauftritte der jeweiligen Leitlinienanbieter bzw. Institutionen direkt aufgerufen.

### 4.2.2 Identifizierung relevanter Leitlinien

#### *Titel- und Abstractscreening*

Die durch die Suche in den Leitliniendatenbanken und bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, ihrer Abstracts von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet (1. Screening).

Leitlinien, die von einem der beiden Reviewer als potenziell relevant erachtet wurden, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

#### *Screening potenziell relevanter Volltexte*

Die Überprüfung der Volltexte erfolgte wiederum von 2 Reviewern unabhängig voneinander. Dabei wurden die inhaltliche Relevanz, die Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien gemäß Abschnitt 4.1.3.1 (2. Screening) und die Evidenzbasierung gemäß Abschnitt 4.1.3.2 überprüft (3. Screening). Es wurden alle Leitlinien eingeschlossen, die von beiden Reviewern als relevant angesehen wurden. Bei unterschiedlichen Einschätzungen wurden die Abweichungen diskutiert und die Leitlinien einer erneuten Bewertung unterzogen. Sofern ein Dissens bestehen blieb, wurden die unklaren Aspekte unter Einbeziehung eines dritten Reviewers diskutiert und danach wurde eine abschließende Bewertung vorgenommen.

### **4.2.3 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht**

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgte eine Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen konnten. Relevante Information aus dieser Anhörung konnte in den Abschlussbericht einfließen.

## **4.3 Leitlinienbewertung**

Die angewandten Methoden zur Informationsbewertung beruhen auf dem derzeit gültigen Methodenpapier des IQWiG [24].

### **4.3.1 Methodische Bewertung von De-novo-Leitlinien**

Die strukturierte methodische Bewertung der eingeschlossenen nicht adaptierten De-novo-Leitlinien erfolgte mithilfe des Deutschen Instrumentes zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) [25]. DELBI ist ein Instrument zur Einschätzung der methodischen Qualität einer Leitlinie und kann nicht für die Bewertung der inhaltlichen Angemessenheit von einzelnen Leitlinienempfehlungen genutzt werden. Das DELBI enthält 29 Beurteilungskriterien. Diese Kriterien sind 7 Domänen, die jeweils eine separate Dimension methodologischer Leitlinienqualität beschreiben, zugeordnet. Die Domänen 1 bis 6 entsprechen dabei den Domänen des validierten und international genutzten Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE)-Instrumentes [26]. Sie decken folgende Dimensionen der Leitlinienqualität ab:

- Domäne 1: Geltungsbereich und Zweck
- Domäne 2: Beteiligung von Interessengruppen
- Domäne 3: Methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung

- Domäne 4: Klarheit und Gestaltung
- Domäne 5: Anwendbarkeit
- Domäne 6: Redaktionelle Unabhängigkeit

Die von den DELBI-Entwicklern (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften [AWMF] und Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin [ÄZQ]) hinzugefügte Domäne 7 beschreibt spezielle Anforderungen an die bewerteten Leitlinien in Bezug auf deren Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitswesen sowie im Hinblick auf Verbreitungs- und Implementierungskonzepte der Leitlinie.

Jede Leitlinienbewertung wurde durch 2 Reviewer unabhängig voneinander durchgeführt. Bei unterschiedlichen Einschätzungen wurden die Fragen diskutiert und die Leitlinien wurden einer erneuten Bewertung unterzogen. Sofern ein Dissens bestehen blieb, der durch eine Autorenanfrage nicht zu lösen war, wurden die unklaren Aspekte gesondert dokumentiert und unter Einbeziehung eines dritten Wissenschaftlers erneut bewertet.

Da die 7 DELBI-Domänen voneinander unabhängig sind und ein einzelner Summenwert bezogen auf die Gesamtbewertung nicht aussagekräftig ist, wurden – mit Ausnahme der Domäne 7 – für jede Leitlinie Summenwerte für die einzelnen Domänen berechnet. Zur besseren Vergleichbarkeit der Domänen untereinander erfolgte, wie im Instrument vorgegeben, eine Standardisierung durch Darstellung der erreichten Gesamtpunktzahl als prozentualer Anteil der maximal möglichen Punktzahl dieser Domäne:  $\text{standardisierter Domänenwert} = (\text{erreichte Punktzahl} - \text{minimal mögliche Punktzahl}) / (\text{maximal mögliche Punktzahl} - \text{minimal mögliche Punktzahl})$ .

Die Berechnung des standardisierten Domänenwertes erfolgte nur für die Domänen 1 bis 6, da diese den Domänen des validierten AGREE-Instruments entsprechen. Gemäß den Ausführungen der DELBI-Entwickler ist es nicht zulässig, Schwellenwerte für die Domänen festzusetzen, anhand derer Leitlinien als mehr oder weniger „gut“ oder „schlecht“ bewertet werden [26].

Die standardisierten Summenwerte der einzelnen Domänen wurden in Tabelle 7 und Tabelle 8 vergleichend gegenübergestellt.

#### **4.3.2 Methodische Bewertung adaptierter Leitlinien**

Leitlinien wurden in dieser Untersuchung als adaptierte Leitlinien bezeichnet, wenn die Adaptation von bestehenden Quellleitlinien aus inhaltlichen Erwägungen durchgeführt wurde (siehe Abschnitt 1.4.2). Der Bezug auf die Adaptierung bereits bestehender Leitlinien musste in den als adaptiert bezeichneten Leitlinien entweder explizit sein, d. h., es mussten sich im Methodenteil Angaben über die Zugrundelegung anderer Leitlinien befinden oder diese



Leitlinien musste Empfehlungen enthalten, die nachvollziehbar durch die Literaturverknüpfung nur auf anderen Leitlinien beruhten.

Die methodische Bewertung erfolgte analog zu den De-novo-Leitlinien unter Berücksichtigung der Besonderheiten adaptierter Leitlinien. Einige der DELBI-Fragen, die sich auf die methodologische Exaktheit der Recherche und Dokumentation der Evidenz beziehen (Domäne 3), sind auf adaptierte Leitlinien nur eingeschränkt anwendbar. Hierbei handelt es sich um die Fragen 8 („Dokumentation der Recherche nach Primär- und Sekundärliteratur“), 9 („Dokumentation der Kriterien, nach denen Evidenz ein- oder ausgeschlossen wurde“) sowie 12 („Durchgängigkeit der Verknüpfung von Empfehlungen mit der zugrunde liegenden Evidenz“). Diese Fragen sind bei adaptierten Leitlinien nur für die Bereiche anwendbar, in denen eine eigenständige Recherche durchgeführt wurde (z. B. Updaterecherchen), jedoch nicht für die Leitlinie in ihrer Gesamtheit. Diese Fragen waren daher nur dann sinnvoll anwendbar, wenn eine Primärrecherche zumindest in Teilbereichen durchgeführt wurde, und dann auch nur in Bezug auf diese Teilbereiche der Leitlinie.

Um darüber hinaus auch die Qualität des Adaptationsprozesses beschreiben zu können, wurden entsprechende Bewertungskriterien festgelegt und ergänzt. Bislang wurde kein Bewertungsinstrument für adaptierte Leitlinien entwickelt und validiert. Es war für den vorliegenden Bericht jedoch notwendig, auch adaptierte Leitlinien in ihrer methodischen Qualität vergleichen zu können. Daher wurden für diesen Bericht, sich orientierend an der Arbeit der ADAPTE Group [27], Qualitätskriterien festgelegt, die die Kernprozesse des Adaptationsprozesses beschreiben sollen. Zusätzlich zu den auch für die adaptierten Leitlinien sinnvoll anwendbaren DELBI-Fragen wurden daher folgende Fragen zur Bewertung der methodischen Qualität der Adaptation betrachtet:

- Ist der Prozess der Identifizierung der Quelleitlinie(n) transparent und nachvollziehbar beschrieben?
- Wurden die Quelleitlinien bezüglich ihrer Evidenzbasierung geprüft?
- Ist der Auswahlprozess der Quelleitlinie(n) transparent und nachvollziehbar beschrieben?

Die Beantwortung dieser Fragen erfolgte abweichend von DELBI nicht anhand einer 4-Punkte-Skala, sondern mithilfe einer dichotomen Einteilung. Es wurde bewertet, ob die festgelegten Kriterien erfüllt wurden, ohne dies jedoch weiter abzustufen. Sowohl die anwendbaren DELBI-Fragen als auch die ergänzenden Fragen zur Adaptation wurden auf die adaptierte Leitlinie bezogen, nicht auf die Quelleitlinien.

#### **4.4 Synthese der Kernempfehlungen**

Im Anschluss an die Bewertung der methodischen Qualität der Leitlinien wurden diese einer strukturierten Informationssynthese unterzogen. Diese Synthese erfolgte separat für die

Versorgungsaspekte Diagnostik, Therapie (inklusive Patientinneninformation und psychosoziale Betreuung sowie Therapie von Sonderformen), Nachsorge, Behandlung von Lokalrezidiv und Fernmetastasen, Rehabilitation und Kooperation der Versorgungssektoren. Nach der Informationssynthese erfolgte eine inhaltliche Gegenüberstellung der aus den Leitlinien extrahierten Kernempfehlungen und der bereits im DMP Brustkrebs eingeschlossenen Maßnahmen. Als Kernempfehlungen wurden diejenigen Empfehlungen identifiziert, welche als solche von den Autoren der Leitlinie gekennzeichnet waren. In den beiden Leitlinien ASCO SLNB und BCP fand sich keine eindeutige Kennzeichnung der Kernempfehlungen. Für diese Leitlinien wurden deshalb alle Empfehlungen extrahiert. Die extrahierten Kernempfehlungen wurden tabellarisch nach Themenbereichen geordnet aufgelistet (siehe Abschnitt 8).

Für jede Kernempfehlung wurden hierbei die jeweiligen Evidenzlevel bzw. Empfehlungsgrade dargestellt, sofern diese in der Leitlinie oder in einem Methoden- bzw. Hintergrundbericht zur Leitlinie dokumentiert waren. Sofern möglich, wurden für jede Empfehlung die entsprechenden Referenzen, die zur Formulierung der Empfehlung geführt haben, dokumentiert. Die in den Leitlinien zu den Empfehlungen angeführten Referenzen wurden nicht im Original überprüft. Ebenso wurde die in den Leitlinien angeführte Literatur nicht auf ihre inhaltliche Angemessenheit geprüft.

Innerhalb der adaptierten Leitlinien wurden Empfehlungen, analog zu den De-novo-Leitlinien, extrahiert und mit den jeweiligen Evidenzleveln bzw. Empfehlungsgraden sowie mit den entsprechenden Literaturreferenzen versehen, wenn diese angegeben waren. Sofern in einer adaptierten Leitlinie zu einer Empfehlung nur die Quelleitlinie zitiert wurde, wurde in den Tabellen diese Empfehlung ausschließlich mit einer Referenz auf die Quelleitlinie versehen.

Innerhalb der themenbezogenen Tabellen in Abschnitt 8 wurden die Empfehlungen, soweit möglich, nach ihrem Evidenzgrad geordnet, d. h., Empfehlungen mit einem hohen Evidenzgrad zu einem Thema oder Unterthema wurden zuerst aufgeführt.

## **4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan**

Der überarbeitete Berichtsplan (Version 1.0) wurde in der Version vom 12.10.2007 am 25.10.2007 zeitgleich mit der Würdigung der Stellungnahmen publiziert. In diesen Dokumenten wurden die Änderungen des vorläufigen Berichtsplans (Version 0.1 vom 02.07.2007) dokumentiert. Weitere Änderungen bzw. Ergänzungen zur Version 1.0 ergaben sich im Verlauf der Erstellung des Vorberichtes und werden in Abschnitt 4.5.2 erläutert.

### **4.5.1 Änderungen durch die Stellungnahmen zum Berichtsplan**

Der überarbeitete Berichtsplan (Version 1.0) wurde am 25.10.2007 zeitgleich mit der Würdigung der Stellungnahmen publiziert. In diesen Dokumenten wurden die Änderungen

des vorläufigen Berichtsplans (Version 0.1) dokumentiert. Diese werden im Folgenden aufgeführt:

- Der einleitende Satz unter Abschnitt 4.1.2, in dem Bezug auf die eingeschlossenen Leitlinien genommen wird, wurde ergänzt und lautet nun: „In Anlehnung an das bestehende DMP Brustkrebs wurden spezifisch für Brustkrebs entwickelte Leitlinien eingeschlossen, die Empfehlungen zu einem oder mehreren der folgenden Versorgungsaspekte beinhalten.“ Die unterstrichene Ergänzung wurde vorgenommen, um zu verdeutlichen, dass die Benennung der Versorgungsaspekte, zu denen die eingeschlossenen Leitlinien Empfehlungen enthalten sollen, eine Oder-Verknüpfung darstellt.
- Die unter Abschnitt 4.1.2 genannten Punkte wurden um den Versorgungsaspekt „Nachsorge“ ergänzt. Ebenso wurden die „Psychosoziale Betreuung“ und die „Patientinneninformation“ als Einzelaspekte gesondert aufgeführt.
- Zum Ausschlusskriterium A4 in Abschnitt 4.1.3 („Es handelt sich um die Entwurfsfassung einer Leitlinie“) wurde eine erläuternde Fußnote ergänzt. Diese besagt, dass Entwurfsfassungen im Vorbericht berücksichtigt wurden, wenn das angegebene Veröffentlichungsdatum der überarbeiteten oder neu erstellten Leitlinie vor dem geplanten Zeitpunkt der Fertigstellung des Vorberichts durch das IQWiG liegt.
- Eine Erläuterung zur Bedeutung der methodischen Bewertung von Leitlinien mithilfe des DELBI-Instruments wurde in Abschnitt 4.3 ergänzt.

#### **4.5.2 Ergänzungen während der Erstellung des Vorberichts**

Im vorliegenden Bericht wird das Vorgehen im Vergleich zu dem im Berichtsplan in verschiedenen Punkten differenzierter dargestellt. Diese betraf im Wesentlichen folgende Punkte:

Im vorliegenden Bericht wird sich ausführlicher mit dem Thema „adaptierte Leitlinien“ befasst. Hierzu wurde in Abschnitt 1 („Hintergrund“) ein Abschnitt über De-novo- und adaptierte Leitlinien ergänzt (Abschnitt 1.4.1 und Abschnitt 1.4.2).

In Abschnitt 4.1.3.2 wurden zudem zum besseren Verständnis die methodischen Ein- und Ausschlusskriterien in einer eigenen Tabelle dargestellt und die Begriffe „Evidenzlevel“ und „Empfehlungsgrad“ ausführlicher erläutert.

Als Ergänzung zu Abschnitt 4.2 (Leitlinienrecherche) wurde ein neuer Abschnitt 4.2.2 hinzugefügt, in dem die Screening-Schritte, die zur Identifizierung relevanter Leitlinien geführt haben, näher erläutert werden. In Abschnitt 4.3.1 wurden außerdem Details zum Vorgehen bei der Bewertung von Leitlinien mithilfe des DELBI-Instrumentes [25] ergänzt.

Darüber hinaus wurden in Abschnitt 4.3.2 die Besonderheiten bei der Bewertung adaptierter Leitlinien und der Umgang mit diesen Besonderheiten erläutert.

Schließlich wurden auch bei der Beschreibung des Vorgehens bei der Synthese der Kernempfehlungen einige Details in Bezug auf den Umgang mit adaptierten Leitlinien ergänzt (Abschnitt 4.4).

Diese Ergänzungen beinhalten keine Änderung der im Berichtsplan dargestellten Methodik.

#### **4.5.3 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts**

Nach Veröffentlichung des Vorberichts ergaben sich keine Änderungen oder Ergänzungen gegenüber der ursprünglich geplanten Methodik.

## **5 Ergebnisse**

### **5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

#### **5.1.1 Ergebnisse der Recherche in bibliografischen Datenbanken**

Die Erstrecherche in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE und EMBASE erfolgte im Mai und Juni 2007. Um auch Leitlinien zu identifizieren, die bis zum Ende des im Auftrag des G-BA spezifizierten Recherchezeitraums (bis Ende Oktober 2007) veröffentlicht wurden, erfolgte Ende Oktober 2007 eine Nachrecherche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE. Die verwendeten Suchbegriffe sowie Suchstrategien sind in Anhang A dargestellt.

Nach einer Dublettenbereinigung wurden 1.595 potenziell relevante Treffer identifiziert und im Titel und Abstract gescreent. Darüber wurden 79 potenziell relevante Leitlinien identifiziert (1. Screening), die anschließend im Volltext geprüft wurden (2. Screening).

Tabelle 5 sowie Abbildung 1 geben eine Übersicht über die Trefferanzahl der Recherche und der Nachrecherche in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE und EMBASE.

#### **5.1.2 Ergebnisse der Recherche in Leitliniendatenbanken**

Die Erstrecherche in den Leitliniendatenbanken wurde im Juni 2007, die Nachrecherche Ende Oktober 2007 durchgeführt. Insgesamt wurden 84 Webseiten durchsucht. Bei den meisten Webseiten handelte es sich um die Seiten der Institutionen bzw. Fachgesellschaften, die die Leitlinien herausgeben. Eine Liste aller durchsuchten Leitliniendatenbanken bzw. –anbieter befindet sich in Anhang B.

Alle gelisteten Leitliniendatenbanken bzw. –anbieter wurden über die Datenbanken von G-I-N bzw. Leitlinien.de identifiziert. Die im Einzelnen angewandte Suchstrategie richtete sich nach Aufbau und Möglichkeiten der jeweiligen Internetseite. Nur wenige Webseiten ermöglichten eine Suche mit Schlagwörtern, sodass in der Regel jeweils die gesamte Liste von veröffentlichten Leitlinien durchgesehen wurde. Die verwendeten Suchbegriffe sowie die Suchstrategien sind in Anhang A dargestellt.

Insgesamt wurden bei der Recherche in den Leitliniendatenbanken nach dem 1. Screening 86 potenziell relevante Leitlinien identifiziert, die anschließend im Volltext gescreent wurden (2. Screening).

Tabelle 5 sowie Abbildung 1 geben eine Übersicht über die Trefferanzahl der Recherche in den Leitliniendatenbanken.

#### **5.1.3 Anfragen an Autoren oder Fachgesellschaften**

Es wurden folgende Anfragen an Fachgesellschaften oder Autoren gestellt:

- Am 05.06.2007 an die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) die Anfrage um Überlassung der Druckversion der aktuellen Leitlinie „Diagnostic and treatment of patients with primary and metastatic breast cancer guidelines“ von 2007 sowie am 06.09.2007 um die Überlassung der ausführlichen englischen Version [28]
- Am 03.07.2007 an den Autor der „Leitlinie für die Rehabilitation von Patientinnen mit Brustkrebs“ [29] die Anfrage um Überlassung der Druckversion und des Methodenreports der aktuellen Leitlinie
- Am 15.07.2007 an die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) die Anfrage um Überlassung des Methodenreports für die Leitlinie „Radiotherapy of breast carcinoma“ [30]
- Am 6.09.2007 an den Herausgeber der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau“ die Anfrage um Überlassung der Entwurfsfassung der aktualisierten Leitlinie [10]
- Am 24.09.2007 an die Herausgeberin der S3-Leitlinie „Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland“ die Anfrage um Überlassung der Entwurfsfassung der aktualisierten Leitlinie [31]

Aufgrund der Anfragen wurden folgende im Bericht verwertbare Informationen zur Verfügung gestellt:

- Hinweis auf die ausführliche englische Version der AGO-Leitlinie auf der Homepage der AGO [28]
- Methodenreport der Leitlinie „Radiotherapy of breast carcinoma“ [30]
- Druckversion und Methodenreport der „Leitlinie für die Rehabilitation von Patientinnen mit Brustkrebs“ [29]

#### **5.1.4 Stellungnahmen zum Berichtsplan**

Im Rahmen der Stellungnahmen zum Berichtsplan wurde auf die Aktualisierung der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau“ und die dazu bestehende Entwurfsfassung hingewiesen. Die Konsensbildung der Leitlinienautoren war bis zum Ende des im Berichtsplan definierten Recherchezeitraums noch nicht abgeschlossen. Eine Entwurfsfassung der Leitlinie, die Ende Oktober vorlag, wurde von den Leitlinienautoren mit der Bitte zur Verfügung gestellt, diese vertraulich zu behandeln. Aufgrund dessen konnte die Leitlinie nicht in den Vorbericht eingeschlossen werden.

Weiterhin wurde auf die AGO-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms“ hingewiesen. Die aktuelle Version dieser Leitlinie war bereits bei der AGO angefragt (siehe Abschnitt 5.1.3).

### **5.1.5 Stellungnahmen zum Vorbericht**

In einer Stellungnahme wurde allgemein auf die Leitlinien des „National Comprehensive Cancer Network“ (NCCN) hingewiesen. Die Leitlinien der NCCN wurden in den Bericht nicht eingeschlossen, da sie die Methodikkriterien nicht erfüllen. Die im Volltext geprüften, aber aufgrund der allgemeinen und methodischen Ausschlusskriterien ausgeschlossenen Leitlinien sind in Anhang C aufgeführt.

In mehreren Stellungnahmen wurde auf aktualisierte Versionen der AGO-Leitlinie hingewiesen. Zum einen wurde die Druckversion 2007 der Leitlinie genannt [32], zum anderen die Folienversion vom Februar 2008. Beide Versionen der Leitlinie konnten aufgrund ihres Erscheinens nach dem im Berichtsplan definierten Recherchezeitraums nicht im Bericht berücksichtigt werden. In den Bericht wurde vielmehr die zum Zeitpunkt der Recherche bis Oktober 2007 auf der Internetseite der AGO online verfügbare Version der AGO-Leitlinie (Version 1.0, Slides) eingeschlossen [28].

In mehreren Stellungnahmen wurde auf die Anfang 2008 veröffentlichte „Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau“ (im Folgenden als S3-Leitlinie bezeichnet) hingewiesen [23]. Da die S3-Leitlinie entsprechend der Erläuterung zum Ausschlussgrund „A4: Es handelt sich um eine Entwurfsfassung der Leitlinie“ zum Zeitpunkt der Erstellung des Vorberichts als Entwurfsfassung vorlag und die Veröffentlichung der finalen Version der S3-Leitlinie vor dem geplanten Zeitpunkt der Fertigstellung des Abschlussberichts erfolgte, wurde die S3-Leitlinie in den Abschlussbericht eingeschlossen.

### **5.1.6 Resultierender Leitlinienpool**

Über die Suche in den bibliografischen Datenbanken wurden nach dem 1. Screening 79 potenzielle Leitlinien identifiziert. Über die Suche in Leitliniendatenbanken wurden nach dem 1. Screening 86 potenziell relevante Leitlinien gefunden. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde auf die S3-Leitlinie hingewiesen, die nach ihrer Veröffentlichung Anfang 2008 zusätzlich in den Bericht eingeschlossen wurde. Nach dem Ausschluss von Dubletten wurden insgesamt 153 potenziell relevante Leitlinien hinsichtlich der allgemeinen Ein- und Ausschlusskriterien im Volltext geprüft (2. Screening). Aufgrund der allgemeinen Ein- und Ausschlusskriterien wurden 85 Dokumente ausgeschlossen. 68 Leitlinien wurden anschließend hinsichtlich ihrer Evidenzbasierung geprüft (3. Screening). Nach Prüfung der Evidenzbasierung wurden 23 Leitlinien (Tabelle 6) in den Bericht eingeschlossen.

Die eingeschlossenen Leitlinien wurden von Institutionen aus Kanada (n = 8), den USA (n = 2), Großbritannien (n = 2), Frankreich (n = 2), Australien (n = 2), der Schweiz (n = 1) und Deutschland (n = 4) sowie von einem nationalen (n = 1) und einem internationalen Expertengremium (n = 1) herausgegeben.

Nur die S3-Leitlinie [23] und die SIGN-Leitlinie [33] thematisieren nahezu alle Versorgungsaspekte der Erkrankung Brustkrebs. Alle anderen eingeschlossenen Leitlinien konzentrieren sich auf einen oder mehrere der in Abschnitt 4.1.2 beschriebenen Versorgungsaspekte.

Die 23 eingeschlossenen Leitlinien verwenden unterschiedliche Systeme zur Evidenz- und Empfehlungsgradierung. Diese sind in Anhang D dargestellt.

Tabelle 6 enthält darüber hinaus die Information, ob eine Leitlinie als De-novo- oder adaptierte Leitlinie klassifiziert wurde. 13 der 23 Leitlinien wurden als adaptiert gewertet. Der Bezug auf die Adaptierung bereits bestehender Leitlinien war in den als adaptiert bezeichneten Leitlinien entweder explizit, d. h., es befanden sich im Methodenteil der Leitlinie Angaben über die Zugrundelegung anderer Leitlinien oder diese Leitlinien enthielten Empfehlungen, die nachvollziehbar durch die Literaturverknüpfung nur auf anderen Leitlinien beruhten. Für die adaptierten Leitlinien wurden zu wesentlichen Teilbereichen der Thematik Primärrecherchen (zum Teil Update-Recherchen) und Eigenbewertungen der Evidenz durch die Leitlinienersteller vorgenommen. Ein Sonderfall ist die DEGRO-Leitlinie von 2005 [34], die sämtliche Empfehlungen der deutschen Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau“ [10] wortgetreu übernommen hat und eine erneute systematische Literaturrecherche zu diesen Empfehlungen durchführte.

Tabelle 5: Gesamtübersicht der Leitlinienrecherche

<b>Treffer (potenziell themenbezogene Leitlinien) ↓</b>	
Leitliniendatenbanken nach Titel- und Abstractscreening (1. Screening)	86
Bibliografische Datenbanken nach Titel- und Abstractscreening (1. Screening)	79
Hinweise aus den Stellungnahmeverfahren	1
Potenziell relevante Leitlinien ohne Dubletten nach Titel- und Abstractscreening (1. Screening) insgesamt	153
Potenziell relevante Leitlinien nach Prüfung der allgemeinen Ein- und Ausschlusskriterien (2. Screening)	68
Eingeschlossene Leitlinien nach Prüfung der Evidenzbasierung (3. Screening)	23



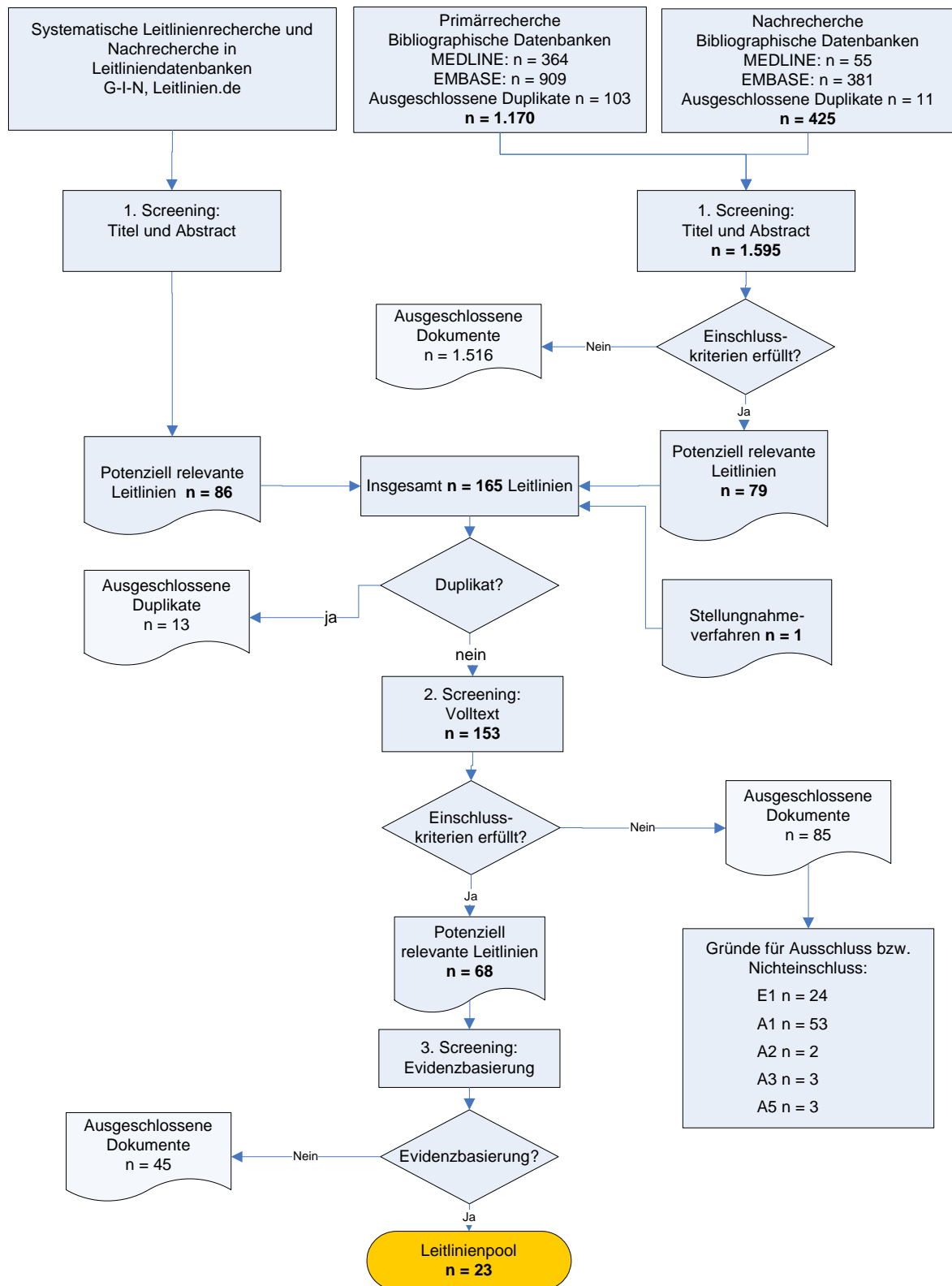


Abbildung 1: Leitlinienrecherche und -screening, Leitlinienpool für die Bewertung

Tabelle 6: Eingeschlossene Leitlinien

Leitliniename	Jahr	Herausgeber	Abkürzung	Adaptierung
<b>Deutsche Leitlinien</b>				
Diagnostic and treatment of patients with primary and metastatic breast cancer guidelines of AGO breast commission: Version 1.0, 2007 (slides) [28]	2007	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)	AGO	Ja
Radiotherapie des Mammakarzinoms. Version 2005 [34]	2005	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V. (DEGRO)	DEGRO	Ja
Leitlinie für die Rehabilitation von Patientinnen mit Brustkrebs [29]	2007	Deutsche Rentenversicherung (DRV)	DRV	Nein
Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau [23]	2008	Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	S3-Leitlinie	Ja
<b>Europäische Leitlinien</b>				
Un guide de pratique pour le diagnostic et le traitement du carcinoma canalaire in situ du sein [35]	2006	Groupe de travail coordonné par la Fédération des Médecins Suisses (FMS)	FMS	Ja
Recommendation pour la pratique clinique. St-Paul-De-Vence : „Cancers du sein“ [36]	2005	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC)	FNCLCC	Ja
Synthesis bulletin of 2005 surveillance. Clinical practice recommendations: The use of PET-FDG in cancers of the breast, ovary and uterus [37]	2006	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC)	FNCLCC PET	Nein
Referral guidelines for suspected cancer in adults and children [38]	2005	National Collaborating Centre for Primary Care (NCC-PC)	NCCPC	Ja
Prise en charge du syndrome douloureux post-mastectomie : revue de la littérature pour des recommandations de bonnes pratiques evidence based et proposition d'arbres de décision [39]	2007	Expertengremium (Labrèze et al.)	SDPM	Ja
Management of Breast Cancer in Women [33]	2005	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	SIGN	Ja

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Eingeschlossene Leitlinien (Fortsetzung)

<b>Leitliniename</b>	<b>Jahr</b>	<b>Herausgeber</b>	<b>Abkürzung</b>	<b>Adaptierung</b>
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>				
American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer [40]	2005	American Society of Clinical Oncology (ASCO)	ASCO SLNB	Nein
Update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer [41]	2007	American Society of Clinical Oncology (ASCO)	ASCO TM	Ja
Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting [42]	2006	Expertengremium (Loibl et al.)	BCP	Ja
The role of aromatase inhibitors in adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer [43]	2007	Cancer Care Ontario (CCO)	CCO AI	Nein
Adjuvant Taxane therapy for women with early-stage, invasive breast cancer [44]	2006	Cancer Care Ontario (CCO)	CCO AT	Nein
Management of ductal carcinoma in situ of the breast [45]	2006	Cancer Care Ontario (CCO)	CCO DCIS	Nein
Diagnostic imaging in breast cancer: recommendations report [46]	2006	Cancer Care Ontario (CCO)	CCO DI	Ja
The role of Gemcitabine in the management of metastatic breast cancer [47]	2007	Cancer Care Ontario (CCO)	CCO G	Nein
The role of Her2 in systemic and radiation therapy for women with breast cancer [48]	2007	Cancer Care Ontario (CCO)	CCO HER2	Nein
The role of Trastuzumab in adjuvant and neoadjuvant therapy in women with Her2-overexpressing breast cancer [49]	2006	Cancer Care Ontario (CCO)	CCO TR	Nein
Recommendations for aromatase inhibitors as adjuvant endocrine therapy [50]	2006	National Breast Cancer Coalition (NBCC)	NBCC AI	Ja
Recommendations for use of Trastuzumab (Herceptin) for the treatment of HER2-positive breast cancer [51]	2007	National Breast Cancer Coalition (NBCC)	NBCC TR	Nein
Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 9. follow-up after treatment for breast cancer (2005 Update) [52]	2005	Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer (SCCPG)	SCCPG FU	Ja

## **5.2 Ergebnisse der Leitlinienbewertung**

Die eingeschlossenen De-novo- bzw. adaptierten Leitlinien wurden, wie in Abschnitt 4.3 erläutert, bezüglich ihrer methodischen Qualität mit dem Instrument DELBI bewertet. Auf alle adaptierten Leitlinien wurde zusätzlich zur Bewertung mit DELBI das Fragenset zur Bewertung des Adaptierungsprozesses angelegt (siehe Abschnitt 4.3.2).

### **5.2.1 Ergebnisse der Bewertung von De-novo-Leitlinien**

Die standardisierten Domänenwerte der DELBI-Bewertung der De-novo-Leitlinien sind Tabelle 7 zu entnehmen. Die standardisierten Domänenwerte liegen zwischen 0 (niedrigster Wert) und 1 (bester Wert). Die besten Bewertungen wurden in den Domänen 1 („Geltungsbereich“) und 4 („Klarheit und Gestaltung“) erreicht. Die niedrigsten Bewertungen wurden für Domäne 5 („generelle Anwendbarkeit“) vergeben. Auch die Domäne 2 („Beteiligung von Interessengruppen“) wurde generell sehr niedrig bewertet. Hohe Werte für Domäne 6 („redaktionelle Unabhängigkeit“) zeigten sich lediglich bei den CCO-Leitlinien. Für Domäne 3 („Methodische Exaktheit der Leitlinienentwicklung“) wurde als bester Domänenwert 0,67 vergeben. Die geforderten Kriterien der methodischen Exaktheit und Transparenz dieser Domäne waren insgesamt gesehen häufig unzureichend erfüllt.

### **5.2.2 Ergebnisse der Bewertung von adaptierten Leitlinien**

Die Ergebnisse der Bewertung der adaptierten Leitlinien sind Tabelle 8 und Tabelle 9 zu entnehmen.

Die Ergebnisse der standardisierten Domänenbewertung der adaptierten Leitlinien unterschieden sich im Hinblick auf die am höchsten bzw. die am niedrigsten bewerteten Domänen nicht von denen der De-novo-Leitlinien. In den am besten bewerteten Domänen 1 („Geltungsbereich“) und 4 („Klarheit und Gestaltung“) wurden jeweils von einzelnen Leitlinien Werte bis 1 erreicht. Da für alle adaptierten Leitlinien in wesentlichen Bereichen auch systematische Evidenzrecherchen durchgeführt wurden, wurde für alle eine Bewertung für Domäne 3 („methodische Exaktheit der Leitlinienentwicklung“) durchgeführt. Die Kriterien der methodischen Exaktheit und Transparenz dieser Domäne waren auch für die adaptierten Leitlinien häufig unzureichend erfüllt.

Die Bewertung der Qualität des Adaptierungsprozesses (Tabelle 9) zeigt, dass die Leitlinien, die als adaptiert klassifiziert wurden, den Prozess und die Methodik der Adaptierung überwiegend oftmals nur wenig transparent darstellen. Nur die CCO DI-, S3- und NCCPC-Leitlinie erfüllten 3 der abgefragten Qualitätskriterien. Insbesondere der Auswahlprozess der Quellleitlinien war zumeist unzureichend oder gar nicht dokumentiert. Ein spezifischer Prozess zur Identifizierung von Quellleitlinie(n) war nur in 6 der 13 adaptierten Leitlinien beschrieben.

Tabelle 7: DELBI-Bewertungen der eingeschlossenen De-novo-Leitlinien (standardisierte Domänenwerte)

Leitlinie	Domäne	1: Geltungsbereich <sup>1</sup>	2: Interessengruppen <sup>1</sup>	3: Methoden <sup>1</sup>	4: Klarheit <sup>1</sup>	5: Anwendbarkeit <sup>1</sup>	6: Unabhängigkeit <sup>1</sup>
ASCOSLNB		0,56 (8)	0,42 (2)	0,67 (1)	0,5 (9)	0,22 (1)	0,67 (6)
CCO AI		0,78 (1)	0,25 (4)	0,62 (3)	0,92 (1)	0 (3) <sup>2</sup>	0,83 (1)
CCO AT		0,78 (1)	0,25 (4)	0,67 (1)	0,83 (3)	0 (3) <sup>2</sup>	0,83 (1)
CCO DCIS		0,78 (1)	0,25 (4)	0,62 (3)	0,83 (3)	0 (3) <sup>2</sup>	0,67 (6)
CCO G		0,78 (1)	0,25 (4)	0,62 (3)	0,83 (3)	0 (3) <sup>2</sup>	0,83 (1)
CCO HER2		0,67 (5)	0,25 (4)	0,62 (3)	0,92 (1)	0 (3) <sup>2</sup>	0,83 (1)
CCO TR		0,67 (5)	0,25 (4)	0,62 (3)	0,83 (3)	0 (3) <sup>2</sup>	0,83 (1)
DRV		0,67 (5)	0,58 (1)	0,57 (8)	0,25 (10)	0,11 (2)	0,17 (8)
FNCLCC PET		0,33 (10)	0,25 (4)	0,52 (9)	0,58 (8)	0 (3) <sup>2</sup>	0,17 (8)
NBCC TR		0,56 (8)	0,42 (2)	0,52 (9)	0,83 (3)	0 (3) <sup>2</sup>	0,17 (8)

1: Standardisierter Domänenwert: (erreichte Punktzahl – minimal mögliche Punktzahl) / (maximal mögliche Punktzahl – minimal mögliche Punktzahl). In der Klammer ist die Rangfolge angegeben, bei gleichem standardisiertem Domänenwert wurden gleiche Ränge vergeben.  
Farblgende: ■ höchster standardisierter Domänenwert dieser Domäne, ■ niedrigster standardisierter Domänenwert dieser Domäne.  
2: Es wurde die minimal mögliche Punktzahl erreicht (und damit Zähler = 0).

Tabelle 8: DELBI-Bewertungen der eingeschlossenen adaptierten Leitlinien (standardisierte Domänenwerte)

Leitlinie	Domäne	1: Geltungsbereich <sup>1</sup>	2: Interessengruppen <sup>1</sup>	3: Methoden <sup>1</sup>	4: Klarheit <sup>1</sup>	5: Anwendbarkeit <sup>1</sup>	6: Unabhängigkeit <sup>1</sup>
AGO		0,44 (9)	0,08 (12)	0,33 (11)	0,42 (10)	0 (6) <sup>2</sup>	0,17 (8)
ASCO TM		0,56 (7)	0,33 (6)	0,48 (7)	0,67 (6)	0,11 (4)	0,67 (2)
BCP		0,67 (3)	0,17 (9)	0,33 (11)	0,5 (9)	0 (6) <sup>2</sup>	0,17 (8)
CCO DI		0,78 (2)	0,25 (7)	0,62 (2)	0,75 (4)	0 (6) <sup>2</sup>	0,33 (5)
DEGRO		0,67 (3)	0,58 (2)	0,48 (7)	0,25 (13)	0,11 (4)	0,17 (8)
FMS		0,22 (13)	0,08 (12)	0,38 (10)	0,42 (10)	0 (6) <sup>2</sup>	0,5 (3)
FNCLCC		0,67 (3)	0,17 (9)	0,48 (7)	0,58 (8)	0 (6) <sup>2</sup>	0,33 (5)
NBCC AI		0,56 (7)	0,42 (4)	0,52 (4)	0,83 (3)	0 (6) <sup>2</sup>	0,17 (8)
NCCPC		1 (1)	0,58 (2)	0,52 (4)	1 (1)	0,44 (1)	0,5 (3)
SCCPG FU		0,44 (9)	0,25 (7)	0,52 (4)	0,75 (4)	0 (6) <sup>2</sup>	0,17 (8)
SDPM		0,44 (9)	0,17 (9)	0,19 (13)	0,42 (10)	0 (6) <sup>2</sup>	0 (13)
SIGN		0,44 (9)	0,42 (4)	0,57 (3)	0,67 (6)	0,33 (2)	0,33 (5)
S3-Leitlinie		0,67 (3)	0,83 (1)	0,67 (1)	1 (1)	0,33 (2)	0,83 (1)

1: Standardisierter Domänenwert: (erreichte Punktzahl – minimal mögliche Punktzahl) / (maximal mögliche Punktzahl – minimal mögliche Punktzahl). In der Klammer ist die Rangfolge angegeben, bei gleichem standardisiertem Domänenwert wurden gleiche Ränge vergeben.  
Farblegende: ■ höchster standardisierter Domänenwert dieser Domäne, ■ niedrigster standardisierter Domänenwert dieser Domäne.  
2: Es wurde die minimal mögliche Punktzahl erreicht (und damit Zähler = 0).

Tabelle 9: Ergebnisse des Fragensegments zur Beurteilung des Adaptierungsprozesses

<b>Frage Leitlinie</b>	<b>Prozess der Identifi- zierung von Quell- leitlinie(n) ist beschrieben</b>	<b>Quelleitlinie(n) wurde(n) bezüglich ihrer Evidenzba- sierung geprüft</b>	<b>Auswahlprozess der Quelleitlinien ist nachvollziehbar beschrieben</b>	<b>Summe erfüllter Kriterien</b>
AGO	nein	nein	nein	0
ASCO TM	nein	nein	nein	0
BCP	nein	nein	nein	0
CCO DI	ja	ja	ja	3
DEGRO	ja	ja	nein	2
FMS	nein	nein	nein	0
FNCLCC	ja	nein	nein	1
NBCC AI	nein	nein	nein	0
NCCPC	ja	ja	ja	3
SCCPG FU	nein	nein	nein	0
SDPM	nein	nein	nein	1
SIGN	ja	ja	nein	2
S3-Leitlinie	ja	ja	ja	3

### 5.3 Synthese der Kernempfehlungen

In den folgenden Abschnitten werden die Kernempfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien dargestellt und den bereits im DMP Brustkrebs 2005 enthaltenen Empfehlungen gegenübergestellt. Dabei folgt die Darstellung der Gliederung der Anlage 3 der RSAV [5]. Die Empfehlungen wurden nach ihrem Inhalt den Gliederungspunkten 1.1 bis 1.9 der Anlage 3 der RSAV [5] zugeordnet. Zur besseren Übersicht wurden gegebenenfalls neue Unterpunkte eingefügt.

Für die Synthese wurden alle Kernempfehlungen der jeweiligen Leitlinien extrahiert. Die zugehörigen Evidenz- und Empfehlungsgrade wurden dokumentiert und, so weit wie möglich, der zugrunde liegenden Literatur zugeordnet. Diese Dokumentation befindet sich in Abschnitt 8. Die in den Leitlinien als Evidenzgrundlage für die Empfehlungen genannte Literatur wurde für diesen Bericht nicht überprüft. Gleichwohl wurden sie in den Tabellen im Abschnitt 8 aufgeführt, um nachvollziehbar darzustellen, welche Evidenz den Empfehlungen von den Leitlinienautoren zugrunde gelegt wird. Die extrahierten Empfehlungen wurden in der Originalsprache belassen (Deutsch, Englisch oder Französisch). Dies geschah, um subjektive Interpretationen bei der Übersetzung der Zitate zu vermeiden.

Die hier eingeschlossenen Leitlinien verwenden unterschiedliche Systeme zur Evidenz- und Empfehlungsgradierung (siehe Anhang D). Bei der Synthese wurden die Originalangaben dokumentiert, da für eine Standardisierung auf ein einheitliches System geeignete und validierte Instrumente fehlen.

Tabelle 10 gibt einen Überblick über die in den jeweiligen Leitlinien abgedeckten Bereiche der Anlage 3 der 13. RSAV-Änderungsverordnung [5] (im Folgenden „DMP 2005“ genannt).

Bei der Erstellung der Dokumentation wurden Empfehlungen mit einem hohen Evidenzgrad themenbezogen jeweils zuerst aufgeführt, da diese im Sinne der evidenzbasierten Medizin als relevante Empfehlungen gewertet wurden. Im folgenden Text zur Extraktion der Kernempfehlungen sind Empfehlungen mit Inhalten, die im DMP 2005 nicht enthalten sind, bzw. grundsätzlich anderslautende Empfehlungen fettgedruckt dargestellt. Sie wurden als neue Empfehlungen gewertet. Empfehlungen, die Inhalte des DMP spezifizieren oder konkretisieren, wurden demgegenüber nicht markiert, sondern sprachlich gekennzeichnet. Für die Versorgungsaspekte wird darüber hinaus benannt, ob es mit dem DMP 2005 übereinstimmende Empfehlungen gibt.

Die Darstellung der Leitlinienempfehlungen in den Abschnitten 5.3.1 bis 5.3.7 bezieht sich ausschließlich auf die 22 Leitlinien, die bereits in den Vorbericht eingeschlossen wurden. Die Empfehlungen der neu in den Abschlussbericht aufgenommenen S3-Leitlinie wurden ergänzend im Abschnitt 5.3.8 aufgeführt. Dabei wurde auch darauf hingewiesen, inwieweit die Empfehlungen der S3-Leitlinie über die Empfehlungen der bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien hinausgehen.



Tabelle 10: Spektrum der in den Leitlinien abgedeckten Versorgungsbereiche des DMP Brustkrebs

Leitlinie	Gliederungspunkte											
	Diagnostik	Patientinneninformation	Psycho-soziale Betreuung	Operative Therapie (adjuvant)	Strahlentherapie (adjuvant)	Systemisch (neo-)adjuvante Therapie	Therapie von Sonderformen	Nachsorge	Diagnostik / Therapie fortgeschrittener Erkrankungen	Palliativ- und Schmerztherapie	Rehabilitation	Kooperation der Versorgungs-sektoren
AGO												
ASCO SLNB				Axilla								
ASCO TM						ET, ChT	DCIS					
BCP							Ca in SS					
CCO AI						ET						
CCO AT						ChT						
CCO DCIS							DCIS					
CCO DI												
CCO G												
CCO HER2						ChT						
CCO TR						AT						
DEGRO							LF, DCIS					
DRV												
FMS							DCIS					
FNCLCC	HER2			Axilla	Axilla	ET, ChT, AT						
FNCLCC PET	PET											

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Spektrum der in den Leitlinien abgedeckten Versorgungsbereiche des DMP Brustkrebs

Leitlinie	Gliederungspunkte											
	Diagnostik	Patientinneninformation	Psycho-soziale Betreuung	Operative Therapie (adjuvant)	Strahlentherapie (adjuvant)	Systemisch (neo-)adjuvante Therapie	Therapie von Sonderformen	Nachsorge	Diagnostik / Therapie fortgeschrittener Erkrankungen	Palliativ- und Schmerztherapie	Rehabilitation	Kooperation der Versorgungs-sektoren
NBCC AI						ET						
NBCC TR						AT						
NCCPC												
SCCPG FU												
SDPM												
SIGN						ET, ChT, AT	DCIS					
S3-Leitlinie												

AT = Antikörpertherapie; Axilla = Empfehlungen zur operativen Therapie der Axilla; Ca in SS = Empfehlungen zum Brustkrebs in der Schwangerschaft; ChT = Chemotherapie; DCIS = Empfehlungen zum duktalem In-situ-Karzinom; ET = endokrine Therapie; HER2 = Empfehlungen zur Bestimmung des humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors 2; LF = Empfehlungen zum lokal fortgeschrittenen Brustkrebs; PET = Empfehlungen zur Positronenemissionstomografie

### 5.3.1 Diagnostik und Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie

In Abschnitt 1.2 „Diagnostik“ der Anlage 3 der 13 RSAV-Änderungsverordnung [5] wird ausgeführt, dass die Diagnose Brustkrebs erst nach histologischer Sicherung gestellt werden kann. Erst nach schriftlicher Bestätigung der histologisch gesicherten Diagnose durch den behandelnden Arzt (Abschnitt 3.1 „allgemeine Teilnahmevoraussetzungen“ des DMP 2005) kann die Patientin in das DMP aufgenommen werden. Die der histologischen Sicherung vorausgehenden oder diese begleitenden diagnostischen Maßnahmen sind unter 1.3 „Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie“ des DMP 2005 spezifiziert. Die beiden Punkte „Diagnostik“ und „Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie“ werden hier deshalb gemeinsam behandelt.

Vor Einleitung der Primärtherapie sollten gemäß dem DMP 2005 die klinische Untersuchung und die Mammografie in 2 Ebenen erfolgt sein. Optional wird die Durchführung einer Mammasonografie vor allem bei dichtem Drüsenkörper empfohlen. Eine perioperative Suche nach Fernmetastasen sollte erfolgen, wenn dies für die weitere Therapieplanung von Bedeutung ist. Grundsätzlich sollten alle erhobenen Vorbefunde genutzt werden. Für die definitive Therapieplanung werden pathomorphologisch weiterhin folgende Parameter der Befundung gefordert: Tumortyp, Tumorgöße, Lymphangiosis bzw. Hämangiosis carcinomatosa, Multifokalität bzw. –zentrität, Lymphknotenstatus, histologische Beurteilung der Schnittränder, Ausdehnung des intraduktalen Karzinomanteils, Grading und Hormonrezeptorstatus. Es sollte geprüft werden, ob die Patientin von der Bestimmung des Her2-Status profitieren würde.

Zum Thema Diagnostik und den zu ergreifenden Maßnahmen vor Einleitung der Primärtherapie wurden insgesamt Empfehlungen aus 7 Leitlinien identifiziert (AGO, ASCO TM, CCO DI, DEGRO, FNCLCC, FNCLCC PET, SIGN). Die Kernempfehlungen werden im Folgenden zusammengefasst, dabei werden zuerst die Empfehlungen zur bildgebenden Diagnostik und danach die Empfehlungen zur pathomorphologischen Differenzierung des Mammakarzinoms dargestellt.

Die Basisuntersuchungen Palpation und Mammografie werden entsprechend dem DMP 2005 in allen Leitlinien zum Thema empfohlen.

Zusätzlich zur Mammografie wird bei der AGO- sowie der CCO-DI- und der DEGRO-Leitlinie die **Mammasonografie grundsätzlich als bildgebendes Verfahren der Basisuntersuchung genannt** (AGO: LoE 2b, GoR B, ++; CCO DI: indicated (supplementary); DEGRO: LoE 2b, GoR B). Diese Untersuchung wird im DMP 2005 bisher optional, vor allem bei dichtem Drüsenkörper, empfohlen.

**Die im DMP 2005 nicht aufgeführte Magnetresonanztomografie (MRT) wird in 4 Leitlinien (AGO, CCO DI, DEGRO, SIGN) jeweils für spezifische Indikationen genannt** (AGO: LoE 3b, 4c, GoR B, C; +/-, +; CCO DI: GoR Indicated / Specialized Study;

DEGRO: LoE 4; SIGN: LoE 2+, 4, GoR C). **Die MRT ist demzufolge v. a. bei palpablen, mammografisch bzw. mammasonografisch okkulten oder unklaren Läsionen indiziert sowie bei Lymphknotenmetastasen mit unbekanntem Primärtumor (CCO DI), lobulärem Tumor und hohem Risiko für mehrere Brustkrebsherde (Multifokalität). Die AGO-Leitlinie empfiehlt den Einsatz bei Frauen mit hereditärem Brustkrebs (LoE 4c, GoR C, +). Die CCO-DI-Leitlinie empfiehlt – ohne Angabe eines Evidenzgrads – zur Evaluation des Therapieansprechens bei lokal fortgeschrittenem Brustkrebs nur die MRT (GoR recommended), nicht aber Mammografie, Mammasonografie oder Computertomografie.**

**Die französische Leitlinie FNCLCC zur Positronenmissionstomografie (PET) empfiehlt die PET ausdrücklich nicht zur Primärdiagnostik eines Mammakarzinoms (LoE A, GoR Standard). Die CCO-DI-Leitlinie rät – ohne Angabe eines Evidenzgrads – vom Einsatz der Computertomografie im Rahmen eines primären Stagings explizit ab (GoR not recommended).** Diese beiden Untersuchungsverfahren werden im DMP 2005 nicht aufgeführt.

Die DEGRO-Leitlinie spezifiziert die Empfehlung des DMP 2005 zur perioperativen Suche nach Fernmetastasen bei lokal fortgeschrittenem oder symptomatischem Karzinom, indem die konkreten bildgebenden Verfahren Röntgen-Thorax-Untersuchung, Leberonografie und Skelettszintigrafie genannt werden (LoE 2b, GoR B).

**Im Hinblick auf die weitere Diagnosesicherung wird in der AGO-, der DEGRO- und der SIGN-Leitlinie die Sicherung des suspekten Befunds durch ein minimalinvasives Verfahren gefordert (AGO: LoE 1; GoR A,++; DEGRO: LoE 3, GoR ; SIGN: LoE 2++, GoR B). Die Indikation für eine offene Biopsie nach einem zweifelhaften stanzbiopsischen Ergebnis wird in der AGO-Leitlinie ebenfalls mit einem Evidenzgrad von 1 empfohlen (GoR A, ++). Als erste diagnosesichernde Maßnahme soll die offene Biopsie nur in Einzelfällen herangezogen werden (LoE 2a, GoR B, +/-), wenn keine Alternative möglich ist. Eine Bestimmung der Hormonrezeptoren und des Her2-Status aus dem durch die Stanzbiopsie gewonnenen Material wird von der AGO-Leitlinie uneingeschränkt empfohlen (LoE 3b, GoR C, ++). Ein Schnellschnitt aus der Stanzbiopsie wird nicht empfohlen (LoE 5, GoR D, -), ein Schnellschnitt aus der offenen Biopsie in Einzelfällen (LoE 2a, GoR B, +/-). Für die histologische Aufarbeitung von Stanzbiopsien gibt die AGO-Leitlinie ebenfalls detaillierte Empfehlungen mit niedrigem Evidenzgrad.** Die Art der Diagnosesicherung wird im DMP 2005 nicht thematisiert.

**Die ASCO-TM-Leitlinie empfiehlt im Rahmen der Primärdiagnostik mit Hinweis auf die unzureichende Studienlage ohne Angabe eines Evidenzgrads keine routinemäßigen Tumormarkerbestimmungen.** Tumormarkerbestimmungen werden im DMP 2005 nicht thematisiert.

Die Empfehlungen zu histopathologischen Untersuchungen des Tumorpräparats werden durch die AGO-Leitlinie spezifiziert, indem eine eindeutige topografische Markierung und die radiologische Kontrolle von Mikroverkalkungen empfohlen werden (LoE 1, GoR A, ++). Als „good clinical practice“ für alle Patientinnen werden die bereits im DMP 2005 aufgeführten histologischen Bestimmungen empfohlen. Zur histologischen Untersuchung nach neoadjuvanter Therapie empfiehlt die AGO-Leitlinie die Vergabe des Tumorstadiums ypTx, falls das Tumorbett nicht identifiziert werden kann (LoE 1c, GoR A, ++), sowie die Anwendung systematischer Schnitte am Exzisionspräparat und von Stufenschnitten bei allen entfernten Lymphknoten (jeweils LoE 5). Die histologische Untersuchung nach neoadjuvanter Therapie wurde im DMP Brustkrebs bisher nicht spezifiziert. Die AGO-Leitlinie gibt weiterhin detaillierte Empfehlungen zur histologischen Aufarbeitung von Sentinel-Lymphknoten, von denen mit LoE 2b die Aufarbeitung in 2-3 mm messenden Scheiben und Stufenschnitte mit mind. 500 µm uneingeschränkt empfohlen werden (GoR B, ++). Die DEGRO-Leitlinie spezifiziert ohne Angabe von Evidenz- und Empfehlungsgrad als „good clinical practice“ im Vergleich zum bisherigen DMP, dass der Lymphknotenstatus die Angabe entfernter und befallener Lymphknoten, das Dokumentieren eines Kapseldurchbruchs und die Vergabe des pN-Status beinhaltet.

**Bei den neuen Empfehlungen zur histopathologischen Diagnostik prognostischer und prädiktiver Faktoren liegt der Fokus auf der Bestimmung des Her2-Status.** Die FNCLCC-Leitlinie widmet der Technik der Bestimmung des Her2-Status ein eigenes Kapitel. Ohne Angabe eines Evidenzgrads, aber mit höchstem Empfehlungsgrad wird empfohlen, dass **jedes Mammakarzinom so entnommen werden soll, dass der Her2-Status optimal bestimmt werden kann. Der Her2-Status wird als unverzichtbar zur primären Therapieplanung gewertet.** Die Bestimmung soll am in Paraffin fixierten Tumorpräparat vorgenommen werden, vorzugsweise mit der immunhistochemischen Methode, bei zweifelhaften Fällen gesichert durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder Chromogene-in-situ-Hybridisierung (CISH). Die Befolgung strikter Qualitätssicherungsmaßnahmen wird empfohlen. Für alle diese Empfehlungen gilt Evidenzlevel 1 und Empfehlungsgrad A. Die AGO-Leitlinie empfiehlt ebenfalls einen positiven FISH- oder positiven immunhistochemischen Status zur Wertung als Her2 positiv für jedes Mammakarzinom (LoE 1a, GoR A, ++). Die Her2-Bestimmung – und die dazu zu verwendende Technik – wird im DMP 2005 nicht bei den Maßnahmen der Primärtherapie, sondern bei der Behandlung der Diagnostik fortgeschrittenerer Erkrankungen aufgeführt.

In der DEGRO-Leitlinie **wird des Weiteren ausgeführt, dass die Invasionsfaktoren Urokinaseplasminogenaktivator (uPA) und Plasminogenaktivatorinhibitor (PAI) bei nodalnegativem Mammakarzinom weitere prognostische Informationen liefern können (LoE 1a, GoR A). Diese Empfehlung wird neben der AGO-Leitlinie für primäre Mammakarzinome generell (LoE 1a, GoR A, +) und ohne Angabe eines Evidenzgrads auch von der ASCO TM gegeben. Die Bestimmung weiterer prognostischer Marker wird von der ASCO-TM-Leitlinie mit Verweis auf die ungenügende Studienlage nicht**

**empfohlen. Eine Ausnahme bildet hier die Anwendung der Genexpressionsanalyse Oncotype DX zur Abschätzung des Rezidivrisikos bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen (LoE II, III) für die Indikationsstellung einer Chemotherapie statt einer Therapie mit Tamoxifen.** Die Bestimmung dieser Marker wird im DMP 2005 nicht thematisiert.

Die extrahierten Empfehlungen sind Tabelle 13 zu entnehmen.

Die Empfehlungen der zusätzlich in den Abschlussbericht eingeschlossenen S3-Leitlinie zur Diagnostik und zu Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie sind im Abschnitt 5.3.8.1 zusammenfassend dargestellt.

### **5.3.2 Therapie**

Im DMP 2005 wird im Abschnitt „Therapie“ zunächst der Unterpunkt „Grundsätze der Therapie“ aufgeführt. Dort werden unter anderem die Patientinneninformation und die psychosoziale Betreuung der Patientin als integraler Bestandteil des gesamten Versorgungsprozesses thematisiert. Diese beiden Punkte werden deshalb – entsprechend der thematischen Platzierung der Themen im bisherigen DMP – in den Abschnitten 5.3.2.1 und 5.3.2.2 besprochen. Anschließend folgen die Kapitel operative Therapie (5.3.2.3), Strahlentherapie (5.3.2.4), systemische Therapie (5.3.2.5) und Sonderformen des Brustkrebses (5.3.2.6).

#### **5.3.2.1 Patientinneninformation**

Im DMP 2005 wird auf die Notwendigkeit der ausführlichen Information der Patientin über ihre Brustkrebserkrankung und über die Therapieoptionen vor Beginn der definitiven Therapie hingewiesen, insbesondere hinsichtlich der brusterhaltenden und der ablativen Operationsformen. In den einzelnen Phasen der Therapie soll die Patientin über Nutzen und Risiken der zur Verfügung stehenden Behandlungsmethoden informiert werden. Die Informationen sollen inhaltlich neutral, aber empathisch im Hinblick auf die psychische Situation der Patientin übermittelt werden.

Zur Patientinneninformation wurden Empfehlungen aus 2 Leitlinien identifiziert (NCCPC und SIGN). Die Empfehlungen der SIGN-Leitlinie spezifizieren die im DMP 2005 enthaltenen Empfehlungen. In einer generellen Empfehlung wird betont, dass die klinischen Gespräche mit den Brustkrebspatientinnen diesen die anstehenden Behandlungsentscheidungen erleichtern sollen (LoE 1++, 1+, GoR A). Zur Verbesserung der Kommunikation sollen schriftliche Behandlungspläne, spezifische Fragebögen zum Informationsbedarf („prompt sheets“) und Entscheidungshilfen („decision aids“) eingesetzt werden (LoE 1++, 1+, GoR A). Den Patientinnen sollen Tonbänder oder zusammenfassende Arztbriefe von wichtigen Besprechungen zur Verfügung gestellt werden (LoE 1++, 1+, GoR A). Weiterhin wird empfohlen, Kliniker zu ermutigen, validierte

Kommunikationsfortbildungen zu besuchen (LoE 1++, GoR A). Als „good clinical practice“ wird geraten, nach validierten Kommunikationstrainings auf den Transfer und das Aufrechterhalten der neuen Fähigkeiten zu achten.

**Mit einem weniger hohen Evidenzgrad von 2++ und 3 wird in der SIGN-Leitlinie empfohlen, allen Patientinnen den Kontakt zu einer speziell ausgebildeten „Breast Care Nurse“ zu ermöglichen (GoR C) – sowohl für Informationen als auch zur psychologischen Unterstützung.** Informationen zu der „Breast Care Nurse“ sollen – dies wird in der Leitlinie als „good clinical practice“ genannt – nicht nur der Patientin und ihren Angehörigen, sondern auch dem gesamten multidisziplinären Team und dem Primärarzt vorliegen. Diese Empfehlungen sind im Vergleich zum DMP 2005 neu.

Die extrahierten Empfehlungen sind Tabelle 14 zu entnehmen.

Die Empfehlungen der zusätzlich in den Abschlussbericht eingeschlossenen S3-Leitlinie zur Patientinneninformation sind im Abschnitt 5.3.8.2 zusammenfassend dargestellt.

### 5.3.2.2 Psychosoziale Betreuung

Im DMP 2005 wird gefordert, Maßnahmen der psychosozialen Betreuung im gesamten Versorgungsprozess zu berücksichtigen und dafür ein strukturiertes Unterstützungs- und Beratungsangebot vorzusehen. Es soll von dem behandelnden Arzt sowohl in der Zeit der Primärtherapie als auch während der Nachsorge geprüft werden, ob eine weitergehende Diagnostik bzw. Behandlung erforderlich ist.

Allgemeine Empfehlungen zur psychosozialen Betreuung wurden in der SIGN-Leitlinie und in Bezug auf die Nachsorge in der AGO-Leitlinie und der SCCPG-FU-Leitlinie identifiziert. Die Empfehlungen der AGO und der SIGN-Leitlinie spezifizieren die bestehenden Empfehlungen des DMP 2005. Die SIGN-Leitlinie benennt konkrete Therapieformen für die Patientinnen. Patientinnen, die einen entsprechenden Bedarf äußern, sollen generell Zugang zu psychologischer Betreuung in einer Gruppe haben (LoE 1++, GoR A). Auch die AGO-Leitlinie empfiehlt unterstützende Gruppen (LoE 1b, GoR A, +). In Bezug auf die Art der psychologischen Therapie wird in der SIGN-Leitlinie für alle Stadien der Brustkrebserkrankung eine kognitive Verhaltenstherapie empfohlen. Bei Patientinnen mit metastasierter Erkrankung wird des Weiteren zu einer unterstützenden Ausdruckstherapie geraten (jeweils LoE 1+, GoR A). Für Patientinnen mit Angststörungen und depressiven Störungen wird ebenfalls eine kognitive Verhaltenstherapie – allein oder in einer Gruppe – empfohlen (LoE 1++, GoR A). Als „good clinical practice“ wird einerseits betont, dass die Wahl der Art der Therapie der Patientin überlassen bleiben sollte, und andererseits, dass die psychologischen Interventionen nach validierten Studienprotokollen unter Hinzuziehen lokaler psychologischer Einrichtungen implementiert werden sollen.

**Die AGO-Leitlinie empfiehlt in Einzelfällen die Unterstützung durch eine speziell ausgebildete „Breast Care Nurse“ (LoE 2b, GoR B, +/-). Die SIGN-Leitlinie empfiehlt demgegenüber für alle Patientinnen einen Zugang zu einer „Breast Care Nurse“ (LoE 2+, 3+, GoR C).** Informationen zur „Breast Care Nurse“ sollen nicht nur den Patientinnen und ihren Angehörigen, sondern auch dem gesamten betreuenden Team einschließlich des Primärarztes vorliegen.

Als „good clinical practice“ wird von der SIGN-Leitlinie des Weiteren empfohlen, routinemäßig psychische Belastungsfaktoren zu erheben und den Umgang damit anhand von Protokollen und Behandlungspfaden festzulegen.

Die extrahierten Empfehlungen sind Tabelle 15 zu entnehmen.

Die Empfehlungen der zusätzlich in den Abschlussbericht eingeschlossenen S3-Leitlinie zur psychosozialen Betreuung sind im Abschnitt 5.3.8.3 zusammenfassend dargestellt.

### **5.3.2.3 Operative Therapie des Brustkrebses (ohne Sonderformen)**

Zur operativen Therapie des Brustkrebses (ohne Sonderformen) wurden Empfehlungen in 6 Leitlinien identifiziert (AGO, ASCO SLNB, DEGRO, FNCLCC, SDPM, SIGN). Die ASCO-SLNB- und die FNCLCC-Leitlinien enthalten ausschließlich Empfehlungen zu axillären Eingriffen, die SDPM-Leitlinie enthält ausschließlich Empfehlungen zur Prävention und Behandlung des Postmastektomiesyndroms.

Die zum Vorgehen bei nicht tastbarem Befund extrahierten Empfehlungen sind sämtlich auf das duktales In-situ-Karzinom bezogen und werden in Abschnitt 5.3.2.6 aufgeführt.

Die im DMP 2005 enthaltenen Empfehlungen zur Indikationsstellung zur brusterhaltenden Therapie und zur modifiziert radikalen Mastektomie werden durch die dazu identifizierten Empfehlungen in den 3 Leitlinien AGO, DEGRO und SIGN bestätigt. Beide Operationsmöglichkeiten sollen der Patientin gemäß der SIGN-Leitlinie angeboten werden, die Indikationsstellung soll individuell gemeinsam mit der gut informierten Patientin getroffen werden (LoE 1++, 1+, 4, GoR A). Dass der brusterhaltenden Therapie der Vorzug gegeben werden soll, formuliert die SIGN-Leitlinie im Unterschied zum DMP 2005 nicht, dies empfiehlt jedoch die AGO-Leitlinie (LoE 1a, GoR A, ++). Eine Kontraindikation zur brusterhaltenden Therapie wird bei ungünstigem Brust-Tumor-Verhältnis, positiven Schnitträndern auch nach Nachexzision sowie Multizentrität (AGO: LoE 2b GoR B, --) sowie darüber hinaus bei ausgedehnten Kalzifikationen vom diffusen Typ, ausgedehnter intraduktaler Begleitkomponente, fehlenden technischen Möglichkeiten und Wunsch der Patientin (DEGRO: LoE 2b, GoR B) gesehen. Diese Kontraindikationen formuliert auch das DMP 2005. Die AGO-Leitlinie empfiehlt neben der modifiziert radikalen Mastektomie auch die Durchführung der hautsparenden Mastektomie, da die Lokalrezidivrate nach diesem Eingriff mit der Lokalrezidivrate nach modifiziert radikaler Mastektomie vergleichbar ist



(LoE 2b, GoR B, ++). In der SDPM-Leitlinie wird empfohlen, den zweiten Interkostobrachialnerv zu erhalten, auch wenn durch diese Schonung das Postmastektomiesyndrom nicht grundsätzlich vermieden werden könne (LoE B2). In der DEGRO-Leitlinie wird zusätzlich grundsätzlich der minimale Sicherheitsabstand bei operativer Therapie mit mindestens 1 mm spezifiziert (LoE 1b, GoR B).

Die SIGN-Leitlinie empfiehlt ohne Angabe eines Evidenzgrads, die Information der Patientinnen hinsichtlich plastisch-rekonstruktiver Eingriffe vor einer Mastektomie vorzunehmen (GoR C). Der Zeitpunkt der Aufklärung wird im DMP 2005 nicht spezifiziert. Die AGO-Leitlinie gibt sehr spezifische Empfehlungen zu plastisch-rekonstruktiven Verfahren. Entsprechend dem DMP 2005 werden zunächst die einzeitige Rekonstruktion im Rahmen des Primäreingriffes und die Rekonstruktion zu einem späteren Zeitpunkt gleichermaßen empfohlen (LoE 3b, GoR B, ++). Im Folgenden werden Empfehlungen zu den einzelnen Rekonstruktionsverfahren ausgesprochen. Die beste wissenschaftliche Evidenz besteht dabei für Silikonimplantate (LoE 2a, GoR C, +). Eine starke Empfehlung wird in der Leitlinie für die Technik der hautsparenden Mastektomie bei Anwendung rekonstruktiver Verfahren gegeben (LoE 2b, GoR B, ++). In Bezug auf die Verwendung von Eigengewebe werden der TRAM- und der Latissimus-dorsi-Flap auch in Kombination mit einem Implantat empfohlen, während freie Lappentechniken nur in Einzelfällen empfohlen werden. Die in der Leitlinie genannte Evidenzlage ist dabei jeweils nicht besser als 3b. Spezifische Techniken zur Rekonstruktion werden im DMP 2005 nicht thematisiert.

Zur Axilladissektion entsprechen die Empfehlungen in der AGO-, der FNCLCC- und der SIGN-Leitlinie ebenfalls weitgehend dem DMP 2005. Die SIGN-Leitlinie empfiehlt die Axilladissektion bei allen Patientinnen mit invasivem Karzinom (LoE 1++, 2+, GoR A). Ohne Angabe eines Evidenzgrads **empfiehlt die FNCLCC-Leitlinie, dass in Einzelfällen bei Patientinnen aufgrund des Alters und bestehender Komorbiditäten auf die Axilladissektion verzichtet werden kann** (GoR B). Dies wird im bisherigen DMP 2005 nicht thematisiert. Die AGO-Leitlinie empfiehlt bei über 60-Jährigen, die klinisch nodalnegativ sind und einen positiven Hormonrezeptorstatus aufweisen, ebenfalls, auf die klassische Axilladissektion zu verzichten (LoE 2b, GoR B, +), und rät hier zu einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB). Dies steht im Einklang mit dem DMP 2005, das besagt, dass auf eine Axilladissektion verzichtet werden kann, wenn eine SLNB erfolgte.

Für die SLNB werden im DMP 2005 keine klinischen Indikationen oder Kontraindikationen genannt, sondern die Durchführung wird von der sorgfältigen Aufklärung der Patientin in Bezug auf die Nutzen-Risiko-Bilanz abhängig gemacht. Zur Entnahmetechnik sind im DMP 2005 keine Empfehlungen enthalten. **Für die Indikation und Durchführung der SLNB wurden Empfehlungen aus 4 Leitlinien extrahiert, die die bisherigen Empfehlungen des DMP 2005 ergänzen** (AGO, ASCO SLNB, FNCLCC, SIGN). Die SIGN-Leitlinie beschränkt sich auf die Empfehlung der Durchführung der SLNB im Rahmen einer randomisierten klinischen Studie oder nach Absolvierung eines evaluierten Ausbildungsprogramms (LoE 4,

GoR √). **Als Voraussetzung für die SLNB wird in den 3 weiteren Leitlinien jeweils die klinisch unauffällige Axilla genannt** (AGO: LoE 1b, GoR A, ++; ASCO SLNB: LoE good, GoR acceptable; FNCLCC: LoE 1, GoR A). Während die FNCLCC-Leitlinie als Indikation für die SLNB unifokale invasive Tumore bis 2 cm empfiehlt (LoE 1, GoR A), geben die AGO-Leitlinie und die ASCO-SLNB-Leitlinie eine gute Evidenz für Tumoren bis 5 cm Größe an (AGO: LoE 2b, GoR B, ++; ASCO SLNB: LoE good, GoR acceptable).

Die FNCLCC-Leitlinie empfiehlt den Einsatz der SLNB ebenfalls erst nach Validierung der Lernphase der Technik durch das Team (LoE 1, GoR A). Die SLNB soll vor der definitiven Brustoperation erfolgen, es sollen 2 bis 4 Lymphknoten entnommen werden (LoE 1, GoR A). Als weitere Voraussetzung für die SLNB wird genannt, dass keine präoperative Behandlung und auch in der Vorgeschichte keine Operation an der Brust erfolgte (jeweils LoE 2, GoR B). **Im Hinblick auf die Technik der SLNB-Detektion wird in der FNCLCC-Leitlinie die Verwendung sowohl der Farbmarkierung als auch der radioisotopischen Markierung empfohlen, vorzugsweise jedoch die Anwendung beider Techniken (LoE 1, 2, GoR A)**. Schnellschnitte aus SLNB-Präparaten werden empfohlen (LoE 1, GoR B). Es wird aber auch auf die unbedingt dennoch erforderliche definitive histologische Aufarbeitung hingewiesen (LoE 1, 2, GoR A).

Die ASCO-SLNB-Leitlinie gibt im Hinblick auf Indikationen und Kontraindikationen zur SLNB weitere Empfehlungen mit einem niedrigen Evidenzgrad (LoE limited, insufficient, GoR acceptable). Die AGO-Leitlinie gibt diesbezüglich gleichlautende Indikationen, von denen hier diese aufgeführt werden, die nach Einschätzung der Leitlinienersteller mit einem bedingten Vorteil für die Patientinnen (GoR +) verbunden sind und mit einem Evidenzgrad von 2b klassifiziert wurden. Das betrifft die Indikationsstellung zur SLNB bei multizentrischen Tumoren, bei älteren Patientinnen und nach vorheriger Tumorexzision an der Brust. Diese letztere Empfehlung steht im Gegensatz zu der Empfehlung der FNCLCC-Leitlinie, die – wie oben ausgeführt – eine SNLB nach vorausgegangenen Operationen an der Brust nicht empfiehlt. Weitere Indikationen und Kontraindikationen der AGO-Leitlinie sind mit einem Evidenzgrad von 3b oder weniger hinterlegt und sind hier nicht im Detail aufgeführt. Empfehlungen ohne einen Evidenzgrad werden von beiden Leitlinien hinsichtlich der Patientinnenaufklärung und der Dokumentation der Eingriffe gegeben.

Eine Axilladissektion nach SLNB empfiehlt die AGO-Leitlinie bei Nachweis von Lymphknotenmetastasen (LoE 1b, GoR A, ++) inklusive Micrometastasen (AGO: LoE 2b, GoR A, ++). Die ASCO SLNB enthält gleichlautende Empfehlungen ohne Angabe eines Evidenzgrads.

Die extrahierten Empfehlungen sind Tabelle 16 zu entnehmen.

Die Empfehlungen der zusätzlich in den Abschlussbericht eingeschlossenen S3-Leitlinie zur operativen Therapie sind im Abschnitt 5.3.8.4 zusammenfassend dargestellt.

### 5.3.2.4 Strahlentherapie

Es wurden 5 Leitlinien identifiziert, die Empfehlungen zur Strahlentherapie enthalten (AGO, CCO HER2, DEGRO, FNCLCC, SIGN).

Im DMP 2005 wird die Bestrahlung der operierten Brust nach brusterhaltender Therapie als grundsätzlich indiziert empfohlen. Grundsätzlich als indiziert gesehen wird auch die Radiatio der Thoraxwand nach Mastektomie bei Patientinnen mit T3- und T4-Tumoren, bei mehr als 3 befallenen Lymphknoten und bei inkompletter Tumorresektion. **Die SIGN-Leitlinie empfiehlt dagegen die Radiatio nach brusterhaltender Therapie oder Mastektomie dann, wenn die Wahrscheinlichkeit hoch ist, dass der individuelle Nutzen die mögliche Morbidität durch die Strahlentherapie überwiegt** (LoE 1+, 1++, GoR A), d. h., die SIGN-Leitlinie legt den Fokus stärker auf die Nutzen-Schaden-Bilanz. Die DEGRO-Leitlinie spezifiziert das Zielvolumen und die Dosis der Radiatio nach brusterhaltender Therapie (LoE 1a, GoR A) sowie die Indikation zum Boost (LoE 1b, GoR B) und konstatiert, dass antiöstrogene Therapieformen gleichzeitig mit der Radiatio verabreicht werden können (LoE 1a, GoR A). Die AGO-Leitlinie empfiehlt bedingt einen Boost für alle Patientinnen (LoE 1b, GoR B, +) und uneingeschränkt bei Patientinnen unter 50 Jahren (LoE 1b, GoR A, ++). Nach neoadjuvanter Systemtherapie empfiehlt die AGO-Leitlinie eine Bestrahlung nach Mastektomie entsprechend dem prätherapeutischen klinischen Stadium (LoE 2a, GoR A, ++) und mit weniger starkem Empfehlungsgrad auch für Patientinnen unter 35 Jahren (LoE 2b, GoR B, +). Weitere neue oder spezifischere Empfehlungen zur Strahlentherapie nach brusterhaltender Therapie oder Mastektomie wurden nicht identifiziert.

Für die Bestrahlung der Axilla gilt im bisherigen DMP die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung bei ausgedehntem Lymphknotenbefall. **Demgegenüber empfiehlt die FNCLCC-Leitlinie, nach Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten auch bei ausgedehntem karzinomatösen Axillabefall keine Bestrahlung der Axilla anzuschließen** (LoE 1, GoR A). Mit einem Evidenzgrad von 2 wird eine Empfehlung für die axilläre Bestrahlung bei inkompletter (maximal 5 entfernte Lymphknoten) axillärer Operation und befallenen Lymphknoten und ohne Angabe eines Evidenzgrads bei einer Kontraindikation für die operative Entfernung aufgrund des Alters oder der Komorbidität gegeben (jeweils GoR B).

**Die AGO-Leitlinie empfiehlt die Bestrahlung der infra- und supraclavikulären Lymphknoten bei mehr als 3 befallenen Lymphknoten für jede Patientin** (LoE 1a, GoR A, ++) und eingeschränkt die Bestrahlung der Axilla bei Kontraindikation gegenüber operativen Maßnahmen oder insuffizienter operativer Therapie (LoE 2b, GoR C, +). Die SIGN-Leitlinie empfiehlt die Bestrahlung der supraclavikulären Lymphknoten ab 4 befallenen Lymphknoten nur mit einem Empfehlungsgrad von D (LoE 3). Die Bestrahlung infra- oder supraclavikulärer Lymphknoten wird im DMP 2005 nicht thematisiert.

In der CCO-HER2-Leitlinie wird aufgrund mangelnder Studien – ohne Angabe eines Evidenzgrades – geraten, die Wirksamkeit einer Strahlentherapie nicht in Abhängigkeit vom Her2-Status zu sehen.

Die extrahierten Empfehlungen sind Tabelle 17 zu entnehmen.

Die Empfehlungen der zusätzlich in den Abschlussbericht eingeschlossenen S3-Leitlinie zur Strahlentherapie sind im Abschnitt 5.3.8.5 zusammenfassend dargestellt.

### 5.3.2.5 Systemische (neo-)adjuvante Therapie

Im DMP 2005 wird die Indikation zur systemischen Therapie nach umfassender Aufklärung und einer individuellen Nutzen-Risiko-Bilanz empfohlen. Eine diesbezügliche Einteilung der Patientinnen soll anhand von prognostischen Faktoren wie u. a. Menopausen- und Hormonrezeptorenstatus bzw. Tumorgöße in 2 Gruppen erfolgen: eine mit niedrigem Rezidivrisiko und eine mit erhöhtem Rezidivrisiko. Bestimmte Wirkstoffe für die systemische Behandlung werden im DMP 2005 nicht genannt. Ebenso wird die neoadjuvante Therapie im DMP 2005 als grundsätzliche Therapieoption nicht thematisiert.

Es wurden 10 Leitlinien identifiziert, die Empfehlungen zur systemischen adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie beinhalten (AGO, ASCO TM, CCO AI, CCO AT, CCO HER2, CCO TR, FNCLCC, NBCC AI, NBCC TR, SIGN). Davon beinhalten die CCO-HER2-Leitlinie nur Empfehlungen zur Chemotherapie, die CCO-AI- und die NBCC-AI-Leitlinie nur Empfehlungen zur endokrinen Therapie und die CCO-TR- sowie die NBCC-TR-Leitlinie ausschließlich Empfehlungen zur Therapie mit Trastuzumab.

Die Empfehlungen werden getrennt nach den Unterpunkten endokrine Therapie, Chemotherapie, Antikörpertherapie, Bisphosphonattherapie und komplementärmedizinische Systemtherapie aufgeführt. Diese Unterteilung nimmt das DMP 2005 nicht vor.

### Endokrine Therapie

Im Folgenden werden zunächst Empfehlungen zur endokrinen Therapie bei prämenopausalen Patientinnen aufgeführt und anschließend die Empfehlungen für postmenopausale Patientinnen. Es werden jeweils die Empfehlungen mit einem hohen Evidenzgrad aufgeführt. Im Gegensatz zu der Empfehlung des DMP 2005, dass die Indikation zur systemischen Therapie risikostratifiziert vorgenommen werden soll, **wird in der SIGN-Leitlinie die endokrine Therapie bei allen prämenopausalen Frauen mit positiven Hormonrezeptoren empfohlen** (LoE 1++, 1+, GoR A). An einer anderen Stelle macht die SIGN-Leitlinie deutlich, dass bei rezeptorpositiven Frauen nach Chemotherapie eine zusätzliche endokrine Therapie, besonders bei jungen Frauen unter 35 Jahren, erwogen werden sollte (LoE 2+, GoR C). Die AGO-Leitlinie empfiehlt für prämenopausale Patientinnen die Chemotherapie als Standardtherapie (LoE 1a, GoR A, ++). Entsprechend dem DMP 2005 soll die Entscheidung

für eine alleinige endokrine Therapie oder für eine Chemotherapie kombiniert mit einer endokrinen Therapie bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen stratifiziert nach dem Risikostatus der Patientin gefällt werden (für beide Therapieoptionen wird LoE 1a, GoR A, ++ angegeben). Die alleinige endokrine Therapie wird in einer weiteren Empfehlung der AGO-Leitlinie jedoch nur für Einzelfälle empfohlen (LoE 1a, GoR B, +/-). Bezüglich der Wahl des Medikaments wird in der FNCLCC-Leitlinie Tamoxifen für prämenopausale Frauen als primär einzusetzendes Medikament genannt. Von der alleinigen Gabe von Aromatasehemmern wird abgeraten (jeweils LoE 1, GoR A). Die zeitlich begrenzte ovarielle Suppression – gegebenenfalls gleichzeitig zur Tamoxifengabe – durch Releasing-Hormon-Analoga wird als weitere Möglichkeit der endokrinen Therapie für prämenopausale Frauen genannt (LoE 1). Die endokrine Therapie soll nach einer Chemotherapie erfolgen (LoE 1, 2, GoR A). In der AGO-Leitlinie wird ebenfalls Tamoxifen – nach erfolgter Chemotherapie – empfohlen (LoE 1a, GoR A, ++). Zu einer zusätzlichen ovariellen Suppression durch Releasing-Hormon-Analoga wird nur in Einzelfällen geraten (LoE 1b, GoR B, +/-). Die zusätzliche ovarielle Suppression wird bedingt dann empfohlen, wenn keine Chemotherapie erfolgte (LoE 1b, GoR B, +). Die Dauer der medikamentösen ovariellen Suppression wird in der AGO-Leitlinie mit 2 bis 5 Jahren angegeben (LoE 1b, GoR A, ++), während die FNCLCC-Leitlinie feststellt, dass die Therapiedauer nicht definiert ist (LoE 1, GoR accord d'experts).

**Für postmenopausale Patientinnen mit positiven Hormonrezeptoren wird die endokrine Therapie in den 5 dazu identifizierten Leitlinien grundsätzlich mit jeweils hohem Evidenzgrad empfohlen** (AGO: LoE 1a, GoR A, ++; CCO AI: LoE the body of evidence is ... comprised of mature randomized controlled trial data; FNCLCC: LoE 1; NBCC AI: LoE I, SIGN: LoE 1++, GoR A). Im DMP 2005 wird die Systemtherapie generell risikoadaptiert empfohlen.

In jeder der 5 Leitlinien wird die Indikationsstellung für die spezifischen Medikamente Tamoxifen und Aromatasehemmer thematisiert. Tamoxifen als einzusetzendes Medikament wird von allen Leitlinien mit einem Evidenzlevel von 1 empfohlen. In Bezug auf den Einsatz von Aromatasehemmern als Mittel der ersten Wahl sind die Empfehlungen in den Leitlinien unterschiedlich gewichtet. Während die SIGN-Leitlinie Tamoxifen weiterhin als erstes Medikament empfiehlt (LoE 1++, GoR A), wird in 2 anderen Leitlinien der Einsatz der Aromatasehemmer als Medikament der ersten Wahl gleichermaßen mit dem höchsten Evidenzlevel befürwortet (AGO: LoE 1a, GoR A, ++; CCO AI: LoE the body of evidence is ... comprised of mature randomized controlled trial data). Die FNCLCC-Leitlinie dagegen empfiehlt Aromatasehemmer grundsätzlich als Mittel der ersten Wahl und Tamoxifen als Ausweichmedikament im Falle von Kontraindikationen (FNCLCC: LoE 1, GoR A). Die NBCC-AI-Leitlinie empfiehlt den primären Einsatz eines Aromatasehemmers für Patientinnen mit einem hohen Rezidivrisiko (LoE II). Für Patientinnen mit einem mittleren Rezidivrisiko soll individuell entschieden werden, ob Tamoxifen oder ein Aromatasehemmer

zum Einsatz kommen soll (LoE II). Bei Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko wird zu Tamoxifen geraten (LoE I).

Aromatasehemmer im Anschluss an eine Tamoxifentherapie werden im Folgenden entsprechend der in den Studien untersuchten Abfolge entweder nach 2 bis 3 Jahren oder nach komplett erfolgter, fünfjähriger Tamoxifentherapie empfohlen. Ein Wechsel von Tamoxifen auf einen Aromatasehemmer nach 2 bis 3 Jahren wird in allen 5 Leitlinien empfohlen (AGO: LoE 1b, GoR B, ++; CCO AI: LoE the body of evidence is ... comprised of mature randomized controlled trial data; FNCLCC: LoE1, GoR A; NBCC AI: LoE II; SIGN: LoE 1++, GoR A). 3 Leitlinien nennen dabei die Medikamente Exemestan bzw. Anastrozol (AGO, CCO AI, FNCLCC). Im Anschluss an eine Tamoxifentherapie von maximal 5 Jahren (AGO: LoE 1a, GoR A, ++; FNCLCC: LOE 1, GoR C) wird in allen Leitlinien eine Anschlusstherapie mit einem Aromatasehemmer (Letrozol) empfohlen (AGO: LoE 1b, GoR B, +; CCO AI: LoE the body of evidence is ... comprised of mature randomized controlled trial data; FNCLCC: LoE 1, GoR A; NBCC AI: LoE II; SIGN: LoE 1++ GoR A). Die Kombination von Tamoxifen mit einem Aromatasehemmer wird in 2 Leitlinien explizit nicht empfohlen (AGO: LoE 1b, GoR B, --; FNCLCC: LoE 1, GoR A). Als einzige Leitlinie gibt die AGO-Leitlinie bedingt eine Empfehlung zur neoadjuvanten endokrinen Therapie (LoE 5, GoR D, +). Von einer gleichzeitigen Chemotherapie und endokrinen Therapie wird strikt abgeraten (LoE 1b, GoR A, --). Aromatasehemmer werden gegenüber Tamoxifen bevorzugt empfohlen, insgesamt jedoch nur für Einzelfälle (LoE 1b, GoR B, +/-).

Während die FNCLCC-Leitlinie die Überexpression von Her2 als zusätzliches Argument für die Gabe eines Aromatasehemmers anführt (LoE 1, GoR C), wird in der CCO-AI-Leitlinie hierfür aufgrund mangelnder Evidenz keine Empfehlung ausgesprochen. Auch die ASCO TM-Leitlinie, eine spezifische Leitlinie zum Einsatz von Tumormarkern bei Brustkrebs, betont – ohne Angabe eines Evidenzgrads –, dass die Her2-Bestimmung nicht für die Ablehnung einer endokrinen Therapie bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen oder für die Auswahl eines spezifischen antihormonellen Medikaments benutzt werden solle.

In Bezug auf die Nebenwirkungen endokriner Therapie empfiehlt die SIGN-Leitlinie die Gabe von spezifischen Gestagenen zur Linderung von Hitzewallungen (LoE 1++, GoR B). 3 Leitlinien (CCO AI: LoE the body of evidence is ... comprised of mature randomized controlled trial data; FNCLCC: LoE 1, GoR accord d'experts; NBCC AI: LoE I) sprechen Empfehlungen zur Überwachung der Knochendichte bei Gabe von Aromatasehemmern aus, da diese mit einem erhöhten Risiko für Osteoporose einhergeht.

Empfehlungen ohne einen Evidenzgrad betreffen die Aufklärung von Patientinnen über Nebenwirkungen und Langzeiteffekte der Medikamente und deren regelmäßige Überwachung (NBCC AI).

Die extrahierten Empfehlungen sind Tabelle 18 zu entnehmen.

## Chemotherapie

Für die Indikationsstellung zur Systemtherapie wird im DMP 2005 zu einer Risikostratifizierung von Patientinnen geraten. **Im Gegensatz dazu empfiehlt die SIGN-Leitlinie, eine Chemotherapie bei allen Frauen unter 70 Jahren zu erwägen** (LoE 1++, GoR A). **In der Leitlinie wird darüber hinaus explizit gefordert, die Chemotherapie so bald als möglich** (nach der operativen Therapie) **zu beginnen** (LoE 1+, 3, GoR C). **Die FNCLCC-Leitlinie empfiehlt, die adjuvante Behandlung grundsätzlich mit der Chemotherapie zu beginnen** (LoE 1, 2, 4, GoR B). Der Zeitpunkt des Beginns bzw. die Abfolge der adjuvanten Therapie wird im DMP 2005 nicht thematisiert.

Im DMP 2005 werden die einzusetzenden Chemotherapeutika nicht spezifiziert. Alle Leitlinien, die Empfehlungen zur Chemotherapie beinhalten, nennen jedoch spezifische Chemotherapeutika. Die 3 Leitlinien AGO, FNCLCC und SIGN empfehlen grundsätzlich den Einsatz einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie in der adjuvanten Situation mit einem hohen Evidenzgrad (AGO: LoE 1a, GoR A, ++; FNCLCC: LoE 1, 2, GoR A; SIGN: LoE 1+, GoR A). Für nodalnegative Patientinnen werden in der FNCLCC-Leitlinie 2 anthrazyklinhaltige Schemata spezifiziert (LoE 1, GoR A). Die AGO-Leitlinie nennt 4 definierte anthrazyklinhaltige Therapieschemata (LoE 1b, GoR B, ++, +) und spezifiziert die Dosierung der Anthrazykline Epirubicin und Doxorubicin (jeweils LoE 1b, GoR A, ++). Betont wird, dass eine anthrazyklinhaltige Zweierkombination im Vergleich zu einer klassischen Dreierkombination mit Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil (CMF) keinen Vorteil bringt, sondern nur ein anthrazyklinhaltiges Schema, das 3 Substanzen gleichzeitig oder sequenziell beinhaltet. Eine CMF-Chemotherapie wird von der AGO-Leitlinie im Vergleich zu keiner Chemotherapie (bei Vorliegen von Kontraindikationen für eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie) empfohlen (LoE 1a, GoR A, ++).

Die CCO-Her2-Leitlinie betont den Vorteil eines Anthrazyklins bei Her2-positiven Patientinnen (LoE the body of evidence is ... comprised of mature randomized controlled trial data) im Vergleich zu einer CMF-Chemotherapie, ebenso die ASCO-TM-Leitlinie (LoE II).

Für nodalpositive Patientinnen empfehlen die AGO-, die CCO-AT- sowie die FNCLCC-Leitlinie die Applikation eines kombiniert anthrazyklin- und taxanhaltigen Therapieschemas, wobei in den beiden letztgenannten Leitlinien die gleichen 3 Schemata aufgeführt werden (CCO AT: LoE the body of evidence is ... comprised of mature randomized controlled trial data; FNCLCC: LoE 1, GoR A). Die sequenzielle oder gleichzeitige Gabe der Substanzen wird als gleich effektiv eingeschätzt (FNCLCC: LoE 1, 2). Die AGO-Leitlinie empfiehlt uneingeschränkt ein sequenzielles Schema und eine doxetacelhaltige Dreierkombination (jeweils LoE 1b) und bedingt 5 weitere Schemata (LoE 1b, 2b). Die AGO-Leitlinie und die CCO-AT-Leitlinie nehmen auch Stellung zu dosisdichter Therapie, d. h. einer Therapie mit dichter aufeinanderfolgenden Chemotherapiegaben als üblich, und zur Hochdosistherapie. Eine Hochdosistherapie erfordert aufgrund der gewählten weit höheren Dosis als üblich eine

Knochenmarkstransplantation, da das körpereigene Knochenmark dadurch irreversibel supprimiert wird. Die dosisdichte Therapie wird in der CCO-AT-Leitlinie bei nodalpositiven Patientinnen als generell indiziert empfohlen (LoE the body of evidence is ... comprised of mature randomized controlled trial data). Die AGO-Leitlinie empfiehlt die dosisdichte Therapie bedingt bei nodalpositiven Hochrisikopatientinnen (LoE 1b, GoR B, +). Eine Hochdosistherapie wird in der AGO-Leitlinie außerhalb von Studien nicht empfohlen (LoE 1a, GoR A, -).

Eine neoadjuvante Chemotherapie wird von der AGO-Leitlinie zur Verbesserung der Operabilität und der Rate brusterhaltender Therapie uneingeschränkt empfohlen (LoE 1b, GoR A, ++). Nach der SIGN-Leitlinie sollte für Patientinnen mit großen Karzinomen ebenfalls eine neoadjuvante Chemotherapie zur Steigerung der Rate an brusterhaltenden Operationen in Betracht gezogen werden (LoE 1+, GoR A). Eine starke Empfehlung für eine neoadjuvante Chemotherapie wird von der AGO-Leitlinie auch bei inflammatorischem Brustkrebs gegeben (LoE 1b, GoR B, ++). Bedingt werden 3 verschiedene Schemata empfohlen (jeweils LoE 2b, GoR A, B +).

Im Hinblick auf Nebenwirkungen wird die Gabe von Granulozyten-Kolonien stimulierenden Faktoren (G-CSF) auch prophylaktisch bei gleichzeitiger Gabe von Taxanen und Anthrazyklinen (FNCLCC: LoE 1) oder bei sequenzieller dosisdichter Therapie (CCO AT: LoE the body of evidence is ... comprised of mature randomized controlled trial data) empfohlen. Die AGO-Leitlinie rät prophylaktisch zu einer G-CSF-Gabe, wenn das Risiko einer febrilen Neutropenie bei den verwendeten Chemotherapieschemata 20 % übersteigt (LoE 1b, GoR A, ++). Genauso uneingeschränkt wird eine sekundäre Prophylaxe während der Chemotherapie nach Auftreten entsprechender Komplikationen empfohlen (LoE 2c). Die Substanzen Filgrastim / Pegfilgrastim und Lenograstim werden uneingeschränkt empfohlen (LoE 1a, GoR A, ++).

Die AGO-Leitlinie empfiehlt weiterhin eingeschränkt eine Prophylaxe chemotherapieinduzierter Anämie durch Erythropoese-stimulierende Faktoren (LoE 1b, GoR A, +) und die Therapie der sekundären Anämie, wenn diese symptomatisch ist (LoE 1a, GoR A, +). Von einer gleichzeitigen Gabe von Chemo- und Radiotherapie wird wegen des Risikos einer Fibrosierung der Brust abgeraten (LoE 1b, GoR B, -).

Die CCO-AT-Leitlinie benennt zusätzliche mögliche Nebenwirkungen taxan- und anthrazyklinhaltiger Schemata wie Leukopenie und Parästhesien als überwachungsbedürftig (CCO AT: LoE the body of evidence is ... comprised of mature randomized controlled trial data).

Die FNCLCC-Leitlinie rät mit einem niedrigeren Evidenzgrad für stark hormonrezeptorpositive Tumoren mit Lymphknotenbefall als Option auch zu einer anthrazyklinhaltigen Monochemotherapie (LoE 2, 4).



**Die FNCLCC-Leitlinie empfiehlt schließlich** ohne Angabe eines Evidenzgrads, **dass eine adjuvante Chemotherapie dann erfolgen soll, wenn das 10-Jahres-Rezidivrisiko 10 % übersteigt** (GoR A). Das Rezidivrisiko soll zunächst anhand der bereits im DMP 2005 genannten prognostischen und von der FNCLCC mit einem Evidenzgrad von 1 bewerteten Faktoren eingeschätzt werden. Für die Ermittlung des Rezidivrisikos in Prozent sollen die individuellen Daten zusätzlich online in ein auf Registerdaten basierendes Programm eingegeben und ausgewertet werden.

Die extrahierten Empfehlungen sind Tabelle 19 zu entnehmen.

### **Antikörpertherapie**

Die adjuvante Antikörpertherapie mit Trastuzumab war bisher kein Bestandteil der Empfehlungen des DMP. Die Zulassung von Trastuzumab zur adjuvanten Therapie erfolgte erst nach der letzten Überarbeitung des DMP 2005 im April 2006 [53].

**In 5 Leitlinien (AGO, CCO TR, FNCLCC, NBCC TR, SIGN) werden Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Therapie mit Trastuzumab gegeben. In den Empfehlungen wird dabei in 4 der Leitlinien als Voraussetzung jeweils ein positiver Her2-Status genannt** (AGO: LoE 1b, GoR A, ++; CCO TR: LoE the body of evidence ... is comprised of mature randomized controlled trials; FNCLCC: LoE 1, GoR A; SIGN: LoE 1+, 2+, GoR C). In der AGO- und in der CCO-TR-Leitlinie wird empfohlen, Trastuzumab für die Dauer eines Jahres anzuwenden (AGO: LoE 2b, GoR B, ++; CCO TR: LoE the body of evidence ... is comprised of mature randomized controlled trials). In der CCO-TR-Leitlinie wird die Indikationsstellung in Abhängigkeit von der Tumorgroße und einer vorausgegangenen Chemotherapie spezifiziert (LoE the body of evidence ... is comprised of mature randomized controlled trials). Die NBCC-TR-Leitlinie empfiehlt, Trastuzumab zusammen mit einer adjuvanten Chemotherapie oder nach einer neoadjuvanten Chemotherapie anzuwenden (jeweils LoE II). Die AGO-Leitlinie empfiehlt – noch konkreter –, Trastuzumab zusammen mit einer taxanhaltigen Chemotherapie oder einer Kombination aus Docetaxel und einer platinhaltigen Substanz (LoE 2b, GoR B, ++) anzuwenden oder aber mit einer Trastuzumab-Monotherapie bis zu 3 Monate nach erfolgter Radio- bzw. Chemotherapie zu beginnen (LoE 2b, GoR B, ++). Nach neoadjuvanter Chemotherapie wird bei Her2-positiven Tumoren die adjuvante Gabe von Trastuzumab uneingeschränkt empfohlen, allerdings mit dem Hinweis auf ein Einbringen in Studien (LoE 1b, GoR A, ++).

Die NBCC-TR- und die AGO-Leitlinie spezifizieren des Weiteren die Dosis von Trastuzumab in mg / kg (NBCC TR: LoE II; AGO: LoE 2b, GoR B, ++).

Die neoadjuvante Kombination einer Chemotherapie mit Trastuzumab wird von der AGO-Leitlinie eingeschränkt unter Hinweis auf eine Teilnahme an Studien empfohlen (LoE 1b, GoR B, +). Die NBCC-TR-Leitlinie empfiehlt mit einem Evidenzgrad III die kombinierte

neoadjuvante Chemo- und Trastuzumabtherapie bei lokal fortgeschrittenem oder inflammatorischem Brustkrebs.

Detaillierte Empfehlungen mit einem Evidenzgrad von II werden von der NBCC-TR-Leitlinie auch hinsichtlich der Kontraindikation zur gleichzeitigen Gabe mit Anthrazyklinen und für die kardiale Überwachung gegeben. Weitere Empfehlungen zur Kontraindikation bei vorbestehender kardialer Schädigung und zur Notwendigkeit der Patientinneninformation in Bezug auf Neben- und Langzeitwirkungen von Trastuzumab enthalten keinen Evidenzgrad. Die AGO-Leitlinie rät ebenfalls von einer gleichzeitigen Anthrazyklin- und Trastuzumabgabe ab (LoE 2b, GoR B, -). Der uneingeschränkten und detaillierten Empfehlung zur kardialen Überwachung (GoR D, ++) wird lediglich ein Evidenzgrad von 5 zugeordnet.

Die extrahierten Empfehlungen sind Tabelle 20 zu entnehmen.

### **Bisphosphonattherapie**

Die AGO-Leitlinie und die SCCPG-FU-Leitlinie geben Empfehlungen zur Systemtherapie mit Bisphosphonaten bei Patientinnen in der adjuvanten Therapie. **Mit einem Evidenzgrad von 1b werden in der AGO-Leitlinie Bisphosphonate bei Osteopenie aufgrund der Tumortherapie (GoR B, ++) und zur Prävention von Knochenmetastasen (GoR C, +) empfohlen. Auch der Einsatz bei Patientinnen mit einem (generell) erhöhten Osteoporoserisiko wird befürwortet (LoE 2b, GoR C, +). Die SCCPG-FU-Leitlinie empfiehlt – ohne Angabe eines Evidenzgrads – die Bisphosphonattherapie zur Behandlung von Osteoporose, die bei Nachsorgeuntersuchungen nach Mammakarzinom diagnostiziert wurde. Weiterhin macht die AGO-Leitlinie Empfehlungen zur Prävention einer Kieferknochennekrose unter der Therapie (jeweils LoE 4, GoR C, +).** Adjuvante Bisphosphonattherapie wurde im DMP 2005 nicht thematisiert.

Die extrahierten Empfehlungen sind Tabelle 21 zu entnehmen.

### **Komplementärmedizinische Systemtherapie**

Zu komplementärmedizinischen systemischen Maßnahmen wird im DMP 2005 keine Stellung genommen. Empfehlungen hierzu wurden in der AGO-Leitlinie identifiziert. **Die in der Leitlinie genannten Substanzen: hochdosierte Vitamine (LoE 3b), Mistelpräparate (LoE 4), proteolytische Enzyme, Phytoöstrogene, Thymuspeptide und Sauerstoff- oder Ozontherapie (jeweils LoE 5) werden alle als nicht wirksam, sondern als eher mit einem Risiko schädlicher Wirkungen behaftet (GoR D, -) abgelehnt.**

Die extrahierten Empfehlungen sind Tabelle 22 zu entnehmen.

Die Empfehlungen der zusätzlich in den Abschlussbericht eingeschlossenen S3-Leitlinie zur gesamten Systemtherapie sind im Abschnitt 5.3.8.6 zusammenfassend dargestellt.

### 5.3.2.6 Vorgehen bei Sonderformen des Brustkrebses

In Bezug auf Sonderformen des Brustkrebses wurden 6 Leitlinien mit aktuellen Empfehlungen zum duktalem In-situ-Karzinom identifiziert (AGO, ASCO TM, CCO DCIS, DEGRO, FMS, SIGN) sowie 2 Leitlinien, die Empfehlungen zu Brustkrebs in der Schwangerschaft enthalten (AGO, BCP). Die AGO-Leitlinie formuliert darüber hinaus Empfehlungen zur Behandlung sowohl der Gruppe der sehr jungen als auch der älteren Patientinnen.

#### Ductales Carcinoma in situ (DCIS)

Für das DCIS wird im DMP 2005 als Standardbehandlung die vollständige operative Entfernung aller suspekten Herde gefordert – mit histologischem Nachweis darüber. Betont wird dabei die gemeinsame Entscheidungsfindung mit der Patientin hinsichtlich der Radikalität des operativen Vorgehens. Bei brusterhaltender Therapie soll – unter Berücksichtigung der Tumorparameter – eine Strahlentherapie erwogen werden.

Diagnostische Verfahren für das DCIS waren bisher nicht Inhalt der Empfehlungen des DMP 2005. **Als primäres diagnostisches Verfahren bei DCIS wird von der AGO-Leitlinie (LoE 1b, GoR A, ++)** und **der FMS-Leitlinie** – hier ohne Angabe eines Evidenzgrads – **die Mammografie empfohlen. Die AGO-Leitlinie (jeweils LoE 2b, GoR B, ++)** und **die FMS-Leitlinie** – ohne Angabe eines Evidenzgrads – **empfehlen weiterhin eine minimalinvasive stereotaktische Biopsie zur Diagnosesicherung und das Röntgen des Exzisionspräparats.**

**In der ASCO-TM-Leitlinie wird die Evidenzlage ohne Angabe eines Evidenzgrads zur routinemäßigen Bestimmung der Hormonrezeptoren beim DCIS als nicht ausreichend gesehen.**

Die AGO-Leitlinie empfiehlt uneingeschränkt die Bestimmung von 3 prognostischen Faktoren und eingeschränkt die Bestimmung 5 weiterer prognostischer Faktoren im Hinblick auf das Auftreten eines Lokalrezidivs nach DCIS (LoE 1b, 2b).

In Bezug auf die Radikalität der operativen Therapie fordert die CCO-DCIS-Leitlinie – im Einklang mit dem DMP 2005 –, der Patientin die Wahlmöglichkeit zwischen brusterhaltender und ablativer Therapie anzubieten (LoE two meta-analysis, consisting mainly of non-randomized trials). Dieselbe Empfehlung macht die SIGN-Leitlinie (LoE 2++, 2+, GoR B). Die AGO-Leitlinie empfiehlt eine Mastektomie bei großen Tumoren oder unklaren Rändern auch nach Reexzision (LoE 2a, GoR B, ++). **Eine axilläre Lymphonodektomie wird nicht empfohlen (LoE 2b, GoR B, --). Bei einer Tumorgöße ab 5 cm wird eingeschränkt eine SLNB empfohlen (LoE 3b, GoR B, +). Diese Empfehlungen sind gleichlautend mit Empfehlungen der FMS (LoE 3, 4).** Das DMP 2005 nimmt zur Axilladissektion bei DCIS bisher keine Stellung.

Die DEGRO spezifiziert den tumorfreien Randsaum mit mindestens 5 mm (LoE 1a, GoR A), während die AGO-Leitlinie diesen mit 10 mm angibt (LoE 2b, GoR C, ++). In der FMS-Leitlinie werden weiterhin Empfehlungen mit einem niedrigen Evidenzgrad zur operativen Entnahmetechnik und zu Kontraindikationen für eine kontralaterale Mastektomie gegeben. Ohne Angabe von Evidenzgraden gibt die AGO-Leitlinie detaillierte Empfehlungen zur histologischen Aufarbeitung von DCIS-Exzisionspräparaten.

**Für eine Strahlentherapie nach brusterhaltend operiertem DCIS geben 4 Leitlinien (AGO, DEGRO, CCO DCIS, SIGN) eine generelle Empfehlung mit jeweils hohem Evidenzgrad (AGO: LoE 1b, GoR B, ++; CCO DCIS: LoE the body of evidence in this review is primarily comprised of randomized controlled trial data; DEGRO: LoE 1b, GoR A; SIGN: LoE 1++, 1+, 4, GoR A). Diese stehen im Gegensatz zu der Empfehlung des DMP 2005. Einschränkend weist die AGO-Leitlinie auf die Risiko-Nutzen-Abwägung hin und gibt eine Empfehlung für Niedrig-Risiko-Konstellationen, in denen das Erfordernis einer Bestrahlung in Einzelfällen abgewogen werden kann (LoE 2b). Die CCO-DCIS-Leitlinie ergänzt, dass Studienergebnisse zur Bestrahlung bei niedrigem Risiko noch ausstehen. Nach Mastektomie wird von der AGO-Leitlinie keine Radiatio empfohlen (LoE 2b, GoR B, --). Die Bestrahlung nach Mastektomie bei DCIS wurde im DMP 2005 nicht thematisiert.**

**Für eine postoperative endokrine Therapie bei DCIS wird von der AGO-Leitlinie die Gabe von Tamoxifen bedingt (LoE 1a, GoR A, +) innerhalb von Studien empfohlen. Dies wird auch bei ausschließlich hormonrezeptorpositiven Patientinnen empfohlen (LoE 1b, GoR B, +). Die FMS-Leitlinie empfiehlt eine mögliche Tamoxifentherapie nach brusterhaltender Therapie ohne den Hinweis auf eine Studienteilnahme (LoE 1). Die CCO-DCIS-Leitlinie rät unter Hinweis auf eine nicht abschließend geklärte Evidenzlage ohne Angabe eines Evidenzgrads, die Patientinnen generell über die Therapieoption einer Einnahme von Tamoxifen unter Einschluss von Nutzen und Risiken zu informieren. Dies entspricht einer Empfehlung der SIGN-Leitlinie (LoE 1+, 4, GoR √). Die hormonelle Therapie wird im DMP 2005 nicht thematisiert.**

**Bei Auftreten eines Lokalrezidivs nach DCIS wird von der AGO-Leitlinie die Durchführung einer einfachen Mastektomie empfohlen (LoE 3a, GoR C, ++). Eine Tumorektomie mit nachfolgender Strahlentherapie wird nur dann empfohlen, wenn bei der Primärbehandlung keine Radiatio erfolgte (LoE 3, GoR C, ++).**

Die extrahierten Empfehlungen sind Tabelle 23 zu entnehmen.

### **Lokal fortgeschrittener Brustkrebs**

3 Leitlinien (AGO, DEGRO, SIGN) machen Aussagen zu lokal fortgeschrittenem Brustkrebs. Die Empfehlungen dieser Leitlinien stimmen mit den Empfehlungen des DMP 2005 überein, in denen die systemische Therapie, die Sekundäroperation und die Strahlentherapie als essenzielle Therapiebestandteile beschrieben werden. Darüber hinaus empfiehlt die DEGRO-

Leitlinie, bei lokal fortgeschrittenem Brustkrebs bereits prätherapeutisch ein Staging durchzuführen (LoE 2b, GoR B).

Die extrahierten Empfehlungen sind Tabelle 24 zu entnehmen.

### **Brustkrebs und Multimorbidität**

Im DMP 2005 wird darauf verwiesen, dass bei Vorliegen einer Multimorbidität eine alleinige endokrine Therapie erwogen werden kann.

Zu Brustkrebs und Multimorbidität wurden lediglich 2 Empfehlungen aus 2 Leitlinien (AGO, FNCLCC) identifiziert. Die AGO-Leitlinie empfiehlt, bei fragilen Patientinnen mit substanziellen Komorbiditäten und einer Lebenserwartung von unter 5 Jahren eine Therapie in reduziertem Umfang durchzuführen (LoE 5, GoR D, +). Die Empfehlung der FNCLCC-Leitlinie, der kein Evidenzgrad zugeordnet ist, betrifft den Verzicht auf einen axillären Eingriff bei entsprechend morbidem Patientinnen (GoR B).

Die extrahierten Empfehlungen sind der Tabelle 25 zu entnehmen.

Empfehlungen zur Behandlung älterer Patientinnen – ohne explizite Verweise auf bestehende Komorbiditäten – sind im Abschnitt „Brustkrebs bei älteren Patientinnen“ zusammengefasst.

### **Brustkrebs und Schwangerschaft**

Die besondere Situation der Diagnosestellung von Brustkrebs während der Schwangerschaft wurde bisher im DMP nicht thematisiert. Für diese Form des Brustkrebses ist die Evidenzlage eher schwach. Empfehlungen dazu liegen aus 2 Leitlinien (AGO, BCP) vor.

**Für die Chemotherapie wird in der BCP-Leitlinie mit einem Evidenzgrad von 2b angegeben, dass im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie nur ein geringes Risiko für den Feten beinhaltet. Eine Empfehlung gleichen Inhalts wird von der AGO-Leitlinie mit einem Evidenzgrad von 3b hinterlegt (GoR C, ++). Von einer endokrinen Therapie wird sowohl in der BCP – hier ohne Angabe eines Evidenzgrads – als auch in der AGO-Leitlinie abgeraten. Die AGO-Leitlinie rät darüber hinaus auch von einer Therapie mit Trastuzumab während der Schwangerschaft ab (LoE 4, GoR D, -).**

**Mit einem Evidenzgrad von maximal 3 wird in der BCP-Leitlinie die Empfehlung hinterlegt, dass eine operative Therapie grundsätzlich jederzeit in der Schwangerschaft möglich sei. Die AGO-Leitlinie empfiehlt ebenfalls, die operative Therapie wie bei nichtschwangeren Patientinnen durchzuführen (LoE 4, GoR C, ++), lediglich die SLNB-Leitlinie wird nur in Einzelfällen empfohlen. Die BCP-Leitlinie rät hier, klinisch nodalnegative Patientinnen vor einer SLNB hinsichtlich Risiko und Sicherheit ausführlich aufzuklären (LoE 5).**

**Von einer Radiatio während der Schwangerschaft wird sowohl in der AGO-Leitlinie (LoE 4, GoR C, -) als auch in der BCP-Leitlinie – hier ohne Angabe eines Evidenzgrads – abgeraten.**

Die extrahierten Empfehlungen sind Tabelle 26 zu entnehmen.

### **Brustkrebs bei jungen Patientinnen**

In der AGO-Leitlinie wird für die Gruppe der sehr jungen Patientinnen – genannt sind unter 35-Jährige als explizite Hochrisikopatientinnen – sowohl das Durchführen einer Chemotherapie als auch einer Hormontherapie uneingeschränkt als vorteilhaft empfohlen (jeweils LoE 1b, GoR A, ++). Ein Benefit durch eine temporäre Amenorrhoe konnte laut Leitlinie bisher nicht belegt werden, die Induktion derselben wird deshalb nur in Einzelfällen im Rahmen von Studien empfohlen (LoE 2b, GoR B, +/-). Die operative Therapie wird bedingt analog dem Vorgehen bei über 35-Jährigen empfohlen (LoE 2b, GoR B, +). Diese Empfehlungen stellen in Bezug auf das DMP 2005 eine Spezifikation hinsichtlich der Altersgruppe dar.

Die extrahierten Empfehlungen sind Tabelle 27 zu entnehmen.

### **Brustkrebs bei älteren Patientinnen**

Bei älteren Patientinnen empfiehlt die AGO-Leitlinie uneingeschränkt eine endokrine Therapie (LoE 1a, GoR A, ++). Eine Chemotherapie wird bedingt empfohlen und es wird zu einer Teilnahme an einer Studie geraten (LoE 1a, GoR A, +). Eine weitere uneingeschränkte Empfehlung wird für die brusterhaltende operative Therapie gegeben (LoE 2b, GoR A, ++), eine SLNB wird bedingt empfohlen (LoE 2b, GoR B, +). Bei klinisch negativer Axilla und positivem Hormonrezeptorstatus wird bei über 60-Jährigen bedingt geraten, auf einen axillären Eingriff zu verzichten (LoE 2b, GoR B, +). Auch die FNCLCC-Leitlinie rät dazu, in Abhängigkeit vom Alter (und der Komorbidität) auf einen axillären Eingriff zu verzichten. Auf die Radiotherapie kann laut AGO-Leitlinie bei über 70-Jährigen, rezeptorpositiven Patientinnen ohne Lymphknotenmetastasen verzichtet werden (LoE 2b, GoR B, +). Alternativ ist auch eine hypofraktionierte Radiatio möglich (LoE 2b, GoR B, +). Die AGO-Leitlinie gibt eine uneingeschränkte Empfehlung für eine Standardtherapie bei Patientinnen, die eine Lebenserwartung von über 5 Jahren haben und bei guter Gesundheit sind – bei entsprechend nicht schwerwiegenden Komorbiditäten (LoE 5, GoR D, ++). Das DMP 2005 enthält keine spezifischen Aussagen zu Brustkrebs bei älteren Patientinnen.

Die extrahierten Empfehlungen sind Tabelle 28 zu entnehmen.

Die Empfehlungen der zusätzlich in den Abschlussbericht eingeschlossenen S3-Leitlinie zu Sonderformen des Brustkrebses sind im Abschnitt 5.3.8.7 zusammenfassend dargestellt.

### 5.3.3 Nachsorge

Die 6 identifizierten Leitlinien mit Aussagen zu Nachsorgeempfehlungen (AGO, ASCO TM, CCO DI, SCCPG FU, SDPM, SIGN) bestätigen im Wesentlichen die bisherigen Empfehlungen des DMP 2005 einer symptomorientierten Nachsorge. Diese soll die Anamnese, körperliche Untersuchung und mammografische Kontrollen beinhalten, auf routinemäßige Labordiagnostik und weitere routinemäßige bildgebende Diagnostik soll jedoch verzichtet werden. Als „good clinical practice“ rät dabei die SIGN-Leitlinie, dass Patientinnen und Primärarzt ermutigt werden sollen, auf neue Symptome unverzüglich und mit entsprechenden Überweisungen zu reagieren. Die im DMP 2005 genannten Ziele von Nachsorgeuntersuchungen, das frühzeitige Erkennen eines lokoregionären Rezidivs bzw. eines kontralateralen Tumors und das Erkennen von Folgeerscheinungen der Primärtherapie sowie das Unterstützen psychischer und physischer Gesundheit entsprechen im Wesentlichen den auch in der AGO-Leitlinie genannten Zielen.

Alle extrahierten Kernempfehlungen zur psychosozialen Betreuung – also auch die zur psychosozialen Betreuung im Rahmen der Nachsorge – sind in Abschnitt 5.3.2.2 dargestellt.

**Die in den Leitlinien empfohlenen Zeitabstände der Nachsorgeuntersuchungen weichen etwas von der Empfehlung halbjährlicher Intervalle im DMP 2005 ab. In der DEGRO-Leitlinie werden in den ersten 3 Jahren vierteljährliche Untersuchungen empfohlen, dann 2 Jahre lang halbjährliche und anschließend nur noch jährliche Termine (LoE 2a, GoR B). Die AGO-Leitlinie rät ohne Angabe von Evidenz- oder Empfehlungsgraden zu denselben Intervallen. Die SCCPG-FU-Leitlinie empfiehlt, die Häufigkeit der Arztkontakte an die individuellen Bedürfnisse der Patientinnen anzupassen (LoE 2a).**

Weiterhin werden die Empfehlungen des DMP 2005 in Bezug auf Anamneseinhalte, klinische Überwachung von Folgeerscheinungen der Primärtherapie und Beratung der Patientinnen spezifiziert.

Die SIGN-Leitlinie betont bei der Anamneseerhebung die Frage nach einer vaginalen Blutung bei Tamoxifengabe (LoE 1, GOR A). Falls eine uterine Blutung besteht, empfiehlt die AGO-Leitlinie die Durchführung einer Hysteroskopie (LoE 1a, GoR A, ++). Bei erhöhtem Risiko von Osteoporose oder bei Gabe von Aromatasehemmern empfiehlt die SCCPG-Leitlinie – ohne einen Evidenzgrad anzugeben – ein Screenen der Knochendichte.

Hinsichtlich der Beratung der Patientinnen empfiehlt die SCCPG FU-Leitlinie, mit allen Patientinnen die Gewichtskontrolle („weight management“) zu diskutieren (LoE I). Die AGO-Leitlinie empfiehlt eine fettreduzierte Diät mit dem Hinweis auf eine verbesserte Prognose der Brustkrebspatientinnen (LoE 1b, GoR B, +). Das Einhalten eines normalen Body-Mass-Index wird ebenfalls uneingeschränkt empfohlen (LoE 2b). Übergewichtige Patientinnen sollen laut einer nicht mit einem Evidenzgrad belegten Empfehlung der SCCPG-FU-Leitlinie an evidenzbasierten Programmen zur Gewichtsreduktion teilnehmen. Die AGO-Leitlinie

empfiehlt als generell positive Maßnahme regelmäßige körperliche Bewegung (LoE 2b, GoR B, ++).

Die AGO-Leitlinie enthält des Weiteren detaillierte Empfehlungen zur Kontrazeption und Behandlung menopausaler Symptome nach Brustkrebs. Diese betreffen insbesondere auch nicht hormonhaltige Methoden bzw. Therapien.

In Bezug auf die Sexualfunktion und eine eventuell (besonders nach Chemotherapie) eingeschränkte kognitive Funktion empfiehlt die SCCPG-FU-Leitlinie ohne Angabe von Evidenzgraden, die Patientin zu beraten und entsprechende therapeutische Angebote zu machen. Im Hinblick auf eine mögliche Osteoporose sollen präventive Maßnahmen eingeleitet werden.

**Die französische SDPM-Leitlinie gibt Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des Postmastektomiesyndroms, dessen Vorkommen mit etwa 25 bis 30 % angegeben wird. Ein hoher Evidenzgrad gilt für die Empfehlung zur Diagnosestellung mittels klinischer Untersuchung (LoE A) und für die Notwendigkeit einer umfassenden Exploration (LoE B1). Für die Behandlung dieses Schmerzsyndroms werden Antidepressiva als Mittel der ersten Wahl genannt (LoE A), im Besonderen trizyklische Antidepressiva (LoE B1). Die Behandlung soll durch einen speziell ausgebildeten Schmerztherapeuten erfolgen (LoE B1).** Im DMP 2005 wird das Postmastektomiesyndrom nicht thematisiert.

Die extrahierten Empfehlungen sind Tabelle 29 zu entnehmen.

Die Empfehlungen der zusätzlich in den Abschlussbericht eingeschlossenen S3-Leitlinie zur Nachsorge sind im Abschnitt 5.3.8.8 zusammenfassend dargestellt.

### **5.3.4 Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Erkrankungen**

#### **5.3.4.1 Diagnostik und Therapie des Lokalrezidivs**

Im DMP 2005 werden prognostische Faktoren für ein Lokalrezidiv nicht thematisiert. Zur Diagnostik von Lokalrezidiven und der darüber hinausgehenden Suche nach Fernmetastasen werden keine Diagnoseverfahren genannt. Als operative Therapie wird in der Regel die Mastektomie empfohlen. Bei Lokalrezidiv nach Mastektomie ist eine Strahlentherapie indiziert. Die Gabe systemischer Therapien soll individuell abgewogen werden.

Zur Diagnostik und Therapie von Lokalrezidiven wurden Empfehlungen aus 3 Leitlinien extrahiert (AGO, DEGRO, FNCLCC PET). Die AGO-Leitlinie führt zunächst prognostische Faktoren für das Auftreten eines Lokalrezidivs nach primärem Brustkrebs (LoE 1a, 1b) oder eines erneuten Lokalrezidivs (LoE 2a, 2b) nach bereits diagnostiziertem Lokalrezidiv auf. **In Bezug auf die Diagnostik eines Lokalrezidivs beschreibt die FNCLCC-PET-Leitlinie die Anwendung der PET bei Verdacht als Möglichkeit (LoE A, GoR Option). Die AGO-Leitlinie empfiehlt uneingeschränkt (GoR D, ++), allerdings mit einem Evidenzgrad von 5,**



**bei Verdacht auf Lokalrezidiv ein komplettes erneutes Staging und eine CT des Brustkorbs einschließlich des Halsbereichs.**

Die Empfehlungen der AGO-Leitlinie und der DEGRO-Leitlinie beinhalten für die operative Therapie des Lokalrezidivs im Wesentlichen dieselben Inhalte wie das DMP 2005. Mit einem Evidenzgrad von 3c (GoR C, +) werden in der AGO-Leitlinie – über das DMP 2005 hinausgehend – Einzelfälle genannt, in denen gegebenenfalls brusterhaltend operiert werden kann. In der DEGRO-Leitlinie wird diese Möglichkeit ebenfalls im Einzelfall eingeräumt (LoE 4, GoR C). In beiden Leitlinien wird jedoch auf die erhöhte Rezidivgefahr hingewiesen. Ein axillärer Eingriff wird in der AGO-Leitlinie bei klinisch unauffälliger Axilla nicht empfohlen (LoE 4, GoR C, -).

In Bezug auf die weitere Strahlen- oder Systemtherapie wird in der DEGRO-Leitlinie mit einem hohen Evidenzgrad spezifiziert, dass ein Überlebensvorteil durch eine postoperative Chemotherapie nach Rezidivresektion nicht belegt ist (LoE 1a, GoR B) und diese deshalb Einzelfällen vorbehalten werden soll. **Die AGO-Leitlinie empfiehlt bei inoperablem lokalem Thoraxwandrezidiv mit positivem Her2-Status uneingeschränkt die Therapie mit Trastuzumab (LoE 1b, GoR A, ++). Ebenso wird für alle Patientinnen eine Chemotherapie bei nicht im Gesunden resezierbarem Brustwandrezidiv empfohlen (LoE 2b, GoR B, ++). Bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen wird nach Brustwandrezidiv grundsätzlich eine endokrine Therapie empfohlen (LoE 2b, GoR B, ++).** Eine postoperative Radiatio wird eingeschränkt dann empfohlen, wenn primär noch keine Bestrahlung erfolgte und die Patientin kurativ behandelt werden soll (LoE 2b, GoR B, +).

Die extrahierten Empfehlungen sind Tabelle 30 zu entnehmen.

**5.3.4.2 Fernmetastasen**

Im DMP 2005 wird gefordert, vor dem Einsatz diagnostischer Maßnahmen bei Fernmetastasen mögliche therapeutische Konsequenzen zu prüfen. Weiterhin wird im DMP 2005 empfohlen, im Hinblick auf ein Monitoring bzw. eine Verlaufskontrolle unter Therapie, das Therapieansprechen in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren. Das DMP nennt dazu keine konkreten Verfahren.

Zur Diagnostik und Verlaufskontrolle metastasierter Erkrankungen wurden Empfehlungen aus 4 Leitlinien extrahiert (AGO, ASCO TM, CCO DI, FNCLCC PET). Die AGO-Leitlinie spezifiziert zunächst prädiktive Faktoren bei Fernmetastasen. Die mit einem Evidenzgrad von 1 uneingeschränkt empfohlenen Faktoren werden im Folgenden aufgeführt. Dies sind für das Ansprechen auf eine endokrine Therapie die Bestimmung des Hormonrezeptorenstatus (LoE 1a, GoR A, ++) und für das Ansprechen auf eine Antikörpertherapie mit Trastuzumab die Bestimmung des Her2-Status (LoE 1b, GoR A, ++). Im Hinblick auf eine Therapie mit Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga und Aromataseinhibitoren ist die Kenntnis des

Menopausenstatus erforderlich (LoE 1c, GoR A, ++). Weitere Faktoren werden mit einem niedrigeren Evidenzgrad oder nur zur Bestimmung in Einzelfällen genannt.

In der FNCLCC-PET-Leitlinie wird die Option der Bildgebung mittels PET für die Diagnostik von Fernmetastasen beschrieben (LoE A, GoR Option).

Spezifischere Empfehlungen zur Überprüfung des Therapieansprechens bzw. Verlaufskontrolle wurden in 3 der 4 Leitlinien jeweils ohne Angabe eines Evidenzgrads identifiziert (AGO, ASCO TM, CCO DI). In der AGO-Leitlinie wird neben einer allgemeinen Empfehlung zur Kontrolle des Therapieansprechens mittels Bildgebung (GoR +) ein Monitoring mittels PET explizit nicht empfohlen (GoR -). Die Bestimmung der Tumormarker CA15-3 und CEA wird eingeschränkt empfohlen, ebenfalls die Bestimmung des Her2-shed-Antigens aus dem Serum (GoR jeweils +). In Einzelfällen sieht die Leitlinie die Bestimmung zirkulierender Tumorzellen als gerechtfertigt an (GoR +/-). In der ASCO-TM-Leitlinie wird zusätzlich zur bildgebenden und klinischen Evaluation der mögliche Einsatz der Tumormarker CA15-3, CA27-29 und CEA zum Monitoring des Therapieansprechens empfohlen.

Die CCO-DI-Leitlinie empfiehlt zur Überprüfung eines Therapieansprechens bei Fernmetastasen ein Zeitintervall von 3 bis 4 Monaten. Überprüft werden soll das Ansprechen auf die Therapie mittels des bildgebenden Verfahrens, das bei der Diagnosestellung der Fernmetastasen auffällig war. Als mögliche Verfahren werden Mammografie, Mammasonografie, Magnetresonanztomografie (MRT) und Computertomografie (CT) aufgeführt (GoR indicated).

Die Therapie metastasierter Erkrankungen soll, so das DMP 2005, individuell festgelegt werden und sich vorrangig an der Lebensqualität der betroffenen Patientin orientieren. Als systemische Therapien werden – für definierte Patientinnenkollektive – endokrine und Chemotherapie sowie die Therapie mit Bisphosphonaten und im Einzelfall die Therapie mit Trastuzumab genannt. Zur Therapie metastasierter Erkrankungen wurden Empfehlungen aus 5 Leitlinien extrahiert (AGO, CCO G, FNCLCC, NBCC TR, SIGN). Alle Leitlinien beinhalten Empfehlungen zur systemischen Therapie von Fernmetastasen.

Die AGO-Leitlinie gibt auch Empfehlungen zu lokalen chirurgischen Maßnahmen. Eine lokale chirurgische Therapie wird insbesondere zur Vermeidung lokaler Komplikationen empfohlen (LoE 4, GoR C, ++). Bei Nachweis von ossärer Metastasierung wird jedoch eine Resektion des Primärtumors nur in Einzelfällen empfohlen (LoE 4, GoR C, +/-).

Die meisten Empfehlungen zur Systemtherapie betreffen die Antikörpertherapie mit Trastuzumab. Wie im DMP 2005 bereits beschrieben, wird auch in den 4 Leitlinien, die dieses Thema behandeln, konstatiert, dass Trastuzumab Patientinnen mit positivem Her2-Status vorbehalten ist (AGO: LoE 1a, GoR A, ++; FNCLCC: LoE 1; NBCC TR: LoE II, SIGN: LoE 1+, 2+ GoR C). **Im Unterschied zum bisherigen DMP, das die Indikationsstellung für die**

**Antikörpertherapie nur in Einzelfällen empfiehlt, wird in den 4 Leitlinien Trastuzumab als eine generelle Therapieoption bei Her2-positiven Patientinnen mit Fernmetastasen beschrieben** (AGO: LoE 1a, GoR A, ++; FNCLCC: LoE 2, NBCC TR: LoE II; SIGN: LoE 1+, 2+). In der AGO-, der NBCC- und der SIGN-Leitlinie wird jeweils empfohlen, Trastuzumab in Kombination mit einer taxanhaltigen Chemotherapie zu geben (AGO: LoE 1b, GoR A, ++; NBCC: LoE II; SIGN: LoE 1+ und 2+, GoR A). Die AGO-, die FNCLCC- und die NBCC-TR-Leitlinie empfehlen den Einsatz von Trastuzumab darüber hinaus als Monosubstanz (nach erfolgter Chemotherapie) (AGO: LoE 1a, GoR A, ++; NBCC TR: LoE II, FNCLCC: GoR accord d'experts). Die AGO-Leitlinie empfiehlt die Therapie mit Trastuzumab eingeschränkt in Kombination mit den chemotherapeutischen Substanzen Vinorelbin, Capecitabin und Gemcitabin sowie mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (jeweils LoE 2b, GoR C, +). Die NBCC-TR-Leitlinie rät aufgrund der Kardiotoxizität ausdrücklich von einem gleichzeitigen Einsatz von Trastuzumab und einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie ab (LoE II). Bezüglich der Dauer der Therapie empfehlen die AGO und die NBCC-TR-Leitlinie, Trastuzumab – unter Beachtung der Toxizität – so lange einzusetzen, bis die Erkrankung progredient ist (AGO: LoE 1b, GoR A, ++; NBCC TR: LoE II). Als Dosierung wird in beiden Leitlinien das gleiche wöchentliche Schema in mg / kg angegeben (AGO: LoE 1a, GoR A, ++; NBCC TR: LoE II). Zur kardialen Überwachung werden sowohl regelmäßige klinische als auch apparative Untersuchungen empfohlen (NBCC TR: LoE II).

Empfehlungen mit einem niedrigeren Evidenzgrad betreffen ein dreiwöchentlich zu applizierendes Schema von Trastuzumab (AGO: LoE 2b, GoR C, +; NBCC TR: LoE III) und die Aufforderung, Patientinnen mit Trastuzumabtherapie und einer nicht taxanhaltigen Chemotherapie in Studien einzubringen.

Die AGO-Leitlinie beinhaltet zudem Empfehlungen zur Gabe weiterer Antikörper. So nennt sie zum einen die Möglichkeit, für Einzelfälle Bevacizumab in Kombination mit einer First-line-Paclitaxel-Chemotherapie einzusetzen (AGO: LoE 1b, GoR B, +/-). Zum anderen wird in der AGO-Leitlinie bei Trastuzumab-Resistenz ebenfalls für Einzelfälle die Möglichkeit der Applikation des Antikörpers Lapatinib in Kombination mit dem Chemotherapeutikum Capecitabine genannt (AGO: LoE 2b, GoR C, +/-). Dieser Antikörper ist in Deutschland bisher nicht zugelassen.

Für die Indikation von Chemotherapien bei Fernmetastasen empfiehlt die AGO-Leitlinie generell eine Monotherapie bei langsamer Progression und eine Polychemotherapie bei dem Ziel, eine rasche Remission zu erreichen (LoE 1b, GoR A, ++). Mit einem hohen Evidenzgrad wird darüber hinaus empfohlen, bei Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten entsprechender Toxizität die Therapie zu beenden (LoE 1c, GoR A, ++). Auch für die individualisierte Auswahl der chemotherapeutischen Substanz entsprechend den Erwartungen der Patientin, ihres Alters und gesundheitlicher Verfassung, der vorausgegangenen Therapie

sowie der Aggressivität und Lokalisation der Metastasen gibt die AGO-Leitlinie eine Empfehlung (LoE 1c, GoR A, ++).

Als Monosubstanzen zur Chemotherapie in der metastasierten Situation werden in der AGO-Leitlinie und in der SIGN-Leitlinie mit dem höchsten Evidenzgrad Taxane (AGO: LoE 1a, GoR A, ++; SIGN: LoE 1++, GoR A) genannt. Ebenfalls uneingeschränkt werden von der AGO-Leitlinie Anthrazykline als erste einzusetzende Monosubstanz empfohlen (LoE 1b, GoR A, ++). In der SIGN-Leitlinie werden darüber hinaus Vinorelbin und Capecitabine (LoE 1+, GoR A) empfohlen. In der CCO-G-Leitlinie wird Gemcitabin kombiniert mit Taxanen primär oder nach vorausgegangener Anthrazyklintherapie (LoE the body of evidence in this review is primarily comprised of mature randomized controlled trials and phase II trial data) empfohlen. Eine Gemcitabin-Monotherapie oder eine Kombination von Gemcitabin mit einem Taxan statt einer indizierten anthrazyklinhaltigen Therapie als First-line-Therapie wird jedoch ausdrücklich nicht empfohlen. Die AGO-Leitlinie vergibt für den Einsatz von Vinorelbin als erste Monosubstanz nur einen Evidenzgrad von 3b, empfiehlt die Substanz aber entsprechend der SIGN-Leitlinie uneingeschränkt (GoR B, ++). Die Leitlinie gibt weitere detaillierte Empfehlungen zu Polychemotherapien als First-line-Substanzen und nach entsprechender vorausgegangener Therapie. Unter diesen wird die Kombination eines Anthrazyklins mit einem Taxan in der First-line-Therapie uneingeschränkt empfohlen (LoE 1b, GoR A, ++). Bei Zustand nach adjuvanter Anthrazyklintherapie wird die Kombination eines Taxans mit Gemcitabin empfohlen (LoE 2b, GoR B, ++). Dies entspricht den Empfehlungen der CCO-G-Leitlinie. Als Second-line-Substanz wird in der AGO-Leitlinie Capecitabine uneingeschränkt empfohlen (LoE 2b, GoR B, ++), gleichzeitig wird grundsätzlich die Teilnahme an Studien empfohlen.

In der AGO-Leitlinie und in der SIGN-Leitlinie wurden zusätzlich Empfehlungen identifiziert, die die endokrine Therapie bei positiven Hormonrezeptoren in der metastasierten Situation spezifizieren. Bei prämenopausalen Frauen wird vor allem die ovarielle Ablation in Kombination mit Tamoxifen empfohlen (AGO: LoE 1a, GoR A, ++; SIGN: LoE 1+, GoR A) und bei postmenopausalen Frauen werden Aromatasehemmer der dritten Generation statt Tamoxifen befürwortet (AGO: LoE 1a, GoR A, ++; SIGN: LoE 1++, GoR A). Mit einem gleich hohen Evidenz- und Empfehlungsgrad empfiehlt die AGO-Leitlinie auch die Gabe von Tamoxifen, wenn die Alternative sonst keine Therapie ist (d. h. wenn z. B. Aromatasehemmer kontraindiziert sind). Mit niedrigeren Empfehlungs- und / oder Evidenzgraden werden darüber hinaus weitere Kombinationen oder Einzelsubstanzen (Fulvestrant, Toremifen, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat) genannt.

Die Empfehlungen zur Therapie mit Bisphosphonaten bei Patientinnen mit Knochenmetastasen in der AGO-Leitlinie und in der SIGN-Leitlinie entsprechen dem im DMP 2005 empfohlenen Vorgehen (AGO: LoE 1a, GoR A, ++; SIGN: LoE 1+, 4, GoR A). Die Behandlung mit Bisphosphonaten soll auch bei Progression der Erkrankung weitergeführt werden (AGO: LoE 5, GoR D, ++). Die AGO-Leitlinie gibt weiterhin Empfehlungen zur

Prävention einer möglichen Nekrose des Kieferknochens unter Bisphosphonattherapie (LoE 4, GoR C, +).

**Die AGO-Leitlinie gibt zusätzlich zu Empfehlungen zu Systemtherapien auch konkrete Empfehlungen zur spezifischen Therapie von Knochen-, Leber- und Lungenmetastasen sowie von solitären sowie multiplen Hirnmetastasen. Diese betreffen die Indikationsstellung zu chirurgischen und / oder strahlentherapeutischen Verfahren und im Einzelnen auch lokal zu applizierenden (Chemo-)Therapeutika.** Wie bereits zu Eingang des Kapitels aufgeführt, nimmt das DMP 2005 nur zur Systemtherapie Stellung.

Im Folgenden werden hierzu nur die Empfehlungen der AGO-Leitlinie mit einem Evidenzgrad von 1 detaillierter aufgeführt.

Eine Bestrahlung von Knochenmetastasen wird bei Frakturrisiko, funktioneller Beeinträchtigung oder Knochenschmerzen empfohlen (LoE 1a, GoR B, ++). Für die Bestrahlung neuropathischer Knochenschmerzen wird bei gleichem Empfehlungsgrad ein Evidenzgrad von 1b vergeben. Auch die Behandlung von Knochenmetastasen mit Radionukliden nach Versagen anderer Therapie wird mit einem Evidenzgrad von 1b empfohlen (GoR B, +). Bei akuter Rückenmarkskompression bzw. akut auftretender Paraplegie wird eine Bestrahlung innerhalb von weniger als 24 Stunden, eventuell kombiniert mit der Gabe von Steroiden, empfohlen (LoE 1c, GoR D, ++).

Für die Behandlung eines malignen Pleuraergusses werden eine Thorakoskopie und eine Talkum-Pleurodese unter effektiver Analgesie (LoE 1b, GoR B, ++)

 empfohlen.

Zur Therapie von solitären Hirnmetastasen wird zu einer Ganzhirnbestrahlung in Kombination mit der Anwendung stereotaktischer Radiochirurgie geraten (LoE 1b, GoR A, ++). Bei multiplen Hirnmetastasen soll die Ganzhirnbestrahlung mit der Gabe von Steroiden kombiniert werden (LoE 1a, GoR A, ++).

Die extrahierten Empfehlungen sind Tabelle 31 zu entnehmen.

Die Empfehlungen der zusätzlich in den Abschlussbericht eingeschlossenen S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Erkrankungen sind im Abschnitt 5.3.8.9 zusammenfassend dargestellt.

### **5.3.5 Palliativtherapie und Schmerztherapie**

Im DMP 2005 wird die Palliativmedizin als aktive ganzheitliche Behandlung einer progredienten Erkrankung in weit fortgeschrittenem Stadium definiert, die in erster Linie der Beherrschung von Schmerzen und anderen Krankheitsbeschwerden dient. Auch durch die Erkrankung bedingte psychische und soziale Probleme sowie das Einschätzen der Pflegebedürftigkeit sollen Gegenstand der palliativen Therapie sein. Besonderes Gewicht wird auf eine suffiziente schmerztherapeutische Versorgung unter Berücksichtigung des

Dreistufenschemas der WHO gelegt. Weitere Behandlungsmaßnahmen werden im DMP 2005 nicht spezifiziert.

Empfehlungen zur Palliativtherapie wurden in der AGO- und in der SIGN-Leitlinie identifiziert. Der Begriff Palliativtherapie wird in den Leitlinien dabei nicht näher definiert. Die AGO-Leitlinie gibt insgesamt sehr detaillierte Empfehlungen zu der spezifischen Behandlung von Fernmetastasen, die zum Teil auch für die palliative Situation im Sinne der Definition des DMP 2005 gelten können – wie die Bestrahlung bei Knochenschmerzen oder die Pleurodese bei malignem Pleuraerguss. Diese Empfehlungen sind jedoch in der Leitlinie nicht als Empfehlungen für die Palliativsituation gekennzeichnet.

Im Folgenden werden die explizit zur Palliativtherapie gegebenen Empfehlungen der beiden Leitlinien aufgeführt.

Die SIGN empfiehlt, dass für Brustkrebspatientinnen ein für Palliativmedizin speziell ausgebildetes Team zur Verfügung stehen soll (LoE 1+, GoR B). Diese Aussage entspricht den Ausführungen des DMP 2005.

Die AGO-Empfehlungen betreffen die zytostatische Therapie mit Docetaxel oder Paclitaxel nach Anthrazyklintherapie (LoE 1a, GoR A, ++) sowie das Ablehnen einer Hochdosistherapie außerhalb von Studien (LoE 1a, GoR A, ++) in der Palliativsituation. Weitere Chemotherapiesubstanzen werden mit einem Evidenzlevel von 2b genannt. Mit niedrigeren Evidenzgraden wird darüber hinaus eine palliative Mastektomie empfohlen (LoE 3a, GoR C, ++) sowie eingeschränkt die Indikation zur palliativen Brustchirurgie aufgrund von Schmerzen, Ulcerationen bzw. psychosozialen Gründen (LoE 5, GoR D, +). In Einzelfällen wird auch die Resektion tieferer Teile der Brustwand als gerechtfertigt angesehen (LoE 5, GoR D, +/-).

Empfehlungen zur palliativen medikamentösen Schmerztherapie wurden in den Leitlinien nicht identifiziert.

Die extrahierten Empfehlungen sind der Tabelle 32 zu entnehmen.

Die Empfehlungen der zusätzlich in den Abschlussbericht eingeschlossenen S3-Leitlinie zur Palliativ- und Schmerztherapie sind im Abschnitt 5.3.8.10 zusammenfassend dargestellt.

### **5.3.6 Rehabilitation**

Zur Rehabilitation wurde eine aktuelle deutsche Leitlinie identifiziert (DRV). In Ergänzung zu den bisherigen Empfehlungen des DMP, die die Indikationsstellung und die Ziele der Rehabilitation betrafen, werden in der DRV-Leitlinie konkrete Inhalte der Rehabilitation empfohlen und auch deren zeitlicher Umfang spezifiziert. Im Folgenden werden die mit einem Evidenzgrad von 1 hinterlegten Inhalte aufgeführt. Dies sind Information und Motivation sowie Schulung (jeweils mindestens einmal während der Rehabilitation

mindestens eine Stunde lang). Sport und Bewegungstherapie wird an mindestens 3 Tagen der Woche über 2 Stunden empfohlen. Entspannungstraining in Theorie und Praxis sowie psychologische Beratung und Therapie werden jeweils mindestens 2-mal pro Woche über anderthalb Stunden empfohlen.

Die extrahierten Empfehlungen sind Tabelle 33 zu entnehmen.

Die Empfehlungen der zusätzlich in den Abschlussbericht eingeschlossenen S3-Leitlinie zur Rehabilitation sind im Abschnitt 5.3.8.11 zusammenfassend dargestellt.

### **5.3.7 Kooperation der Versorgungssektoren**

Im DMP 2005 wird gefordert, dass eine professionen- und sektorenübergreifende Betreuung für Brustkrebspatientinnen in qualifizierten Einrichtungen mit dem notwendigen logistischen Hintergrund über die gesamte Versorgungskette gewährleistet sein muss.

Vier Leitlinien beinhalten Empfehlungen zur Kooperation der Versorgungssektoren (AGO, NCCPC, SCCPG FU, SIGN). Für dieses Thema liegen vorwiegend Empfehlungen mit einem niedrigen Evidenzgrad und / oder Empfehlungsgrad vor. Lediglich zur Durchführung der Nachsorge liegt eine Empfehlung mit einem höheren Evidenzgrad vor. In dieser wird dazu geraten, dass lediglich ein Arzt für die Nachsorge bzw. deren Koordination zuständig sein soll (SCCPG FU: LoE II).

Mit einem Evidenzgrad von maximal 3 und einem Empfehlungsgrad von maximal C gibt die NCCPC-Leitlinie Empfehlungen zu Überweisungserfordernissen hinsichtlich verschiedener klinischer Symptome und Patientinnenkonstellationen, bei Patientinnen mit einem möglichen Verdacht auf Brustkrebs. Allgemeine Empfehlungen für eine dringende Überweisung des primär versorgenden Arztes werden im Folgenden aufgeführt. Die Überweisung sollte – hierfür ist kein Evidenzgrad angegeben – zu einem Team erfolgen, das auf das Management von Brustkrebs spezialisiert ist (GoR D). Eine dringende Überweisung sollte grundsätzlich bei suspektem klinischem Tastbefund eines durch die Frau selbst entdeckten Knotens (LoE III, IV, GoR C) erfolgen. Ohne Angabe eines Evidenzgrads wird mit Empfehlungsgrad C weiterhin bei einseitiger blutiger Mamillensekretion, einseitiger ekzematöser Brusthaut- oder Mamillenveränderung, die nicht auf topische Therapie anspricht, bzw. neu aufgetretener Mamillenverformung eine dringende Überweisung zur Abklärung empfohlen. Dringende Überweisungen sollen ebenfalls bei erneutem klinischem Befund nach vorausgegangener Brustkrebserkrankung vorgenommen werden. Die NCCPC-Leitlinie beinhaltet – ebenfalls ohne Angabe eines Evidenzgrads – weitere altersspezifische Empfehlungen (GoR C und D).

Die AGO-Leitlinie empfiehlt bei suspekten mammografischen Befunden (BIRADS 4) uneingeschränkt die Präsentation und Besprechung in einem interdisziplinären Tumorboard (LoE 5, GoR D, ++).

In der SIGN-Leitlinie wird ebenfalls – entsprechend dem DMP 2005 – zur Vorstellung der Patientinnen in einer interdisziplinären Einrichtung geraten (LoE 3, GoR D). Weiterhin wird explizit eine geregelte Kommunikation („clear lines of communication“) zwischen Brustzentrum und primär versorgenden Ärzten empfohlen. Informationen, die die Patientin und die Angehörigen erhalten haben, sollten an den betreuenden Allgemeinarzt weitergegeben werden (jeweils LoE 4, GoR C). Ohne Angabe eines Evidenzgrads wird schließlich empfohlen, ein integratives Netzwerk an Zentren und Behandlungseinheiten zu bilden, in dem klinische Leitlinien und Behandlungsstrategien einheitlich angewendet werden (GoR C).

Die extrahierten Empfehlungen sind Tabelle 34 zu entnehmen.

Die Empfehlungen der zusätzlich in den Abschlussbericht eingeschlossenen S3-Leitlinie zur Kooperation der Versorgungssektoren sind im Abschnitt 5.3.8.12 zusammenfassend dargestellt.

### **5.3.8 Interdisziplinäre S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau**

Die S3-Leitlinie wurde nach ihrer Veröffentlichung Anfang 2008 zusätzlich in den Abschlussbericht aufgenommen. In den folgenden Abschnitten werden die wesentlichen Empfehlungen der S3-Leitlinie zusammenfassend dargestellt. Ergänzende Aussagen der S3-Leitlinie gegenüber den Empfehlungen der bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien werden benannt. Alle extrahierten Empfehlungen der S3-Leitlinie sind Tabelle 35 zu entnehmen.

#### **5.3.8.1 Diagnostik / Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie**

Die S3-Leitlinie enthält Empfehlungen zur klinischen Untersuchung und zur Mammografie. Diese entsprechen den Empfehlungen der bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien.

Die S3-Leitlinie nennt die Mammasonografie – in Übereinstimmung mit den bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien – als eine notwendige Basisuntersuchung. In weiteren Empfehlungen der S3-Leitlinie werden verschiedene Indikationen zur Mammasonografie näher ausgeführt. Die S3-Leitlinie empfiehlt die Mammasonografie bei symptomatischen Frauen unter 40 Jahren als bildgebendes Verfahren der ersten Wahl. Dies geht insofern über die Empfehlungen der bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien hinaus, als dort keine Altersgruppe definiert wird, bei der die Mammasonografie als Verfahren der ersten Wahl anzuwenden ist. Weiterhin wird die Mammasonografie als ergänzendes Verfahren zur Mammografie bei Frauen mit hoher mammografischer Dichte und / oder BRCA-1/2-Mutation empfohlen (LoE 3b, GoR B). Ebenso wird empfohlen, bei symptomatischen Frauen die Mammasonografie zur Abklärung unklarer Befunde (GoR A) durchzuführen. Diese Empfehlung wird für verschiedene unklare Befunde jeweils mit einem Evidenzgrad von 2b



und dem Empfehlungsgrad B weiter spezifiziert. Damit definiert die S3-Leitlinie – anders als die bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien, die die Mammasonografie grundsätzlich als bildgebendes Verfahren der Basisuntersuchung nennen – spezifische Indikationen für die Mammasonografie.

Ein Unterschied zwischen den bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien und der S3-Leitlinie zeigt sich auch für die Indikation zur MRT-Untersuchung. Diese wird in der S3-Leitlinie grundsätzlich nur zum lokalen Staging bei lobulärem Mammakarzinom empfohlen (LoE 3b, GoR B). Darüber hinaus soll die MRT für andere Indikationen nur eingesetzt werden, wenn auch die Möglichkeit einer MRT-gestützten Intervention vorhanden ist (GoR GCP). Diese Bedingung wird in der AGO-, CCO DI-, DEGRO- und SIGN-Leitlinie nicht genannt.

Die bildgebenden Verfahren CT und PET werden in der S3-Leitlinie nicht thematisiert.

Eine Diagnosesicherung soll laut S3-Leitlinie durch eine Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie oder offene Biopsie erfolgen. Dabei wird darauf hingewiesen, dass perkutane Interventionen nach den Qualitätsempfehlungen der S3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland [54] durchgeführt werden sollen (LoE 3a, GoR A). Die operative Qualitätssicherung für die offene diagnostische Exzision von mammografisch detektierten Läsionen soll in Anlehnung an die Leitlinien der Europäischen Kommission erfolgen. Diese Empfehlungen gehen über die Empfehlungen der Leitlinien, die bereits in den Vorbericht eingeschlossen wurden, hinaus. Eine Priorisierung der minimalinvasiven Biopsie, wie in der AGO-, DEGRO- oder SIGN-Leitlinie, erfolgt in den Kernempfehlungen der S3-Leitlinie im Abschnitt „Diagnostische Sicherung“ nicht. In einer gesonderten Empfehlung im Abschnitt „Pathomorphologische Untersuchung“ der S3-Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass die Dignitätsabklärung durch eine Schnellschnittuntersuchung nur in Ausnahmefällen erfolgen sollte (GCP).

Die S3-Leitlinie enthält sowohl für die Indikationsstellung zur stereotaktischen Stanz- oder Vakuumbiopsie als auch für die technische Durchführung minimalinvasiver und offener Biopsien Empfehlungen. Diese Empfehlungen sind spezifischer als die Empfehlungen der bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien. So soll eine interventionell gesteuerte Gewebeprobengewinnung bei mammografischen und / oder sonografischen und / oder magnetresonanztomografischen BIRADS-Befunden IV und V erfolgen (LoE 3a, GoR A). Empfohlen wird auch, bei der vorzugsweise sonografisch gesteuerten Stanzbiopsie mindestens 3 repräsentative Proben mit einer Nadelstärke von maximal 16 Gauge zu entnehmen (LoE 3b-2b, GoR B). Weiterhin wird empfohlen, bei Vorliegen von Mikrokalk vorzugsweise die stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie einzusetzen (LoE 3b-2b, GoR A). Dies gilt auch für die MRT-gesteuerte Gewebeprobengewinnung (GoR GCP).

Bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen und bei klinischem Verdacht auf Metastasierung empfiehlt die S3-Leitlinie, entsprechend den bereits in den Vorbericht eingeschlossenen

Leitlinien, bereits prätherapeutisch ein Staging (Röntgen-Thorax-Untersuchung, Leberesonografie, Skelettszintigrafie) durchzuführen (LoE 5, GoR B).

Die S3-Leitlinie enthält darüber hinaus Empfehlungen zur histopathologischen Bestimmung des Tumorpräparats und der entnommenen Lymphknoten sowie zur Bestimmung prognostischer Marker. Diese stimmen mit den Empfehlungen der bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien überein.

### **5.3.8.2 Patientinneninformation**

Die S3-Leitlinie enthält ein eigenes Kapitel zur Patientinneninformation und –aufklärung. Von den anderen in den Bericht eingeschlossenen Leitlinien enthält nur die SIGN-Leitlinie ausführliche Empfehlungen zu diesem Thema.

Zum Thema Bereitstellung von qualifiziertem und sachkompetentem Informationsmaterial verweist die S3-Leitlinie insbesondere auf den Abschnitt „Fraueninformation“ der 2008 aktualisierten S3-Leitlinie „Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland“ [54]. Dieser Verweis ist mit dem Hinweis versehen, dass Patientinnen durch eine verständliche Risikokommunikation (u. a. Angabe von absoluten Risikoreduktionen statt Relativprozenten) in ihrer selbstbestimmten Entscheidung unterstützt werden sollen (GCP). Neben einer detaillierten Empfehlung zu den Grundprinzipien patientenzentrierter Kommunikation gibt die S3-Leitlinie auch eine Empfehlung zu den Inhalten von Therapieaufklärungsgesprächen. Diese werden teilweise auch in den bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien genannt. Ergänzend dazu wird in der S3-Leitlinie empfohlen, die Patientinnen über die Teilnahme an klinischen Studien zu informieren.

### **5.3.8.3 Psychosoziale Betreuung**

Die psychosoziale Betreuung von Frauen mit Brustkrebs wird in der S3-Leitlinie in einem eigenen Abschnitt behandelt. Ergänzend zu Inhalten der psychosozialen Betreuung, die auch in der SIGN-Leitlinie genannt werden, wird in der S3-Leitlinie explizit gefordert, psychoonkologische Behandlungsmaßnahmen in das Gesamtkonzept der onkologischen Therapie zu integrieren (LoE 1b, GoR B). Die S3-Leitlinie stellt fest, dass zur Bedarfsfeststellung psychoonkologischer Interventionen neben dem klinischen Urteilsbild die Nutzung validierter Messinstrumente hilfreich sein kann (LoE 1b, GoR B). Dabei wird keine Aussage darüber getroffen, ob diese routinemäßig eingesetzt werden sollen. Die SIGN-Leitlinie betont demgegenüber, dass routinemäßig eingesetzte Fragebögen nicht hilfreich sind, um klinisch wichtige psychologische Symptome bei Brustkrebspatientinnen zu erfassen, wenn diese keine Risikofaktoren für schwere Angststörungen oder Distress haben.

Die S3-Leitlinie empfiehlt, dass die Patientin während des stationären Aufenthalts über weiterführende ambulante und nachsorgende Angebote informiert werden soll, um eine

Kontinuität der psychoonkologischen Betreuung zu gewährleisten (GCP). Dies wird in der SIGN-Leitlinie nicht thematisiert.

In der S3-Leitlinie wird ergänzend zu den bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien, die zu diesem Thema keine Empfehlung enthalten, die Notwendigkeit der regelmäßigen Erfassung der Lebensqualität betont. Als hilfreich dazu wird ebenfalls der Einsatz standardisierter Fragebögen bezeichnet (LoE 2, GoR B).

Konkrete psychologische Therapieformen wie in den Empfehlungen der SIGN-Leitlinie werden in den Kernempfehlungen der S3-Leitlinie nicht benannt. Im Hintergrundtext der S3-Leitlinie werden jedoch Formen psychoonkologischer Intervention, wie z. B. psychoedukative Gruppeninterventionen, benannt.

#### **5.3.8.4 Operative Therapie des Brustkrebses**

Die S3-Leitlinie enthält im Abschnitt operative Therapie des invasiven Karzinoms unter anderem Empfehlungen zur Exstipation des Tumors, zum Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand, zur brusterhaltenden Therapie bzw. zur Mastektomie und zur Bestimmung des histologischen Befunds. Zudem gibt die S3-Leitlinie allgemeine Empfehlungen zur Brustrekonstruktion. Spezifische Kernempfehlungen zu plastisch-rekonstruktiven Verfahren enthält die S3-Leitlinie nicht. Die Empfehlungen zur operativen Therapie entsprechen, bis auf die Empfehlungen zur Bestimmung des histologischen Nodalstatus, denen der bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien. Die S3-Leitlinie nennt die Bestimmung des histologischen Nodalstatus als Bestandteil der operativen Therapie. Diese soll grundsätzlich mithilfe der Sentinel-Lymphknotenbiopsie erfolgen (GoR GCP, A). Dies geht über die Empfehlungen der bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien hinaus. Während die FNCLCC-Leitlinie als Indikation für die SLNB unifokale invasive Tumore bis 2 cm empfiehlt, geben die AGO-Leitlinie und die ASCO-SLNB-Leitlinie eine gute Evidenz für Tumoren bis 5 cm Größe an.

#### **5.3.8.5 Strahlentherapie**

Die Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Indikation zur Strahlentherapie (perkutane Hochvoltbestrahlung) nach brusterhaltend operiertem invasivem Karzinom und die Empfehlungen zum Zielvolumen und der Dosis dieser Bestrahlungsbehandlung entsprechen denen der bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien. Ebenso wie in der AGO- und der DEGRO-Leitlinie wird in der S3-Leitlinie zudem die Boost-Bestrahlung empfohlen (LoE 1b, GoR B). Während die AGO-Leitlinie die lokale Dosisaufsättigung bei Frauen über 50 Jahren nur bedingt empfiehlt, rät die S3-Leitlinie, vor allem bei der Subgruppe postmenopausaler Frauen über 60 Jahren und bei kleinen Tumoren gegebenenfalls auf die Boost-Bestrahlung zu verzichten (LoE 2a, GoR B).

Darüber hinaus wird in der S3-Leitlinie auch die Teilbrustbestrahlung thematisiert. Diese wird als experimentelles Vorgehen beschrieben, dessen Anwendung nur im Rahmen von Studien erfolgen soll (LoE 3, GoR A).

Die S3-Leitlinie empfiehlt die postoperative Strahlentherapie der Brustwand nach Mastektomie bei T3- oder T4-Tumoren (LoE 2a, GoR A), R1- oder R2-Resektion (LoE 2a, GoR A) sowie bei mehr als 3 befallenen Lymphknoten (LoE 1a, GoR A). Die Indikationen für die postoperative Bestrahlung der Brustwand nach Mastektomie sind gleichlautend mit denen der bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien. Darüber hinaus können laut S3-Leitlinie auch Patientinnen mit nur 1 bis 3 befallenen Lymphknoten, die eine Mastektomie erhalten haben, von einer Bestrahlung der Brustwand profitieren (LoE 1a, GoR 0). Zudem wird in einer Empfehlung der S3-Leitlinie ausgeführt, dass sich die Indikation zur Strahlentherapie nach neoadjuvanter Behandlung an dem prätherapeutischen Tumor- und Lymphknotenstadium orientieren soll (LoE 2a, GoR A). Die Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Bestrahlung des regionalen Lymphabflusses und der infra- bzw. supraklavikulären Lymphknoten entsprechen den Empfehlungen der bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien. Über eine Bestrahlung des regionalen Lymphabflusses sollte – mit Verweis auf die ungenügende Studienlage – laut S3-Leitlinie generell individuell entschieden werden (LoE 3b). Die Bestrahlung des regionalen Lymphabflusses wird in der S3-Leitlinie in weiteren Empfehlungen nur bei Resttumor in der Axilla (LoE 2b, GoR A) und bei nicht erfolgter bzw. inkompletter Axilladissektion bei eindeutigem klinischen oder histologisch gesichertem Befall empfohlen (LoE 3b, GoR A).

Für Patientinnen mit primär inoperablen Karzinomen (Stadium IIIB) empfiehlt die S3-Leitlinie eine primäre Systemtherapie, gefolgt von Operation und postoperativer Strahlentherapie (LoE 1b, GoR A). Wenn durch die Systemtherapie keine Operabilität erreicht wird, ist laut S3-Leitlinie eine Strahlentherapie indiziert (GoR B).

Darüber hinaus beinhaltet die S3-Leitlinie Empfehlungen zur Therapiesequenz von Radiotherapie und Systemtherapie, Antikörpertherapie bzw. Tamoxifen.

#### **5.3.8.6 Systemtherapie**

Die S3-Leitlinie nennt zur medikamentösen Behandlung der Primärerkrankung die Optionen Chemotherapie, endokrine Therapie oder Immuntherapie oder eine Kombination dieser Therapieformen, die vor oder nach der Operation durchgeführt werden (LoE 1).

Die systemische Therapie (insbesondere Polychemotherapie, die medikamentöse Ausschaltung der Ovarialfunktion, Tamoxifen, Aromatasehemmer, Trastuzumab) führt laut S3-Leitlinie zu einer Reduktion von Rezidivrate und Mortalität. Das Ausmaß dieser Effekte hängt laut S3-Leitlinie vom Risiko der Erkrankung ab (LoE 1a). In der S3-Leitlinie wird generell für hormonrezeptorpositive Patientinnen eine endokrine Therapie empfohlen (LoE 1a, GoR A). Dies entspricht den Empfehlungen der bereits in den Vorbericht

eingeschlossenen Leitlinien, in denen grundsätzlich eine endokrine Therapie empfohlen wird. Für sicher postmenopausale Frauen sind laut der S3-Leitlinie Aromatasehemmer der 3. Generation dem Tamoxifen überlegen. Mit Hinweis auf eine entsprechende Risikokonstellation werden die Therapiealternativen der primären 5-jährigen Gabe von Aromatasehemmern, der 2- bis 3-jährigen Gabe nach 2- bis 3-jähriger Tamoxifentherapie oder der 5-jährigen Gabe nach 5 Jahren Tamoxifen genannt (LoE 1b, GoR A). In der SIGN-Leitlinie wird Tamoxifen als Mittel der ersten Wahl genannt. Die anderen in den Bericht eingeschlossenen Leitlinien nennen teilweise Aromatasehemmer und teilweise beide Medikamente gleichermaßen als Mittel der ersten Wahl in der adjuvanten Therapie.

Für prämenopausale Frauen kann, laut S3-Leitlinie, die Ausschaltung der Ovarialfunktion durch GnRH-Analoga die Krankheit positiv beeinflussen. Die Therapiedauer sollte laut S3-Leitlinie mindestens 2 Jahre betragen (LoE 1b, GoR A). Dies steht in Einklang mit den Empfehlungen der bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien. Eine neoadjuvante Hormontherapie wird entsprechend der AGO-Leitlinie in der S3-Leitlinie ohne Angabe eines Evidenzgrads mit einem schwachen Empfehlungsgrad (GoR 0) empfohlen.

Eine Chemotherapie sollte laut S3-Leitlinie in den empfohlenen Dosierungen verabreicht werden (LoE 1a, GoR A). Im Hintergrundtext der S3-Leitlinie wird spezifiziert, dass bei Frauen mit niedrigem Risiko auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann. Ebenso werden dort spezifische Chemotherapieschemata benannt. Grundsätzlich wird jedoch, gleichlautend mit den bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien, ein Anthrazyklin bei der adjuvanten Kombinations-Chemotherapie (Dreierkombination) empfohlen (LoE 1a, GoR A). Für Patientinnen mit befallenen axillären Lymphknoten empfiehlt die S3-Leitlinie eine Kombinationstherapie mit Taxanen (LoE 1b, GoR B). Ebenso beinhaltet die S3-Leitlinie, ergänzend zu den bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien, den Hinweis, dass eine Dosissteigerung der Substanzen Cyclophosphamid oder Doxorubicin keine Effektivitätssteigerung erbringt (LoE 1b, GoR A). Die zeitlich sequenzielle oder zeitlich simultane Verabreichung von Substanzen wird als gleichwertig empfohlen (LoE 1b, GoR A). Dies entspricht, bis auf die Empfehlungen der FNCLCC-Leitlinie, den Empfehlungen der bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien. Die FNCLCC-Leitlinie empfiehlt bei Gabe von Taxanen aufgrund möglicher Nebenwirkungen zeitlich sequenzielle Schemata. Die Empfehlungen der S3-Leitlinie zur neoadjuvanten Chemotherapie entsprechen denen der AGO-Leitlinie.

Für Patientinnen mit Her2-positiven Tumoren empfiehlt die S3-Leitlinie eine Trastuzumab-Behandlung über ein Jahr. Diese kann simultan zu einem Taxan oder sequenziell zu einer Anthrazyklin(Taxan)-haltigen Chemotherapie verabreicht werden (LoE 1b, GoR A). Dies entspricht den Empfehlungen der bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien.

Ergänzend zu den bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien betont die S3-Leitlinie, dass eine supportive Therapie integraler Bestandteil aller systemischen Therapien ist (GCP).

Die adjuvante Therapie mit Bisphosphonaten ebenso wie die komplementärmedizinische Systemtherapie wird in der S3-Leitlinie im Unterschied zur AGO-Leitlinie in den Kernempfehlungen nicht thematisiert.

### **5.3.8.7 Sonderformen des Brustkrebses**

Die S3-Leitlinie empfiehlt, entsprechend der Empfehlung der AGO-Leitlinie, dass das therapeutische Konzept zur Behandlung des duktales In-situ-Karzinoms interdisziplinär erstellt werden soll (GoR GCP). Über die bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien hinausgehend betont die S3-Leitlinie die Notwendigkeit der umfassenden Aufklärung der Patientin hinsichtlich der Therapieoptionen und deren Nutzen bzw. Schaden sowie die Notwendigkeit des Erstellens eines individuellen Therapiekonzepts (GoR GCP).

Grundsätzlich nennt die S3-Leitlinie die gleichen Therapieoptionen wie die bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien. Mit einem Evidenzgrad von 1a wird in der S3-Leitlinie ausgeführt, dass die postoperative Bestrahlung nach brusterhaltender Operation beim duktales In-situ-Karzinom die invasive und nichtinvasive Lokalrezidivrate senkt. Der Nutzen der postoperativen Bestrahlung beim duktales In-situ-Karzinom wird laut S3-Leitlinie durch individuelle Faktoren wie Alter und Tumorausdehnung beeinflusst (GoR GCP). Die endokrine Therapie wird in den Kernempfehlungen der S3-Leitlinie nicht thematisiert. Im Hintergrundtext wird jedoch ausgeführt, dass aufgrund der unsicheren Nutzen-Risiko-Bilanz die Entscheidung für eine endokrine Therapie mit Tamoxifen für jeden Einzelfall sorgfältig abzuwägen ist. Dies entspricht den Empfehlungen der bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien.

Für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen Karzinomen (Stadium IIIB) empfiehlt die S3-Leitlinie eine primäre Systemtherapie, gefolgt von Operation und postoperativer Strahlentherapie (LoE 1b, GoR A). Wenn durch die Systemtherapie keine Operabilität erreicht wird, ist laut S3-Leitlinie eine Strahlentherapie indiziert (GoR B). Außerdem wird bei lokal fortgeschrittenen Tumoren bereits prätherapeutisch ein Staging empfohlen. Dies entspricht den Empfehlungen der bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien.

Die S3-Leitlinie beinhaltet keine Empfehlungen, die sich explizit auf Brustkrebs in der Schwangerschaft bzw. auf Brustkrebs bei jungen Patientinnen beziehen. Für ältere Patientinnen wird im Hinblick auf die systemische adjuvante Therapie in dem entsprechenden Kapitel empfohlen, dass diese, unter Berücksichtigung der veränderten Organfunktion und Komorbiditäten, der für jüngere Patientinnen entsprechen sollte (GoR GCP).

Anders als die bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien enthält die S3-Leitlinie Empfehlungen zur Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms. Grundsätzlich soll die Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms nach den Leitlinien für das sporadische Mammakarzinom erfolgen (GCP). Darüber hinaus nennt die S3-Leitlinie eine kontralaterale Mastektomie oder eine bilaterale Ovariectomie zur Reduktion des kontralateralen Zweitkarzinomrisikos als Therapieoption. Sie weist jedoch darauf hin, dass ein Überlebensvorteil durch eine kontralaterale Mastektomie oder bilaterale Ovariectomie nicht belegt ist (LoE 3b, GoR 0).

#### **5.3.8.8 Nachsorge**

Die S3-Leitlinie stellt fest, dass die Nachsorge zum Mammakarzinom mit der abgeschlossenen lokalen Primärbehandlung beginnt und aus Anamnese, körperlicher Untersuchung sowie ärztlicher Beratung, Betreuung und Begleitung besteht (LoE 1c, GoR A). Die Nachsorge ist symptomorientiert zu konzipieren (GoR A). Die Empfehlungen der S3-Leitlinie zu diesen Versorgungsaspekten entsprechen den Empfehlungen der bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien. Ebenso beinhaltet die S3-Leitlinie Empfehlungen zur apparativen Diagnostik (z. B. Mammografie, Sonografie) und zur Erkennung, Prophylaxe und der Behandlung eines Lymphödems.

Die in der S3-Leitlinie empfohlenen Intervalle von vierteljährlichen Nachsorgeuntersuchungen in den ersten 3 Jahren sowie die für die anschließende Zeit genannten Intervalle (LoE 2a, GoR A) entsprechen den Empfehlungen der AGO- und der DEGRO-Leitlinie.

Die S3-Leitlinie weist, ergänzend zu den eingeschlossenen Leitlinien, besonders auf die Notwendigkeit einer intensiven interdisziplinären Betreuung und Begleitung der Patientinnen hin. Sie nennt hier explizit Psychoonkologen, Physiotherapeuten sowie onkologische Fachkrankenschwestern (LoE 2a, GoR B).

#### **5.3.8.9 Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Erkrankungen**

Die S3-Leitlinie enthält Kernempfehlungen zur Behandlung des lokalen intramammären Rezidivs und des Brustwandrezidivs nach Mastektomie. Diese entsprechen den Empfehlungen der bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien.

Ergänzend zu diesen empfiehlt die S3-Leitlinie, die Indikation zu einer postoperativen Bestrahlung interdisziplinär zu diskutieren und zu entscheiden. Interdisziplinarität als Entscheidungsgrundlage wird in den bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien nicht explizit thematisiert. Eine postoperative Strahlentherapie ist laut S3-Leitlinie dann indiziert, wenn das Lokalrezidiv nicht radikal operiert wurde und keine Radiotherapie vorausging. Auch bei inoperablem Tumor kann sie eine sinnvolle Maßnahme darstellen (LoE 4, GoR 0). Der Nutzen einer postoperativen Systemtherapie nach Lokalrezidiv in Bezug auf

das Überleben ist laut S3-Leitlinie nicht ausreichend belegt. In der S3-Leitlinie wird jedoch festgestellt, dass Hinweise vorliegen, dass das krankheitsfreie Intervall durch eine Systemtherapie verlängert wird (LoE 1b, GoR B). In den Kernempfehlungen der S3-Leitlinie wird eine Chemotherapie oder eine Antikörpertherapie mit Trastuzumab im Gegensatz zu den im Bericht eingeschlossenen Leitlinien nicht explizit genannt.

Die S3-Leitlinie empfiehlt, ergänzend zu den Empfehlungen der bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien, dass Patientinnen mit Fernmetastasen besonders ausführlich über Therapieoptionen aufzuklären sind. Ebenso sollten der Patientin alle geforderten Informationen zu relevanten verfügbaren Maßnahmen, inklusive supportiver und komplementärer Behandlungsmethoden, zur Verfügung gestellt werden (GoR GCP). Laut S3-Leitlinie sollte eine individualisierte, krankheitsadaptierte und den Wünschen der Patientin entsprechende Therapie erfolgen (GoR GCP). Dies entspricht der Empfehlung der AGO-Leitlinie.

Die S3-Leitlinie enthält keine spezifischen Kernempfehlungen zur Diagnostik von Fernmetastasen. Diagnostische Verfahren bei Verdacht auf Fernmetastasen werden jedoch im Hintergrundtext der S3-Leitlinie genannt.

Bei Patientinnen mit Fernmetastasen empfiehlt die S3-Leitlinie – entsprechend den bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien –, alle 3 Monate den Therapieerfolg anhand eines geeigneten Markers zu überprüfen (GoR GCP).

Die S3-Leitlinie empfiehlt, vor dem Einsatz einer palliativen Therapie verschiedene prognostische und prädiktive Faktoren zu erheben. Diese Empfehlung steht in Einklang mit den bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien, insbesondere der AGO-Leitlinie.

Die Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Systemtherapie bei Fernmetastasen – in Form von endokriner Therapie, Chemotherapie oder Antikörpertherapie – entsprechen weitgehend denen der bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien. Für Patientinnen mit Fernmetastasen und positiven Hormonrezeptoren wird die endokrine Therapie als Therapie der Wahl empfohlen (LoE 2b, GoR B). Dies ist nicht der Fall, wenn die betroffene Patientin Hirnmetastasen aufweist oder aufgrund der Symptomatik eine besonders schnelle Remission erforderlich ist (LoE 2b, GoR A). Dies steht im Einklang mit den Empfehlungen der bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien.

Ist die postmenopausale Patientin mit Tamoxifen vorbehandelt oder wurde die Patientin noch nicht antihormonell therapiert, werden Aromatasehemmer als Mittel erster Wahl empfohlen (LoE 1a, GoR A). Eine chemo-endokrine Kombinationstherapie wird nicht empfohlen (LoE 1a, GoR B). Auch diese Empfehlungen entsprechen den Empfehlungen der bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien.



Die S3-Leitlinie stellt fest, dass vor der Durchführung einer Chemotherapie der Allgemeinzustand und die Compliance der Patientin abgeschätzt werden müssen (GoR GCP). In Ergänzung zu den bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien wird in der S3-Leitlinie auch thematisiert, dass bei Durchführung einer Chemotherapie eine regelmäßige Toxizitätsbeurteilung erfolgen soll. Eine Chemotherapie wird aufgrund der toxischen Belastung explizit nur bei Progression empfohlen (GoR GCP).

In weiteren Empfehlungen macht die S3-Leitlinie Aussagen zur Mono- bzw. Polychemotherapie (Indikation, Substanzen, dosisintensivierte bzw. Hochdosistherapien). Der Einsatz von Paclitaxel als First-line-Therapie beim metastasierten Karzinom kann laut S3-Leitlinie durch den Angiogenesehemmer Bevacizumab ergänzt werden (GoR GCP). Diese Therapieoption ist auch in der AGO-Leitlinie für Einzelfälle genannt. Darüber hinaus werden in der S3-Leitlinie die Second- und Third-line-Systemtherapie von prä- und postmenopausalen Patientinnen durch weitere Empfehlungen spezifiziert. Diese Empfehlungen zur Chemotherapie stehen weitgehend im Einklang mit den Empfehlungen der bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien.

Voraussetzung für eine potenzielle Therapie mit Her2-Inhibitoren ist die Bestimmung des Her2-Status (LoE 1c, GoR A). Dies wird auch in den bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien gefordert. Für eine Antikörpertherapie bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom werden Her2-Inhibitoren bei Her2-überexprimierenden Tumoren empfohlen (LoE 1b, GoR B). Indikationen für Trastuzumab und Lapatinib werden in den Kernempfehlungen der S3-Leitlinie im Unterschied zur AGO-Leitlinie nicht thematisiert. Aussagen zu Indikationen finden sich jedoch im Hintergrundtext der S3-Leitlinie.

Die S3-Leitlinie bezeichnet, entsprechend den Empfehlungen der bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien, die Überwachung der Herzfunktion bei potenziell kardiotoxischen Substanzen vor und während der Therapie als unerlässlich.

Die Empfehlungen zur spezifischen Therapie von Fernmetastasen in Bezug auf Knochenmetastasen, Weichteilmetastasen und Hirnmetastasen entsprechen weitestgehend denen der AGO-Leitlinie. So wird die Strahlentherapie bei symptomatischen oder frakturgefährdeten Knochenmetastasen mit Nennung spezifischer Indikationen (LoE 1a, GoR A) empfohlen. Als Indikation für einen operativen Eingriff nennt die S3-Leitlinie pathologische Frakturen, instabile pathologische Wirbelkörperfrakturen, progrediente spinale oder radikuläre Kompression sowie drohende Frakturen der unteren Extremitäten (LoE 1c, GoR B). Dabei wird betont, dass die Entscheidung zur Operation gegebenenfalls interdisziplinär festzulegen ist. Hier werden der Chirurg, der Orthopäde bzw. Neurochirurg als Operateur sowie der Radioonkologe, der betreuende onkologisch versierte Facharzt und der Schmerztherapeut genannt.

Eine Indikation zur Bisphosphonattherapie besteht laut S3-Leitlinie bei Hyperkalzämie, metastasenbedingtem Knochenschmerz, osteolytischen Metastasen und tumortherapieinduzierter manifester Osteoporose (LoE 1b, GoR A).

Für die Behandlung isolierter Hirnmetastasen werden als Therapieoptionen die Operation, die stereotaktische Einzeitbestrahlung sowie die fraktionierte Bestrahlung genannt (LoE 2a, GoR 0). Die Empfehlungen der S3-Leitlinie sind hier nicht so spezifisch wie in der AGO-Leitlinie. Die Empfehlung der S3-Leitlinie zur Behandlung multipler Hirnmetastasen mittels Ganzhirnbestrahlung und Steroiden entspricht der Empfehlung der AGO-Leitlinie.

Die S3-Leitlinie nennt weiterhin Voraussetzungen für die lokale Therapie von Leber- bzw. Lungenmetastasen. Diese entsprechen grundsätzlich denen der AGO-Leitlinie und sind in einigen Formulierungen konkreter formuliert. So wird als Voraussetzung einer lokalen Therapie explizit der metastatische Befall lediglich eines Lungen- oder Leberlappens und ein Auftreten der Metastase frühestens ein Jahr nach der Primärtherapie gefordert (LoE 3b, GoR 0).

Eine Pleurodese bei Pleurakarzinose wird von der S3-Leitlinie im Unterschied zu dem in der AGO-Leitlinie genannten Empfehlungsgrad ++ nur mit einem Empfehlungsgrad von 0 („Empfehlung offen“) empfohlen (LoE 2b).

#### **5.3.8.10 Palliativtherapie und Schmerztherapie**

Die S3-Leitlinie enthält keine spezifischen Empfehlungen zur Palliativ- und Schmerztherapie.

#### **5.3.8.11 Rehabilitation**

Die Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Rehabilitation stellen eine Ergänzung zu den Empfehlungen der DRV-Leitlinie dar. Die S3-Leitlinie empfiehlt unter anderem, dass die Patientinnen frühzeitig über Möglichkeiten sowohl ambulanter als auch stationärer Rehabilitationsmaßnahmen zu informieren sind. Bei der Indikationsstellung und der Empfehlung der Rehabilitationsart sollen die Wünsche der Patientin berücksichtigt werden (GCP). In der DRV-Leitlinie werden detaillierte Empfehlungen zu den Inhalten der Rehabilitation angegeben. Die Anbindung der Rehabilitation an den ambulanten bzw. stationären Versorgungssektor wird demgegenüber in der DRV-Leitlinie nicht angesprochen. Inhalte der Rehabilitation werden in den Kernempfehlungen der S3-Leitlinie nicht thematisiert.

#### **5.3.8.12 Kooperation der Versorgungssektoren**

Die S3-Leitlinie betont, ebenso wie einige der bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien, die Notwendigkeit einer interdisziplinären Betreuung der Patientinnen. Dabei wird die Rolle eines koordinierenden Arztes in der Nachsorge, wie dies in der SCCPG-Leitlinie erfolgt, in der S3-Leitlinie nicht thematisiert.

### 5.3.8.13 Zusammenfassung der sich aus der S3-Leitlinie ergebenden Ergänzungen

Folgende Ergänzungen ergeben sich aus der S3-Leitlinie im Vergleich zur Zusammenfassung der eingeschlossenen Leitlinien:

- Die S3-Leitlinie nennt, ergänzend zu den Empfehlungen der bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien, konkrete Indikationsstellungen für die Mammasonografie (z. B. Verfahren der ersten Wahl bei Frauen unter 40 Jahren, ergänzendes Verfahren bei Frauen mit hoher mammografischer Dichte und / oder BRCA-1/2-Mutation).
- Die S3-Leitlinie nennt die Bestimmung des histologischen Nodalstatus als Bestandteil der operativen Therapie. Diese soll grundsätzlich mithilfe der Sentinel-Lymphknotenbiopsie erfolgen. Damit empfiehlt die S3-Leitlinie die Sentinel-Lymphknotentechnik, in Ergänzung zu den bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien, grundsätzlich als axillären Eingriff der ersten Wahl.
- In Ergänzung der Empfehlungen der bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien stellt die S3-Leitlinie fest, dass auch Patientinnen mit nur 1 bis 3 befallenen Lymphknoten, die eine Mastektomie erhalten haben, von einer Bestrahlung der Brustwand profitieren können.
- Die S3-Leitlinie beinhaltet, ergänzend zu den bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien, Empfehlungen zur Therapie des genetisch bedingten, BRCA-positiven Mammakarzinoms.
- Die S3-Leitlinie empfiehlt, ergänzend zu den bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien, die Integration psychoonkologischer Betreuung in das onkologische Gesamtkonzept.
- Die S3-Leitlinie empfiehlt, ergänzend zu den Empfehlungen der bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien, die Patientinnen zwischen ambulanter und stationärer Rehabilitation wählen zu lassen.

## **5.4 Zusammenfassung der Extraktion der Kernempfehlungen**

Die Empfehlungen der hier eingeschlossenen Leitlinien sind im Vergleich zu denen der Anlage 3 der 13. RSAV-Änderungsverordnung [5] überwiegend spezifischer und konkreter ausgeführt. Für einige Bereiche wurden darüber hinaus auch grundsätzlich neue Empfehlungen identifiziert. Unter neuen Empfehlungen werden dabei zum einen Empfehlungen verstanden, die auf neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhen, zum anderen Empfehlungen zu Themen, die bisher nicht Gegenstand des DMP Brustkrebs waren oder deren Inhalt sich grundsätzlich von den Empfehlungen des DMP 2005 unterscheidet. In der folgenden Zusammenfassung werden zunächst die neuen und dann die spezifischeren Empfehlungen dargestellt.

### **5.4.1 Neue Empfehlungen**

Neue Empfehlungen wurden vor allem im Bereich „Diagnostik / Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie“, im Bereich „Systemtherapie“ und in den Bereichen „Vorgehen bei Sonderformen des Brustkrebses“ sowie „Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Erkrankungen“ identifiziert. Einzelne neue Empfehlungen wurden darüber hinaus auch für die Bereiche Patientinneninformation, psychosoziale Betreuung, operative Therapie, Strahlentherapie und für die Nachsorge identifiziert.

#### **Diagnostik / Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie**

- Die eingeschlossenen Leitlinien beinhalten Empfehlungen zu den bislang vom DMP nicht thematisierten bildgebenden Verfahren MRT, CT und PET in der Primärdiagnostik. Die Empfehlungen zu den bildgebenden Verfahren MRT und CT sind mit niedrigen Evidenzleveln und Empfehlungsgraden hinterlegt, die MRT wird für spezifische Einzelfallindikationen empfohlen, die CT wird nicht empfohlen. Die PET wird mit einem hohen Evidenz- und Empfehlungsgrad nicht empfohlen. Neu ist ebenfalls die Indikationsstellung für die Mammasonografie als Basisuntersuchung zusätzlich zur Mammografie, die bisher im DMP optional genannt wurde. Diese Empfehlung ist mit einem mittleren Evidenz- und Empfehlungsgrad hinterlegt.
- Zur Diagnosesicherung wird die im DMP 2005 nicht besprochene minimalinvasive Biopsie mit einem mittleren bis hohen Evidenzgrad und hohem Empfehlungsgrad empfohlen.
- Im Hinblick auf histopathologische Untersuchungen wird mit hohem Evidenz- und Empfehlungsgrad die Her2-Bestimmung für jedes Mammakarzinom empfohlen. Die Bestimmung des Her2-Status wurde im DMP 2005 nur im Einzelfall empfohlen. Hier hat sich durch die 2006 erfolgte Zulassung des Her2-Antikörpers Trastuzumab zur systemischen adjuvanten Therapie eine grundsätzlich neue Situation ergeben.

- Weiterhin wird mit hohem Evidenz- und Empfehlungsgrad die Bestimmung der prognostischen Marker Urokinaseplasminogenaktivator und Plasminogenaktivatorinhibitor für das primäre (nodalnegative) Mammakarzinom empfohlen. Die routinemäßige Bestimmung von weiteren Tumormarkern wird – ohne Angabe eines Evidenzgrads – nicht empfohlen. Eine Ausnahme bildet hier eine definierte Genexpressionsanalyse, die mit einem mittleren Evidenzgrad empfohlen wird. Auch die Bestimmung dieser prognostischen Marker war bisher nicht Gegenstand des DMP.

### **Patientinneninformation / psychosoziale Betreuung**

- Der Einsatz einer „Breast Care Nurse“ wird von einer britischen Leitlinie, aber auch – für Einzelfälle – von einer deutschen Leitlinie mit mittleren Evidenz- und Empfehlungsgraden empfohlen.

### **Operative Therapie**

- Mit einem Empfehlungsgrad von B und ohne Angabe eines Evidenzgrads wird in einer Leitlinie darauf hingewiesen, dass ein Verzicht auf einen axillären Eingriff bei Patientinnen aufgrund von Alter oder Komorbiditäten möglich ist.
- Neu sind ebenfalls Empfehlungen zur Indikationsstellung und Techniken zur Detektierung des Sentinel-Lymphknotens. Diese Empfehlungen sind mit einem hohen Evidenz- und Empfehlungsgrad hinterlegt. Eine Leitlinie empfiehlt die Sentinel-Lymphknotentechnik grundsätzlich als axillären Eingriff der ersten Wahl.

### **Strahlentherapie**

- In einer Leitlinie wird im Unterschied zum DMP 2005 mit hohem Evidenz- und Empfehlungsgrad empfohlen, dass die Entscheidung für eine Radiatio nach brusterhaltender Therapie oder Mastektomie auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung durchgeführt werden sollte.
- Über die bisherigen Empfehlungen des DMP Brustkrebs hinausgehend stellt eine Leitlinie fest, dass auch Patientinnen mit nur 1 bis 3 befallenen Lymphknoten, die eine Mastektomie erhalten haben, von einer Bestrahlung der Brustwand profitieren können.
- Für die Axilla empfehlen zwei Leitlinien mit mittlerem bis hohem Evidenz- und Empfehlungsgrad bei ausgedehntem Lymphknotenbefall keine zusätzliche Bestrahlung, wenn mindestens 10 Lymphknoten entfernt wurden. Das DMP 2005 macht im Unterschied dazu die Bestrahlung der Axilla von einer individuellen Nutzen-Risikobewertung abhängig.

- Die eingeschlossenen Leitlinien enthalten Empfehlungen zur Bestrahlung infra- und supraklavikulärer Lymphknoten. Die Bestrahlung der infra- und supraklavikulären Lymphknoten wurde im DMP 2005 bisher nicht thematisiert.

### **Systemtherapie**

- Aufgrund der 2006 erfolgten Zulassung der Antikörpertherapie Trastuzumab bei positivem Her2-neu-Status [53] für die adjuvante Therapie betreffen die grundsätzlich neuen Empfehlungen in diesem Bereich vor allem die Indikationsstellung zu einer Therapie mit Trastuzumab. Trastuzumab wird nun mit hohem Evidenz- und Empfehlungsgrad grundsätzlich für die adjuvante Therapie für Patientinnen mit Her2-positivem Mammakarzinom empfohlen.
- In den eingeschlossenen Leitlinien wird zum Teil sowohl die endokrine Therapie hormonrezeptorpositiver prä- und postmenopausaler Frauen als auch die Chemotherapie generell empfohlen. Die extrahierten Kernempfehlungen sind meist mit einem hohen Evidenz- und Empfehlungsgrad hinterlegt. Eine Leitlinie empfiehlt mit hohem Empfehlungsgrad die Applikation einer Chemotherapie dann, wenn das Rezidivrisiko 10 % übersteigt (unter Abschätzung des Rezidivrisikos durch ein online zur Verfügung stehendes Programm, das auf amerikanischen Registerdaten basiert). Im Unterschied dazu empfiehlt das DMP 2005 eine Indikationsstellung nach klassischen Prognosefaktoren mit der Unterscheidung von zwei Risikogruppen.
- Die Leitlinien beinhalten Empfehlungen zur adjuvanten Indikationsstellung zur Bisphosphonattherapie bei Osteopenie, zur Prophylaxe von Knochenmetastasen und zur in Nachsorgeuntersuchungen nachgewiesenen Osteoporose. Diese sind überwiegend mit hohem Empfehlungs- und Evidenzgraden hinterlegt. Adjuvante Bisphosphonattherapie wird im DMP 2005 nicht thematisiert. Weiterhin wurden in den Leitlinien Empfehlungen mit niedrigem Evidenz- und mittlerem Empfehlungsgrad zur Prävention der Kiefernekrose unter Bisphosphonattherapie identifiziert.
- Eine Leitlinie beinhaltet Empfehlungen zu komplementärmedizinischen systemischen Therapien, die jeweils mit niedrigen Evidenzgraden hinterlegt sind und die generell nicht angewendet werden sollen. Das DMP 2005 beinhaltet keine Empfehlungen zur komplementärmedizinischen systemischen Therapie.

### **Vorgehen bei Sonderformen des Brustkrebses**

- Die eingeschlossenen Leitlinien beinhalten Empfehlungen zur Diagnostik des In-situ-Karzinoms mittels Mammografie und zur Diagnosesicherung durch minimalinvasive Biopsie. Diese Empfehlungen sind teilweise mit einem hohen Evidenz- und Empfehlungsgrad belegt. Das DMP 2005 beinhaltet keine Empfehlungen zur Diagnostik des DCIS.

- In den eingeschlossenen Leitlinien wird mit mittlerem Evidenz- und Empfehlungsgrad die axilläre Lymphonodektomie bei duktalem In-situ-Karzinom explizit abgelehnt. Darüber hinaus enthalten die eingeschlossenen Leitlinien eine mit niedrigerem Evidenz- und Empfehlungsgrad belegte Empfehlung zur Sentinel-Lymphknotenbiopsie bei Tumoren ab 5 cm. Axilläre Eingriffe werden im DMP 2005 nicht thematisiert.
- Weiterhin beinhalten die Leitlinien Empfehlungen zur grundsätzlich indizierten Bestrahlung nach brusterhaltend operiertem In-situ-Karzinom, die jeweils mit hohen Evidenz- und Empfehlungsgraden hinterlegt sind. Das DMP 2005 besagt bisher, dass die Notwendigkeit einer Bestrahlung unter Berücksichtigung der individuellen Tumorkonstellation zu prüfen ist.
- Die eingeschlossenen Leitlinien beinhalten uneinheitliche Empfehlungen zur endokrinen Therapie bei In-situ-Karzinomen, die meist mit einem hohen Evidenzgrad hinterlegt sind. Hier reichen die Empfehlungen von einer generellen Indikationsstellung über eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung nach ausführlicher Information bis zu einer Therapie nur im Rahmen von Studien. Die hormonelle Therapie wird im DMP 2005 nicht thematisiert.
- Die Leitlinien beinhalten ergänzend zum DMP 2005 Empfehlungen zur Therapie des Lokalrezidivs nach In-situ-Karzinom, die mit mittlerem Evidenz- und Empfehlungsgraden hinterlegt sind.
- 2 Leitlinien beinhalten differenzierte Empfehlungen zur Diagnosestellung und Therapie von Brustkrebs in der Schwangerschaft. Das DMP 2005 enthält keine Empfehlungen zu Brustkrebs in der Schwangerschaft.
- Eine Leitlinie beinhaltet Empfehlungen zur Therapie des genetisch bedingten, BRCA-positiven Mammakarzinoms.

### **Nachsorge**

- Die in den Leitlinien empfohlenen Zeitabstände für die Nachsorgeuntersuchungen weichen von denen im DMP 2005 ab. Die Empfehlungen sind in den Leitlinien mit keinen oder mit mittleren Evidenz- und Empfehlungsgraden hinterlegt.
- Die Leitlinien beinhalten Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des Postmastektomiesyndroms, die mit hohen Evidenzleveln hinterlegt sind. Das Postmastektomiesyndrom wird im DMP bisher nicht thematisiert.

## **Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Erkrankungen**

- Die eingeschlossenen Leitlinien beinhalten ergänzend zum DMP 2005 Empfehlungen zur Diagnostik bzw. Staging des Lokalrezidivs. Diese Empfehlungen weisen in der Regel einen hohen Empfehlungsgrad bei unterschiedlichen Evidenzgraden auf.
- In den Leitlinien wird eine Chemotherapie bzw. eine Therapie mit Trastuzumab bei inoperablem oder nicht im Gesunden zu resezierendem Lokalrezidiv empfohlen. Hormonrezeptorpositive Patientinnen nach Brustwandrezidiv sollen eine endokrine Therapie erhalten. Diese Empfehlungen weisen einen hohen Evidenz- und Empfehlungsgrad auf. Die Systemtherapie bei Lokalrezidiv ist nicht Gegenstand des DMP 2005.
- Bei nachgewiesener Fernmetastasierung wird die Gabe von Trastuzumab generell für Her2-positive Patientinnen empfohlen. Diese Empfehlungen sind mit hohen Evidenz- und Empfehlungsgraden hinterlegt. Das DMP 2005 sieht die Trastuzumabgabe nur in Einzelfällen vor.
- Die eingeschlossenen Leitlinien beinhalten Empfehlungen zur spezifischen Therapie von Knochen-, Leber-, Lungen- und von solitären sowie multiplen Hirnmetastasen, die zum Teil mit hohem Evidenz- und Empfehlungsgrad hinterlegt sind. Das DMP 2005 enthält nur Empfehlungen zur Systemtherapie bei Fernmetastasen.

### **5.4.2 Spezifischere Empfehlungen**

Ergänzende und spezifischere Empfehlungen als im DMP 2005 wurden in allen Bereichen, zum größten Teil jedoch im Bereich der (neo-)adjuvanten Systemtherapie und der Therapie von Fernmetastasen identifiziert.

#### **Diagnostik-Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie**

- Für diesen Bereich werden mit überwiegend mittlerem bis hohem Evidenzgrad Empfehlungen zum Einsatz bildgebender Verfahren beim Staging spezifiziert. Die Techniken zur Bestimmung des Her2-Status werden spezifiziert.
- Eine Leitlinie beinhaltet Empfehlungen zur Untersuchung und Klassifizierung des Tumorpräparats nach neoadjuvanter Therapie. Diese sind mit unterschiedlichen Evidenzgraden und hohen Empfehlungsgraden hinterlegt. Die Aufarbeitung von Tumorpräparaten nach neoadjuvanter Therapie wurde bisher im DMP nicht spezifiziert.

#### **Patientinneninformation / psychosoziale Betreuung**

- In Ergänzung zum DMP 2005 beinhalten die Leitlinien für die Bereiche Patientinneninformation und psychosoziale Betreuung konkrete Empfehlungen zur Art der



Kommunikation und zu unterstützenden Materialien. Darüber hinaus werden in den Kernempfehlungen bestimmte Betreuungs- und Psychotherapieformen genannt. Diese Empfehlungen sind mit hohen Evidenzleveln und Empfehlungsgraden hinterlegt.

- Eine Leitlinie empfiehlt die Integration der psychoonkologischen Betreuung in das onkologische Gesamtkonzept.

### **Operative Therapie**

- Die Leitlinien enthalten spezifische Empfehlungen zur operativen Therapie, insbesondere hinsichtlich der Indikationsstellung und Durchführung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie, zu plastisch-rekonstruktiven Verfahren sowie zur Größe des tumorfreien Randsaums für das invasive Karzinom. Die Empfehlungen weisen überwiegend hohe Evidenz- und Empfehlungsgrade auf.

### **Strahlentherapie**

- Für die Bestrahlung wurden spezifischere Empfehlungen in Bezug auf Volumen, Dosis und die Applikation eines Boosts identifiziert. Diese sind mit hohen Evidenz- und Empfehlungsgraden hinterlegt.

### **Systemtherapie**

- Für die (neo-)adjuvante Systemtherapie wird in den Leitlinien differenziert nach Empfehlungen zur Chemotherapie nodalnegativer und nodalpositiver Patientinnen, prä- und postmenopausaler endokriner Therapie und Antikörpertherapie. Dabei werden generell als Mittel der ersten Wahl Anthrazykline in definierten Kombinationsschemata empfohlen. Bei befallenen Lymphknoten wird darüber hinaus der Einsatz von Taxanen – ebenfalls in festgeschriebenen Schemata – befürwortet. Zur endokrinen Behandlung prämenopausaler Patientinnen werden Tamoxifen und gegebenenfalls die ovarielle Suppression empfohlen, bei postmenopausalen Patientinnen Tamoxifen und Aromatasehemmer. Dabei weisen die Leitlinien unterschiedliche Empfehlungen zu Tamoxifen oder Aromatasehemmer als Mittel der ersten Wahl auf. Die Empfehlungen weisen fast ausschließlich einen hohen Evidenz- und Empfehlungsgrad auf. Die Zulassung für die in den Leitlinien jeweils detailliert aufgeführten Substanzen zur Systemtherapie erfolgte zum Teil erst nach der Aktualisierung des DMP 2005.

### **Sonderformen des Brustkrebses**

- Die Leitlinien enthalten spezifischere Empfehlungen zur Operation und histologischen Aufarbeitung des DCIS. Die Empfehlungen sind nur zum Teil, dann aber mit hohen Evidenz- und / oder Empfehlungsgraden hinterlegt.

- Weiterhin wurden spezifischere Empfehlungen für die Gruppe der sehr jungen und der älteren Patientinnen identifiziert, die überwiegend einen mittleren Evidenz- und Empfehlungsgrad aufweisen.

### **Nachsorge**

- In den Kernempfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien werden nicht nur die Anamneseinhalte, sondern auch die Beratungsinhalte im Rahmen der Nachsorge differenzierter als im DMP 2005 dargestellt. Diese Empfehlungen sind überwiegend mit mittleren bis hohen Evidenzleveln und Empfehlungsgraden versehen.

### **Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Erkrankungen**

- Eine Leitlinie spezifiziert prognostische Faktoren für das Auftreten eines Lokalrezidivs bzw. auch für das wiederholte Auftreten eines erneuten lokalen Tumorwachstums.
- In den extrahierten Empfehlungen zum Lokalrezidiv wird in Ergänzung zum DMP 2005 eine Chemotherapie mit hohem Evidenzgrad nur für Einzelfälle empfohlen.
- In den Kernempfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien zu Fernmetastasen werden sowohl die bildgebende Therapiekontrolle als auch die einzusetzenden Substanzen für die Systemtherapie differenzierter dargestellt, als dies im DMP 2005 der Fall ist. Die Systemtherapie wird dabei getrennt nach Chemotherapie, endokriner Therapie und Antikörpertherapie dargestellt. Darüber hinaus beinhalten die Leitlinien spezifischere Empfehlungen zur lokalen Therapie der Fernmetastasen. Für jeden dieser Bereiche wurden Empfehlungen mit hohen Evidenz- und Empfehlungsgraden identifiziert.

### **Palliativtherapie und Schmerztherapie**

- Die eingeschlossenen Leitlinien enthalten nur wenige explizite Empfehlungen zur Palliativtherapie. Spezifischere Empfehlungen betreffen die Indikation zu palliativen chirurgischen Eingriffen (Nennung eher niedriger Evidenz- und unterschiedlicher Empfehlungsgrade) und zur systemischen Therapie (Nennung hoher Evidenz- und Empfehlungsgrade). Empfehlungen zur Schmerztherapie wurden nicht identifiziert.

### **Rehabilitation**

- Die Kernempfehlungen nennen, in Ergänzung zum DMP 2005, konkrete Inhalte der Rehabilitation bei Brustkrebspatientinnen. Darüber hinaus empfiehlt eine Leitlinie, die Patientinnen zwischen ambulanter und stationärer Rehabilitation wählen zu lassen. Diese Empfehlungen sind mit unterschiedlichen Evidenzleveln und Empfehlungsgraden hinterlegt.

### Kooperation der Versorgungssektoren

- Die eingeschlossenen Leitlinien enthalten spezifischere Empfehlungen zur Kooperation der Versorgungssektoren, insbesondere zur Einhaltung rascher Abklärungswege bei bestimmten klinischen Symptomen und zur Durchführung interdisziplinärer Tumorkonferenzen. Diese Empfehlungen sind jeweils mit geringem Evidenzgrad und hohem Empfehlungsgrad hinterlegt.

Die folgende Tabelle 11 zeigt, welche Art von Empfehlungen für die verschiedenen Versorgungsaspekte identifiziert wurde.

Tabelle 11: Übersicht über neue und spezifischere Empfehlungen der Leitlinien

<b>Versorgungsaspekte, zu denen im DMP Empfehlungen ausgesprochen werden</b>	<b>Neue oder bisher nicht thematisierte Leitlinienempfehlungen</b>	<b>Spezifischere Leitlinienempfehlungen</b>
Diagnostik / Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie	ja	ja
Patientinneninformation	ja	ja
Psychosoziale Betreuung	ja	ja
Operative Therapie	ja	ja
Radiotherapie	ja	ja
Systemtherapie	ja	ja
Sonderformen	ja	ja
Nachsorge	ja	ja
Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Erkrankungen	ja	ja
Palliativtherapie und Schmerztherapie	nein	ja
Rehabilitation	nein	ja
Kooperation der Versorgungssektoren	nein	ja

## **6 Diskussion**

### **6.1 Allgemeine Diskussion**

#### **6.1.1 Auftrag**

Mit der 13. Verordnung zur Änderung der Risikostrukturausgleichsverordnung aus dem Jahr 2005 wurden die Anforderungen an die Ausgestaltung strukturierter Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs aktualisiert [5], nachdem eine erste Fassung dieses Behandlungsprogramms mit der 4. Verordnung der Risikostrukturausgleichsverordnung bereits seit 2002 bestand [3].

Diese Anforderungen gliedern sich in die Versorgungsaspekte Diagnostik / Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie, Therapie, Nachsorge, Diagnose und Therapie fortgeschrittener Erkrankungen, Palliativtherapie und Schmerztherapie, Rehabilitation sowie Kooperation der Versorgungssektoren.

Das IQWiG wurde im Dezember 2006 beauftragt, eine „Update-Recherche zu neuen, auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbaren Leitlinien durchzuführen, diese anhand methodischer Kriterien zu bewerten und neue Leitlinienempfehlungen, die inhaltlich für das DMP relevante Versorgungsaspekte betreffen, zu extrahieren“ (Beschluss über die Beauftragung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen vom 19.12.2006). Die in diesem Bericht beschriebene Leitlinienbewertung und Empfehlungsextraktion wurden mit dem Ziel durchgeführt, einen möglichen Überarbeitungsbedarf des aktuellen DMP Brustkrebs zu spezifizieren.

#### **6.1.2 Leitlinienpool und Leitlinienbewertung**

Insgesamt wurden 23 Leitlinien eingeschlossen, die alle spezifisch für die Erkrankung Brustkrebs erstellt wurden. Der Einschluss der Leitlinien erfolgte aufgrund der im Berichtsplan definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Alle eingeschlossenen Leitlinien erfüllten die im Abschnitt 4.1.3.2 definierten Anforderungen an eine evidenzbasierte Leitlinie (systematische Literaturrecherche sowie Vergabe von Evidenz- und / oder Empfehlungsgraden sowie Verknüpfung mit der Literatur für den überwiegenden Teil der Kernempfehlungen). Alle (Kern-)Empfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien wurden extrahiert.

Alle eingeschlossenen Leitlinien wurden zusätzlich mithilfe des DELBI-Instrumentes methodisch bewertet. Diese Bewertung ermöglicht es, methodische Stärken und Schwächen für verschiedene Aspekte (z. B. Geltungsbereich und Zweck, Beteiligung von Interessengruppen oder methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung) der eingeschlossenen Leitlinien darzulegen. Eine hohe methodische Qualität der Leitlinie wurde als Indiz für eine hohe inhaltliche Qualität gewertet. Ein eindeutiger kausaler Zusammenhang

zwischen der methodischen und der inhaltlichen Qualität einer Leitlinie bzw. der inhaltlichen Qualität einzelner Kernempfehlungen ist jedoch nicht sicher belegt. Die methodische DELBI-Bewertung bezieht sich auf die gesamte Leitlinie und nicht auf jede einzelne Empfehlung. Auf Aussagen, die die Ergebnisse der methodischen Leitlinienbewertung direkt mit der Darstellung einzelner Kernempfehlungen verknüpfen, wurden daher verzichtet.

Ein Teil der eingeschlossenen Leitlinien enthielt Empfehlungen, die explizit auf bereits bestehenden Leitlinien beruhten, d. h., im Methodenteil wurde die Verwendung anderer Leitlinien angegeben. Durch die Extraktion der Empfehlungen und die detaillierte Verknüpfung mit der angegebenen Literatur wurden weitere Leitlinien identifiziert, die ihre Empfehlungen mit der Referenz auf andere Leitlinien hinterlegen. Waren Empfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien derart erkennbar auf anderen Leitlinien basiert, wurden die entsprechenden Leitlinien als adaptierte Leitlinien bezeichnet. In allen adaptierten Leitlinien wurden ergänzende systematische Recherchen nach Primärliteratur bzw. Sekundärliteratur (systematische Übersichten, Meta-Analysen) beschrieben.

Die DELBI-Bewertungen sowohl der De-novo- als auch der adaptierten Leitlinien haben gezeigt, dass hinsichtlich der Dokumentation der Leitlinienerstellung Verbesserungspotenzial besteht. Defizite bei der Leitlinienerstellung für die vorliegenden Leitlinien zeigten sich vor allem im Bereich der Beteiligung von Interessengruppen (Domäne 2) und im Bereich der generellen Anwendbarkeit der Leitlinie (Domäne 5). Hinsichtlich der methodischen Exaktheit der Leitlinienentwicklung (Domäne 3) hat keine der Leitlinien den bestmöglichen Punktwert von 1 erreicht. Obwohl Leitlinien nach eigenen Angaben immer häufiger auf einer systematischen Literaturrecherche beruhen und Kriterien zum Einschluss der Primärliteratur vorliegen, ist dies selten ausreichend in den Leitlinien selbst oder in einem veröffentlichten Methodenpapier zur Leitlinie dokumentiert. Auch das methodische Vorgehen bei der Adaptation anderer Leitlinien ist häufig unzureichend beschrieben. Eine erhöhte Transparenz der Leitlinienerstellung wäre durch eine bessere Dokumentation des Vorgehens bei der Recherche (z. B. Informationen zu Recherchestrategien) und der Auswahlkriterien zur Identifizierung von Primär- / Sekundärliteratur bzw. Quellleitlinien zu erreichen. Auffällig ist zudem, dass fast alle Leitlinienersteller unterschiedliche Systeme zur Evidenz- und / oder Empfehlungsgraduierung verwenden, wodurch eine vergleichende Betrachtung von Kernempfehlungen aus unterschiedlichen Leitlinien erschwert wird. Wünschenswert wäre hier ein internationaler Prozess zur Vereinheitlichung der Bewertungssysteme.

Das in diesem Bericht gewählte Vorgehen zur Bewertung adaptierter Leitlinien entspricht keinem validierten Prozess, da ein validiertes Instrument zur Bewertung adaptierter Leitlinien bisher noch nicht entwickelt wurde. Es wurde versucht, das DELBI-Instrument [25] für die methodische Bewertung zu nutzen, soweit dies sinnvoll möglich war. Darüber hinaus wurde ein Fragenset entwickelt, das helfen sollte, die Qualität des Adaptationsprozesses abzubilden. Die gewählte Methodik soll als Grundlage für weitere Diskussionen dienen und die mögliche

Entwicklung eines entsprechenden Bewertungsinstrumentes für adaptierte Leitlinien unterstützen.

Schließlich kann gefragt werden, inwieweit die einzelnen Kernempfehlungen, die für ein anderes als das deutsche Gesundheitssystem entwickelt wurden, auch auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind. Das DELBI-Instrument beinhaltet zwar in der Domäne 7 Fragen zur Anwendbarkeit einer gesamten Leitlinie im deutschen Gesundheitssystem. Es bezieht sich dabei jedoch auf die gesamte Leitlinie und ist daher nicht geeignet, die Anwendbarkeit einzelner Kernempfehlungen zu prüfen. Vor einer Anpassung des DMP Brustkrebs sollte daher gegebenenfalls im Einzelfall geprüft werden, inwieweit die vorliegenden extrahierten Leitlinienempfehlungen eine Anpassung ausreichend rechtfertigen und inwieweit eine Ergänzungsrecherche nach aktueller Primär- bzw. Sekundärliteratur notwendig wird.

### **6.1.3 Extraktion der Kernempfehlungen**

Aus den eingeschlossenen Leitlinien zu Brustkrebs wurden alle Kernempfehlungen extrahiert. Beim Vergleich zwischen Anlage 3 der RSAV und den jeweiligen Kernempfehlungen aus den Leitlinien lassen sich Unterschiede erkennen. Dabei wurde jeweils eine Beurteilung abgegeben, ob es sich um „neue“ oder „spezifischere“ Empfehlungen im Vergleich zur Rechtsverordnung handelt. Sowohl neue als auch spezifischere Empfehlungen können einen potenziellen Änderungsbedarf des DMP begründen.

Unter neuen Empfehlungen wurden dabei zum einen Empfehlungen verstanden, die auf neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhen und bisher nicht Gegenstand des DMP 2005 waren, oder Empfehlungen, deren Inhalt sich zum anderen grundsätzlich von den Empfehlungen des DMP 2005 unterscheidet. Es zeigte sich, dass im DMP 2005 nicht thematisierte Maßnahmen den überwiegenden Teil der neuen Empfehlungen darstellen.

Die eingeschlossenen Leitlinien behandeln die Versorgungsaspekte der RSAV darüber hinaus spezifischer, als dies im DMP 2005 der Fall ist. Viele dieser spezifischeren Empfehlungen sind mit einem hohen Evidenz- und / oder Empfehlungsgrad hinterlegt.

## **6.2 Anhörung zum Vorbericht**

Insgesamt wurden 9 schriftliche Stellungnahmen zum Vorbericht eingereicht. Eine vollständige Dokumentation der Stellungnahmen befindet sich in der „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht“, die zeitgleich mit diesem Abschlussbericht auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht wurde. Da kein Klärungsbedarf offener Punkte der schriftlichen Stellungnahmen bestand, wurde auf eine wissenschaftliche Erörterung verzichtet.

Im Folgenden werden zunächst die methodischen und anschließend die inhaltlichen Anmerkungen der Stellungnahmen diskutiert.

### 6.2.1 Methodische Stellungnahmen

#### *Ein- und Ausschluss von Leitlinien*

In den Stellungnahmen wurden möglicherweise relevante Leitlinien genannt. Eine dieser Leitlinien entsprach den im Abschnitt 4.1.3 aufgeführten allgemeinen und methodischen Ein- und Ausschlusskriterien.

- In mehreren Stellungnahmen wurde auf die Anfang 2008 veröffentlichte „Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau“ (S3-Leitlinie) hingewiesen. Da zum Zeitpunkt der Erstellung des Vorberichts eine Entwurfsfassung der S3-Leitlinie vorlag und die Veröffentlichung der finalen Version der S3-Leitlinie vor dem geplanten Zeitpunkt der Fertigstellung des Abschlussberichts erfolgte, wurde die S3-Leitlinie in den Abschlussbericht eingeschlossen.
- In mehreren Stellungnahmen wurde auf aktualisierte Versionen der AGO-Leitlinie hingewiesen: zum einen auf die gedruckte Langfassung aus dem Jahr 2007 [32], zum anderen auf die online verfügbare Folienversion vom Februar 2008 [55]. Beide konnten aufgrund ihres Erscheinens nach dem im Berichtsplan definierten Recherchezeitraum nicht im Bericht berücksichtigt werden. In den Bericht wurde die zum Zeitpunkt der Recherche bis Oktober auf der Internetseite online verfügbare Version der AGO-Leitlinie (Version 07.1.0, Slides) eingeschlossen [28].
- In einer Stellungnahme wurde allgemein auf die Leitlinien der NCCN hingewiesen. Die Leitlinien der NCCN wurden in den Bericht nicht eingeschlossen, da sie die im Abschnitt 4.1.3.2 aufgeführten Methodikkriterien nicht erfüllen. Die im Volltext geprüften, aber aufgrund der allgemeinen und methodischen Ein- bzw. Ausschlusskriterien ausgeschlossenen Leitlinien sind in Anhang C aufgeführt.

#### *Leitlinienadaption*

In einer Stellungnahme wurde die Frage gestellt, inwieweit eine wörtliche Übersetzung einer Leitlinie als Leitlinienadaption bezeichnet werden kann. Hierzu ist anzumerken, dass eine formale Adaption einer Leitlinie, z. B. die Übersetzung einer Leitlinie oder die Überarbeitung des Formats, durchaus als Adaption bezeichnet werden kann. Wie in der Stellungnahme richtig festgestellt wurde, geschieht dies jedoch nur in Ausnahmefällen. Häufiger kommen Leitlinienadaptionen vor, in denen Leitlinien und einzelne Empfehlungen an den Kontext der Versorgungssituation angepasst bzw. ergänzende Aktualisierungsrecherchen zu den Kernempfehlungen der Leitlinie durchgeführt wurden. Leitlinien, bei denen nur eine formale und keine inhaltliche Adaption erfolgt ist, hätten nicht in den Bericht eingeschlossen werden

können. Sie wären mit dem Ausschlussgrund „A2: Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation“ ausgeschlossen worden.

#### *Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien – Ausschlussgrund A7*

In einer Stellungnahme wurde dargestellt, dass der Ausschlussgrund „A7: Klinikinterne Behandlungspfade oder Leitlinien mit regionalem Behandlungsanspruch“ nicht sicher angewendet werden könne. Für diesen Bericht wurden hierunter Leitlinien verstanden, deren Geltungsanspruch sich auf einen eng begrenzten lokalen und / oder spezifischen Versorgungskontext (z. B. ein einzelnes Krankenhaus) bezieht. Gemäß Auftrag wurden im Bericht jedoch nur aktuelle Leitlinien zum Thema Brustkrebs berücksichtigt, die auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind. Darüber hinaus gelten auch die in der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung festgelegten Vorgaben für die DMP für das gesamte deutsche Gesundheitssystem.

#### *Quellen für die Leitlinienrecherche*

In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass die Leitliniendatenbank des Guideline International Networks (G-I-N) kostenpflichtig und damit nicht öffentlich zugänglich ist. Mit wenigen Ausnahmen (bspw. PubMed) muss jedoch für jede Literaturdatenbank oder Suchoberfläche ein kostenpflichtiger Zugang erworben werden. Um im Rahmen des Berichts eine möglichst umfassende Suche nach Leitlinien zu ermöglichen, erfolgte eine Suche in allen bekannten großen Leitliniendatenbanken, zu der auch die G-I-N-Leitliniendatenbank gehört.

#### *Suchstrategien*

In einer Stellungnahme wurde gefordert, dass die im Bericht verwendete Recherchestrategie veröffentlicht werden soll. Hierzu ist anzumerken, dass die Suchstrategien für die bibliografischen und Leitliniendatenbanken im „Anhang A – Suchstrategien“ des Vor- und des Abschlussberichts veröffentlicht wurden. Darüber hinaus werden im Anhang B diejenigen Leitliniendatenbanken und –anbieter genannt, auf deren Internetseite nach Brustkrebsleitlinien gesucht wurde.

#### *Synthese der Kernempfehlungen*

In einer Stellungnahme wurde gefordert, dass aus Gründen der Nachvollziehbarkeit die Texte aus englisch- und französischsprachigen Leitlinien übersetzt werden sollten. Dazu ist festzustellen, dass in die Extraktionstabellen die Kernempfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien als Originalzitate übernommen wurden. Dies geschah insbesondere, um subjektive Interpretationen bei der Übersetzung der Zitate zu vermeiden. Eine deutschsprachige Zusammenfassung der Inhalte der Kernempfehlungen erfolgt im Abschnitt 5.4.



### *Methodische Bewertung adaptierter Leitlinien*

In einer Stellungnahme wurde die methodische Bewertung adaptierter Leitlinien diskutiert. Der im Vorbericht durchgeführten methodischen Bewertung des Adaptionprozesses einer Leitlinie liegt die Annahme zugrunde, dass die Qualität einer adaptierten Leitlinie wesentlich durch die Qualität des Adaptionprozesses beeinflusst wird. Spezifische Aspekte der Leitlinienadaption werden mit dem DELBI-Instrument jedoch nicht erfasst.

Bislang liegt kein validiertes Bewertungsinstrument vor, das die methodische Qualität des Adaptionprozesses erfassen kann. Daher wurde für den Bericht ein Fragenset entwickelt, das helfen sollte, Aussagen über die Qualität des Adaptionprozesses zu machen. Die für diesen Bericht gewählte Methodik kann als Grundlage für weitere Diskussionen dienen und die mögliche Entwicklung eines entsprechenden Bewertungsinstrumentes für adaptierte Leitlinien unterstützen.

In der Stellungnahme wird weiter angemerkt, dass das ADAPTE-Instrument zurzeit nicht auf der Homepage der ADAPTE-Gruppe abgerufen werden könne. Beim ADAPTE-Instrument der ADAPTE-Gruppe handelt es sich jedoch um ein Manual, das Leitlinienautoren bei der Erstellung adaptierter Leitlinien unterstützt, und nicht um ein Instrument zur Bewertung adaptierter Leitlinien. Die methodische Bewertung des Adaptionprozesses ist daher nicht Gegenstand des ADAPTE-Instruments. Die fehlende öffentliche Verfügbarkeit des ADAPTE-Instruments besitzt daher für die methodische Bewertung des Adaptionprozesses keine Bedeutung.

## **6.2.2 Inhaltliche Stellungnahmen**

### *Diagnostik*

In einer Stellungnahme wurde, unabhängig von den Empfehlungen bestehender Leitlinien, die Aufnahme der MRT für die Diagnostik des duktales In-situ-Karzinoms, der lobulären In-situ-Neoplasie und des lobulären invasiven Karzinoms in das DMP 2005 gefordert. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, durch eine systematische Recherche nach evidenzbasierten Leitlinien und eine Synthese der generierten Kernempfehlungen einen möglichen Überarbeitungsbedarf des bestehenden DMP Brustkrebs zu spezifizieren. Die Kernempfehlungen der Leitlinien zur MRT wurden aus den Leitlinien extrahiert und im Bericht zusammenfassend dargestellt. Die Stellungnahme beinhaltet keine Hinweise auf relevante Kernempfehlungen von Leitlinien zur MRT, die im Bericht nicht angemessen berücksichtigt wurden.

### *Patientinneninformation und psychosoziale Betreuung*

In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass die in den Bericht eingeschlossenen Leitlinien Kernempfehlungen zur Patientinneninformation und zur psychosozialen Betreuung

beinhalten, die mit hohen Evidenz- und Empfehlungsgraden hinterlegt sind, die aber nur unzureichend im Fazit des Berichts dargestellt werden. In diesem Abschlussbericht wird daher im Fazit auf die spezifischeren Empfehlungen zu Verfahren der Patientinnenkommunikation und zur Anwendung bestimmter psychotherapeutischer Verfahren verwiesen.

#### *Breast Care Nurses*

In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass durch den Einsatz von Breast Care Nurses keine bessere Information über Brustkrebs erreicht werden könnte. Diese Aussage wurde in der Stellungnahme nicht durch Literatur belegt. Eine deutsche und eine britische Leitlinie beinhalten Kernempfehlungen zu Breast Care Nurses. Diese wurden aus den Leitlinien extrahiert und im Bericht zusammenfassend dargestellt. Die Stellungnahme beinhaltet keine Hinweise auf relevante Kernempfehlungen zu Breast Care Nurses, die im Bericht nicht angemessen berücksichtigt wurden.

Grundsätzlich ist jedoch festzustellen, dass in Deutschland eine flächendeckende Versorgung mit ausgebildeten Breast Care Nurses zurzeit nicht gewährleistet ist, da diese Subspezialisierung in Deutschland erst seit Kurzem durch eine spezielle Ausbildung erworben werden kann.

#### *Intraoperative Strahlentherapie*

In einer Stellungnahme wurde angefragt, ob die eingeschlossenen Leitlinien Aussagen zur intraoperativen Strahlentherapie machen. Für den Bericht wurden die Kernempfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien extrahiert und zusammenfassend dargestellt. In den extrahierten Kernempfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien wurde die intraoperative Strahlentherapie nicht thematisiert.

#### *Solitäre bzw. multiple Hirnmetastasen*

In einer Stellungnahme wurde auf die fälschliche Verwendung der Begriffe „singuläre ZNS-Metastasen“ und „multiple ZNS-Metastasen“ hingewiesen. Diese Begriffe wurden in diesem Bericht, wie in der Stellungnahme vorgeschlagen, durch die Formulierungen „solitäre Hirnmetastasen“ und „multiple Hirnmetastasen“ ersetzt.

#### *Tamoxifen und Aromatasehemmer – Spezifizierungsbedarf*

In einer Stellungnahme wurde angemahnt, den potenziellen Ergänzungs- und Spezifizierungsbedarf für das DMP Brustkrebs bei der endokrinen adjuvanten Therapie in Bezug auf Aromatasehemmer eindeutiger zu benennen. Dazu ist anzumerken, dass im Bericht neue und spezifischere Empfehlungen getrennt dargestellt werden. Als neu wurden Empfehlungen dann gewertet, wenn diese im DMP 2005 bisher nicht enthalten waren oder die Kernempfehlungen der Leitlinie grundsätzlich von der Empfehlung des DMP 2005 abwichen.

Spezifischere Kernempfehlungen hingegen konkretisieren Empfehlungen, die im DMP 2005 bereits enthalten waren. Sowohl neue als auch spezifischere Empfehlungen können einen potenziellen Änderungsbedarf des DMP begründen.

Die endokrine Therapie wird im DMP 2005 bereits als grundsätzliche adjuvante und palliative Therapieoption genannt. Die Kernempfehlungen der in den Bericht eingeschlossenen Leitlinien konkretisieren diese Empfehlungen des DMP 2005. Die Aussagen der Leitlinien zu Aromatasehemmern und ihren Indikationsgebieten wurden im Bericht daher den spezifischeren Empfehlungen zugeordnet.

#### *Tamoxifen und Aromatasehemmer in der adjuvanten Therapie*

In mehreren Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass in neueren Leitlinien in Bezug auf die adjuvante endokrine Therapie sowohl Tamoxifen als auch Aromatasehemmer als Standardtherapie bezeichnet werden. Aufgrund der Stellungnahmen wurden die Empfehlungen der Leitlinien zu Tamoxifen und Aromatasehemmer in Abschnitt 5.3.2.5 differenzierter dargestellt.

#### *Aromatasehemmer beim fortgeschrittenen Mammakarzinom*

In einer Stellungnahme wurde die Nennung der Aromatasehemmer als endokrine Therapie der Wahl beim fortgeschrittenen Mammakarzinom der postmenopausalen Frau vorgeschlagen. Mehrere der in den Bericht eingeschlossenen Leitlinien beinhalten entsprechende Kernempfehlungen. Diese wurden bereits im Vorbericht extrahiert und in der Ergebnisdarstellung zusammengefasst. Die Inhalte der Kernempfehlungen entsprechen der Aussage der Stellungnahme.

#### *Berücksichtigung von Lapatinib beim metastasierten Mammakarzinom*

Aufgrund einer Stellungnahme zur Berücksichtigung des Antikörpers Lapatinib in der Systemtherapie des metastasierten Mammakarzinoms wurde in der Ergebnisdarstellung eine entsprechende Empfehlung der in den Bericht eingeschlossenen AGO-Leitlinie zu Lapatinib ausführlicher dargestellt. Dieser Antikörper ist in Deutschland bisher nicht zugelassen.

#### *Fehlende Nennung von Literaturzitate in einer Empfehlung zur Behandlung von Hirnmetastasen*

In einer Stellungnahme wurde auf die vermeintlich fehlende Nennung von Literatur zu der Empfehlung der AGO-Leitlinie zur Therapie solitärer Hirnmetastasen mit Ganzhirnbestrahlung und stereotaktischer Radiochirurgie hingewiesen. Die in den Bericht eingeschlossene Version der AGO-Leitlinie nennt jedoch keine weiteren Literaturzitate zu diesen Empfehlungen.

*Darstellung der Therapieoptionen bei solitären Hirnmetastasen in der Zusammenfassung*

In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass die Therapieoptionen bei solitären Hirnmetastasen in der Zusammenfassung nicht ausführlich genug dargestellt seien. Die AGO-Leitlinie beinhaltet konkrete Empfehlungen zur spezifischen Therapie von Knochen-, Leber- und Lungenmetastasen sowie von solitären und multiplen Hirnmetastasen. Diese wurden extrahiert und sind in Tabelle 31 dargestellt. Im Abschnitt 5.3.4.2 des Berichts wird darauf hingewiesen, dass in diesem Abschnitt nur die Empfehlungen der AGO-Leitlinie mit einem Evidenzgrad von 1 ausführlicher zusammengefasst werden.

*Im Stellungnahmeverfahren ergänzend genannte Studien- und Leitlinienzitate zu Einzelaspekten der Brustkrebversorgung*

In mehreren Stellungnahmen wurden zu verschiedenen Einzelaspekten der Behandlung des Brustkrebses einzelne Literaturstellen aufgeführt. Hierbei wurden sowohl aktuelle Studien als auch aktuelle Zitate aus der S3-Leitlinie sowie von nicht im Bericht eingeschlossenen Versionen der AGO-Leitlinie genannt. Die entsprechenden Zitate dieser Stellungnahmen sind in Tabelle 12 nach Versorgungsaspekten geordnet detailliert aufgeführt.

Die vorliegende Untersuchung ist gemäß Auftrag durch den G-BA auf die Extraktion von Kernempfehlungen aus aktuellen evidenzbasierten Leitlinien begrenzt. Zu den jeweiligen Kernempfehlungen wurden die in den Leitlinien zu diesen Kernempfehlungen angegebenen Evidenz- und / oder Empfehlungsgrade sowie die in den Leitlinien zu diesen Empfehlungen zitierten Literaturstellen in den Tabellen im Abschnitt 8 dokumentiert. Ebenso erfolgte im Rahmen der Berichterstellung eine methodische, nicht aber eine inhaltliche Leitlinienbewertung.

Bei der Dokumentation der Evidenzlevel für den Bericht wurde nicht geprüft, ob die Evidenzlevel von den Leitlinienautoren tatsächlich korrekt – also entsprechend dem bei der Leitlinienerstellung verwendeten Evidenzgraduierungsschema – zugewiesen wurden. Die Überprüfung der korrekten Einstufung der bei der Leitlinienerstellung verwendeten Literatur müsste Bestandteil einer inhaltlichen Leitlinienbewertung sein, die bei der Erstellung dieses Berichts nicht durchgeführt wurde.

Bei der Dokumentation der zu den Kernempfehlungen in den Leitlinien dokumentierten Literaturzitate wurde nicht geprüft, ob die Leitlinienautoren tatsächlich alle relevanten Literaturstellen für die jeweilige Fragestellung identifiziert haben, ob die zitierte Literatur tatsächlich geeignet ist, die jeweilige Kernempfehlung inhaltlich zu belegen, und ob die zitierte Literatur von den Leitlinienautoren korrekt wiedergegeben wurde. Weiterhin wurde nicht geprüft, ob die zitierte Literatur weitere Informationen enthält, die für die jeweilige Fragestellung der Leitlinie von Bedeutung sein könnte. Schließlich kann die Frage gestellt werden, ob die Leitlinien tatsächlich alle für die Versorgung von Brustkrebspatientinnen

relevanten Versorgungsaspekte beinhalten. Diese Fragen sind nicht Bestandteil dieses Berichts, sondern müssten im Rahmen einer inhaltlichen Leitlinienbewertung geprüft werden.

Aktuelle evidenzbasierte Leitlinien sind eine geeignete Basis, um Versorgungsstandards und Hinweise für einen potenziellen Änderungs- oder Anpassungsbedarf strukturierter Versorgungsprogramme zu identifizieren. Leitlinien unterliegen jedoch in Bezug auf die ihnen zugrunde liegenden Evidenz grundsätzlich einer oft nicht unmaßgeblichen zeitlichen Verzögerung. Zwischen dem Zeitpunkt der Literaturrecherche für eine Leitlinie und dem Zeitpunkt ihrer Veröffentlichung liegen häufig viele Monate. Innerhalb dieser Zeitspanne können zudem neue Studienergebnisse veröffentlicht werden, die Empfehlungen bestätigen oder infrage stellen können. Aufgrund neuer Studienergebnisse oder klinischer Erfahrungen können aktualisierte Versionen der eingeschlossenen Leitlinien auch veränderte Evidenz- und Empfehlungsgrade aufweisen. Für die Erstellung des Berichts erfolgte jedoch keine ergänzende Recherche nach möglicherweise relevanter aktueller Primär- und Sekundärliteratur zu den in den Leitlinien behandelten Fragestellungen. Für bestimmte Fragestellungen kann daher unter Umständen eine ergänzende systematische Literaturrecherche nach neuen Studien sinnvoll sein. Einzelne Studien, die selektiv im Stellungnahmeverfahren genannt werden, können eine solche systematische Recherche nicht ersetzen. Sie können aber möglicherweise Hinweise auf Bereiche geben, für die eine Ergänzungsrecherche sinnvoll sein kann.

Tabelle 12: Übersicht über die in den Stellungnahmen zitierten Studien und Zitate aus Leitlinien

Versorgungsaspekt	Aussage aus der Stellungnahme
<b>Adjuvante Strahlentherapie</b>	In einer Stellungnahme wurde festgestellt, dass aus der in der DEGRO-Leitlinie zitierten Studie [56] die in der DEGRO-Leitlinie gemachte Aussage zum Zielvolumen der perkutanen Nachbestrahlung nach brusterhaltender Operation nicht abgeleitet werden kann.
	In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass in einer aktualisierten Studie [57] der Nutzen einer Boost-Bestrahlung auch für Patientinnen im Alter von über 50 Jahre belegt wird.
	In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass die aktuelle S3-Leitlinie Aussagen zur intraoperativen Bestrahlung der Brust macht und dazu zwei randomisierte, kontrollierte Studien zitiert [23,58,59].
<b>Adjuvante endokrine Therapie</b>	In einer Stellungnahme wurde festgestellt, dass die in den Bericht eingeschlossene NBCC-AI-Leitlinie zwar mit einem LoE von I den risikoadaptierten Einsatz von Aromatasehemmer empfiehlt, diese Empfehlung aber weder durch die Ergebnisse der ATAC-Studie [60] noch durch die aktuelle Auswertung der BIG 1-98 Studie [61] belegt sei. Die LoE I-Empfehlung der NBCC-AI-Leitlinie sei daher – so die Stellungnahme – nicht nachvollziehbar.

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Übersicht über die in den Stellungnahmen zitierten Studien und Zitate aus Leitlinien (Fortsetzung)

Versorgungsaspekt	Aussage aus der Stellungnahme
	<p>In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass die aktuelle S3-Leitlinie einen Vorteil der Aromatasehemmer über Tamoxifen bei gesichert postmenopausalen Frauen in der adjuvanten Therapie beschreibt. In einer aktuellen Veröffentlichung der ATAC Studie [60] werde der Stellenwert der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen belegt.</p> <p>In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass die AGO-Leitlinie in der Version von Februar 2008 Empfehlungen zur späten erweiterten adjuvanten Therapie (LEAT, late extended adjuvant therapy) beinhaltet, die sich auf eine Studie aus dem Jahr 2008 [62] gründet.</p>
<b>Adjuvante Therapie mit Bisphosphonaten</b>	<p>In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass die AGO-Leitlinie in der Version von Februar 2008 Empfehlungen zu Bisphosphonaten beim Aromatasehemmer-induziertem Knochendichteverlust beinhaltet, die mit der höchsten Empfehlungsstufe versehen sind. Eine Literaturstelle aus dem Jahr 2008 [63] belegt laut Stellungnahme die Empfehlungen zum Aromatasehemmer-induzierten Knochendichteverlust.</p>
<b>Systemtherapie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom</b>	<p>In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass in der aktualisierten AGO-Leitlinie in der Version von Februar 2008 im Vergleich zu der in den Bericht eingeschlossenen Version bei einer Empfehlung zur Gabe von Lapatinib in Kombination mit Capecitabine der Evidenzgrad von 2b auf 1b und der Empfehlungsgrad von +/- auf + verändert wurde.</p> <p>In einer Stellungnahme wurde angeregt, im Abschlussbericht für den therapeutischen Einsatz von Lapatinib eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2008 [64] zusätzlich zu der in der Leitlinie zitierten Quelle zu nennen.</p> <p>In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass im Hintergrundtext der aktualisierten S3-Leitlinie zur Indikation von Lapatinib beim lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Mammakarzinom und seiner Wirksamkeit bei Hirnmetastasen 3 Literaturstellen genannt werden [65-67].</p> <p>In einer Stellungnahme wurde auf eine Entscheidung des Ausschlusses Humanarzneimittel der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) vom 24. April 2008 zu Lapatinib hingewiesen [68].</p>
<b>Therapie von Hirnmetastasen beim fortgeschrittenen Mammakarzinom</b>	<p>In einer Stellungnahme wurde zum Thema operative Entfernung von Hirnmetastasen auf eine aktuelle Studie [69] hingewiesen, in der die alleinige Ganzhirnbestrahlung mit der postoperativen Ganzhirnbestrahlung nach zerebraler Metastasenresektion verglichen wird.</p> <p>In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass eine in der AGO-Leitlinie zitierte Literaturquelle [70] Aussagen zur untergeordneten Rolle der Histologie der Hirnmetastasen und zum generellen Überlebensvorteil für die Stereotaxie in Kombination mit einer Ganzhirnbestrahlung im Vergleich zu einer alleinigen Ganzhirnbestrahlung beinhaltet, die über die Inhalte der AGO-Leitlinie hinausgehen.</p> <p>In einer Stellungnahme wurde mit Verweis auf eine in der AGO-Leitlinie zur Therapie solitärer Hirnmetastasen zitierten Literaturstelle [71] darauf hingewiesen, dass die Therapieoptionen bei solitären Hirnmetastasen im Bericht zu knapp dargestellt würden.</p>

## 7 Fazit

Durch den Vergleich der extrahierten Kernempfehlungen aktueller evidenzbasierter Leitlinien mit den Inhalten des DMP Brustkrebs konnten neue Aspekte identifiziert werden, die eine notwendige Veränderung des DMP implizieren. Dies betrifft die Empfehlung zur Antikörpertherapie mit Trastuzumab als generelle Indikation beim Her2-positiven primären und metastasierten Mammakarzinom. Diese Therapieoption bedingt die Notwendigkeit der Her2-Bestimmung bei jedem neu diagnostizierten Mammakarzinom.

Darüber hinaus konnten im Themenbereich Diagnostik / Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie Empfehlungen zu bildgebenden Verfahren, minimalinvasiver Biopsie und zur Bestimmung prognostischer Marker identifiziert werden, für die eine Ergänzung des DMP zu diskutieren ist.

Ergänzende Empfehlungen zur operativen Therapie betreffen die Empfehlungen zur Indikationsstellung und Durchführung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie und eines axillären Eingriffs bei alten und morbidem Patientinnen.

Weitere Empfehlungen beziehen sich auf die Entscheidung für eine Radiatio nach brusterhaltender Therapie oder Mastektomie, die Bestrahlung der Axilla sowie der infra- und supraklavikulären Lymphknoten.

Potenzieller Ergänzungs- und Spezifizierungsbedarf besteht für den gesamten Bereich der Systemtherapie. Dies betrifft insbesondere die Empfehlungen zur endokrinen Therapie hormonrezeptorpositiver prä- und postmenopausaler Frauen, zur Chemotherapie und zur Bisphosphonattherapie.

Weiterer potenzieller Ergänzungsbedarf ergibt sich im Themenbereich Sonderformen des Brustkrebses hinsichtlich des Vorgehens bei Diagnostik und Therapie des DCIS. Weitere Empfehlungen beziehen sich auf die Therapie des Brustkrebses in der Schwangerschaft und die Therapie des genetisch bedingten, BRCA-positiven Mammakarzinoms.

Hinsichtlich des Themenbereichs der Nachsorge beinhalten die Leitlinien vom DMP Brustkrebs abweichende Aussagen zu den Zeitabständen der Nachsorgeuntersuchungen sowie ergänzende Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des Postmastektomiesyndroms.

Ebenso kann eine ausführlichere Darstellung der Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Erkrankungen, beispielsweise der Diagnostik und gegebenenfalls der Systemtherapie bei Auftreten eines Lokalrezidivs sowie zur spezifischen Therapie von Metastasen, erwogen werden.

Für den Themenbereich Patientinneninformation / psychosoziale Betreuung besteht potenzieller Spezifizierungsbedarf im Bereich Patientinnenkommunikation und

psychosozialer Betreuung. Als neuer Aspekt kann zudem der Einsatz einer „Breast Care Nurse“ diskutiert werden.

Die Leitlinien enthalten darüber hinaus weitere spezifischere Empfehlungen zu allen Themenbereichen des DMP.



## **8 Tabellarische Darstellung der Kernempfehlungen**

In den folgenden Tabellen (Tabelle 13 bis Tabelle 34) werden die aus den bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien extrahierten Kernempfehlungen dargestellt. Angegeben werden, sofern vorhanden, jeweils der in der Leitlinie zu einer Kernempfehlung angegebene Evidenzgrad und Empfehlungsgrad sowie die in der Leitlinie mit einer Kernempfehlung verknüpfte Literatur. Die Reihenfolge der Themen entspricht dabei der Themenanordnung in der Anlage 3 der 13 RSAV-Änderungsverordnung [5]. Die Empfehlungen zu einem Thema sind der Übersichtlichkeit halber nach Unterpunkten geordnet. Die Empfehlungen zu einem Unterpunkt sind in der Regel nach der Stärke des Evidenzgrads absteigend geordnet. Empfehlungen ohne Angabe eines Evidenzgrads stehen am Schluss. Die AGO-Leitlinie nennt in der Regel 2 Empfehlungsgrade – einer nach der Oxford-Klassifikation und einen eigenen Empfehlungsgrad. Es werden jeweils beide Empfehlungsgrade angegeben. Tabelle 35 beinhaltet die aus der S3-Leitlinie extrahierten Kernempfehlungen. Auch hier werden, sofern vorhanden, Evidenz- und Empfehlungsgrade sowie die in der Leitlinie mit einer Kernempfehlung verknüpfte Literatur dargestellt.

Tabelle 13: Empfehlungen zur Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
<b>Diagnostik</b>				
DMP Brustkrebs	Die Diagnose gilt als gestellt nach histologischer Sicherung (Abschnitt 1.2).			
<b>Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie</b>				
DMP Brustkrebs	<p>Neben der histologischen Sicherung einschließlich der speziellen pathologischen Diagnostik müssen vor Einleitung der Primärtherapie folgende Untersuchungen abgeschlossen sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ die klinische Untersuchung</li> <li>▪ die Mammographie auf zwei Ebenen</li> </ul> <p>Die Mammasonographie kann wichtige präoperative Zusatzinformationen liefern, insbesondere bei dichtem Drüsenkörper. Eine perioperative Suche nach Fernmetastasen muss durchgeführt werden, sofern dies für die weitere Therapieplanung von Bedeutung ist. Es sind grundsätzlich alle erhobenen diagnostischen Vorbefunde zu nutzen. Zur definitiven Therapieplanung gehört eine eingehende Überprüfung der vorhandenen und der noch zu erhebenden pathomorphologischen Befunde. Insbesondere folgende Inhalte der Befundung sind zu fordern:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tumortyp,</li> <li>▪ Metrische Messung der Tumorgroße,</li> <li>▪ Lymphangiosis carcinomatosa, Gefäßeinbrüche,</li> <li>▪ Multifokalität / Multizentrität,</li> <li>▪ Lymphknotenstatus</li> <li>▪ Beurteilung der Schnittländer (Tumorinfiltration, Breite des gesunden Gewebesauums),</li> <li>▪ Ausdehnung des intraduktalen Tumoranteils,</li> <li>▪ Differenzierungsgrad (Grading),</li> <li>▪ Hormonrezeptorstatus.</li> </ul> <p>Der Arzt soll prüfen, ob die Patientin in Bezug auf die Therapieplanung von der Bestimmung des Her2-Rezeptorstatus profitieren kann. In jedem Falle ist eine sorgfältige Gewebearchivierung für die spätere Bestimmung auch weiterer Parameter erforderlich (aus Abschnitt 1.3 „Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie“).</p>			

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Empfehlungen zur Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
Klinische Untersuchung				
SIGN	All patients should have a full clinical examination.	2++	B	[72]
AGO	Palpation	2b	B ++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
NCCPC	In patients presenting solely with breast pain, with no palpable abnormality, there is no evidence to support the use of mammography as a discriminatory investigation for breast cancer. Therefore, its use in this group of patients is not recommended. Non-urgent referral may be considered in the event of failure of initial treatment and / or unexplained persistent symptoms.	III	B (DS)	[73,74]
NCCPC	A woman's first suspicion that she may have breast cancer is often when she finds a lump in her breast. The primary health professional should examine the lump with the patient's consent. The features of a lump that should make the primary healthcare professional strongly suspect cancer are a discrete, hard lump with fixation, with or without skin tethering. In patients presenting in this way an urgent referral should be made, irrespective of age.	III, IV	C	[73,75-81]
DEGRO	Als notwendige Basisuntersuchungen gelten: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tastuntersuchung von Mamma und Lymphabflussgebieten</li> </ul>	GCP	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Empfehlungen zur Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
Bildgebende Diagnostik: Mammographie				
DEGRO	Als notwendige Basisuntersuchungen gelten: <ul style="list-style-type: none"> <li>Mammographie in Standardaufnahmetechnik, cc = cranio-caudal und mlo = mediolateral oblique = Schrägaufnahme</li> </ul>	1a	A	[82,83]
AGO	Mammography <ul style="list-style-type: none"> <li>Magnification view of microcalcifications</li> </ul>	1a 4	A C	++ + Keine Literaturverknüpfung identifizierbar [84]
CCO DI	Clinical / Diagnostic Problem: Staging Investigation: Mammogram Comment: Best modality to stage	n. a.	Indicated	[85-91]
SIGN	In patients with symptomatic disease two-view mammography should be performed as part of the triple assessment (clinical assessment, imaging and tissue sampling) in a designated breast clinic.	n. a.	B	[92-97]
SIGN	Mammography is not recommended in women under the age of 35 years unless there is a strong suspicion of carcinoma.	n. a.	B	[92-97]
Bildgebende Diagnostik: Mammasonographie				
DEGRO	Als notwendige Basisuntersuchungen gelten: <ul style="list-style-type: none"> <li>Ultraschalldiagnostik mit Hochfrequenzsonde.</li> </ul>	2b	B	[83,98]
AGO	Ultrasound (breast and axilla)	2b	B	++ Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Empfehlungen zur Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
CCO DI	Clinical / Diagnostic Problem: Staging Investigation: US Comment: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Preoperatively to assess multifocal disease, and determine method of biopsy</li> <li>▪ Postoperatively to detect liver metastases in women with stage III tumors</li> </ul>	n. a.	Indicated (supplementary)	[85-91]
Bildgebende Diagnostik: Magnetresonanztomographie und Computertomographie				
SIGN	Magnetic resonance imaging should be considered in specific clinical situations where other imaging modalities are not reliable, or have been inconclusive, and where there are indications that MRI is useful.	2+, 4	C	[99-101]
AGO	MRI <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lobular invasive BrCa, hereditary BrCa</li> <li>▪ Unclear mammography and / or ultrasound</li> </ul>	3b 4c 4c	B +/- C + C +/-	[102-105]
DEGRO	Ggf. ergänzend [zu den Basisuntersuchungen]: MRT zum lokalen Staging nach histologisch nachgewiesenem Tumor.	4	C	[83,106]
CCO DI	Clinical / Diagnostic Problem: Staging Investigation: MRI Comment: Subsets of patients that may benefit from MRI: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Women with clinical palpable and mammographically occult breast cancer.</li> <li>▪ Women with metastatic breast adenocarcinoma to axillary lymph nodes, with an unknown primary.</li> </ul>	n. a.	Indicated and Specialized Study	[85-91]

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Empfehlungen zur Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Extent of disease needs better delineation, e.g. women with lobular carcinoma.</li> <li>▪ Patients who require re-excision because of positive surgical margins.</li> <li>▪ Patients with a high risk of multifocal disease.</li> </ul>			
CCO DI	Response Assessment Investigation: MRI Comment: In women with locally advanced breast cancer: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MRI will determine whether the tumour is responding to chemotherapy</li> <li>▪ Mammogram, CT and US not indicated</li> </ul>	n. a.	Indicated	[107-111]
CCO DI	Clinical / Diagnostic Problem: Staging Investigation: CT	n. a.	Not indicated	[85-91]
<b>Bildgebende Diagnostik: Positronenemissionstomographie</b>				
FNCLCC PET	L'examen TEP-FDG n'est pas indiqué pour le diagnostic de malignité des tumeurs mammaires.	A	Standard	[112,113]
FNCLCC PET	La TEP-FDG ne permet pas la détection de la maladie microscopique ganglionnaire.	B2	Standard	[114-117]
FNCLCC PET	L'examen par TEP-FDG permet de faire le bilan de l'invasion locorégionale et métastatique des tumeurs invasives lors du bilan initial d'un cancer du sein.	B2	Option	[115-121]
FNCLCC PET	La TEP-FDG peut être proposée pour l'évaluation de la maladie résiduelle dans le cadre de protocoles évalués.	C	n. a.	[122]

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Empfehlungen zur Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
FNCLCC PET	Les indications de l'examen doivent être précisées par des études prospectives multicentriques et comparatives, notamment pour l'évaluation de la chimiothérapie néoadjuvante.	D	Indications à confirmer dans le cadre de protocoles évalués	[122]
<b>Staginguntersuchungen</b>				
DEGRO	Bereits prätherapeutisch sollte bei lokal fortgeschrittenem oder symptomatischem Karzinom ein Staging erfolgen mit folgenden Einzeluntersuchungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Röntgen-Thorax-Untersuchung</li> <li>▪ Leberonographie</li> <li>▪ Skelettszintigraphie</li> </ul>	2b	B	[123,124]
<b>Minimalinvasive Diagnostik und offene Biopsie</b>				
AGO	Core biopsy	1a	A ++	[125-127]
AGO	Open biopsy, 2nd to equivocal core biopsy	1a	A ++	[125-127]
SIGN	Where a localised abnormality is present, patients should have a diagnostic imaging usually followed by fine needle aspirate cytology or core biopsy.	2++	B	[72]
SIGN	A lesion considered malignant following clinical examination, imaging or cytology alone should, where possible, have histopathological confirmation of malignancy before any definitive surgical procedure takes place (eg mastectomy or axillary clearance).	2++	B	[72]
AGO	Preoperative (image-directed) core cut or (vacuum-) biopsy	2a	B ++	[128,129]
AGO	Open biopsy, 1st approach	2a	B +/-	[125-127]

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Empfehlungen zur Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>		Literatur
AGO	Open biopsy frozen section	2a	B	+/-	[125-127]
AGO	Diagnosis by open biopsy (if alternative available)	2b	B	-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Core biopsy, ER / PR, HER2 determination	3b	C	++	[126,127]
DEGRO	Zur besseren Therapieplanung wird prätherapeutisch eine Stanzbiopsie empfohlen.	3b	B		[83]
AGO	Core biopsy, frozen section	5	D	-	[126,127]
AGO	Fine needle aspiration	5	D	-	[126,127]
AGO	Workup of core biopsies (ultrasound-guided, sterotactic)				Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	▪ turn around time < 24h	5	D	++	
	▪ positive identification of radiologic lesion (microcalcification / density)	n. a.	n. a.	++	
	▪ at least 6-8 step sections per biopsy	n. a.	n. a.	+	
	▪ use of B-classification	n. a.	n. a.	++	
	▪ EgR, PgR, Her2 in carcinoma	n. a.	n. a.	+	
	▪ discussion of patient management with radiologist / gynecologist	n. a.	n. a.	++	
	▪ double reading of core biopsies in screening patients	n. a.	n. a.	+/-	

(Fortsetzung)



Tabelle 13: Empfehlungen zur Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
Histopathologische Untersuchungen des Tumorpräparats					
AGO	Macroscopy <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Resection specimens have to be topographically orientated by the surgeon and no tumour tissue should be removed prior to pathological examination.</li> <li>▪ Topographically specified samples for histology are cut from the specimen which should be inked and completely sliced up perpendicular to the longitudinal axis (in case of spherical specimens perpendicular to the nipple-peripheral axis).</li> <li>▪ In case of microcalcifications, radiography of punch biopsies and of sliced resection specimens will enable targeted microscopic examination and optimal correlation between histology and radiology (GCP).</li> </ul>	1a	A	++	[125-127]
DEGRO	Bei Karzinomverdacht muss eine histologische Abklärung erfolgen.	1c	A		[130]
DEGRO	Alle invasiven Karzinome werden histologisch klassifiziert.	GCP	GCP		Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Histological work-up – Invasive carcinoma (AGO recommendation according to GPC) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Total metric extent (plus pT stage)</li> <li>▪ Width of tumour free margin (3 dimensions)</li> <li>▪ Histologic type</li> <li>▪ Grading</li> <li>▪ Hormone receptors</li> <li>▪ HER2</li> </ul>	n. a.	n. a.	++	[131-135]

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Empfehlungen zur Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Intraductal component (Quantification)</li> <li>▪ Angioinvasion (only when obvious, limited reproducibility)</li> <li>▪ Proliferation</li> </ul>	n. a.	n. a.	++	
		n. a.	n. a.	++	
		n. a.	n. a.	+	
Histopathologische Untersuchungen des Tumorpräparats nach neoadjuvanter Therapie					
AGO	Identification of tumor bed, otherwise ypTX	1c	A	++	[136,137]
AGO	Systematic sectioning and sampling of specimen	5	D	++	[136,137]
AGO	Step sections of all lymph nodes	5	D	+	[136,137]
Histopathologische Untersuchungen von (Sentinel-) Lymphknoten					
AGO	Sentinel lymph node:				[138-140]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2-3mm slices</li> <li>▪ Step sections at least 500µm</li> <li>▪ Cytokeratin immunohistochemistry</li> <li>▪ Imprints for cytology</li> <li>▪ Frozen section</li> <li>▪ RT-PCR for epithelial genes</li> <li>▪ Bisect along the longest axis</li> </ul>	2b	B	++	
		2b	B	++	
		2b	B	+/-	
		3b	C	+	
		3b	C	+	
		4	D	+/-	
		5	D	++	
DEGRO	Der Lymphknotenstatus wird anhand der histologischen Untersuchung aller entfernten Lymphknoten erhoben. Nach axillärer Dissektion sind anzugeben: Zahl entfernter und befallener Lymphknoten, Kapseldurchbruch, pN-Kategorie.	GCP	GCP		[134]

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Empfehlungen zur Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
Bestimmung von prognostischen Faktoren					
DEGRO	Zur Abschätzung der Prognose ist die Erhebung des pTNM (Tumorgröße, axillärer Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung ...) obligat.	1a	A	[141-146]	
AGO	Prognostic factors: Tumor size	1a	A	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Prognostic factors: Nodal Status	1a	A	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Prognostic factors: Metastases	1a	B	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Prognostic factors: uPA / PAI-1 (ELISA)	1a	A	+	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Prognostic factors: Tumor cell detection in bone marrow	1a	B	+/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Prognostic factors: Grade (Elston-Ellis)	2a	B	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Prognostic factors: Age	2a	B	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
DEGRO	Zur Abschätzung der Prognose ist die Erhebung ... des Gradings ... obligat	2a	A	[132]	
DEGRO	Zur Abschätzung der Prognose ist die Erhebung ... sowie die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus obligat.	2a	B	[147,148]	
AGO	Prognostic factors: ER / PR	2a	B	++	keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Empfehlungen zur Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
DEGRO	Zur Abschätzung der Prognose ist die Erhebung ... der R-Klassifikation, der Sicherheitsabstände ... obligat.	2b	B	[141,149,150]	
DEGRO	Zur Abschätzung der Prognose ist die Erhebung ... des histologischen Typs ... obligat.	2b	B	[151]	
AGO	Prognostic factors: Peritumoral lymphatic vessel and vascular invasion (L1 V1)	2b	B	+	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Prognostic factors: Her2 (IHC, FISH)	2b	B	+/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Prognostic factors: Proliferation markers	2b	B	+/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	▪ Thymidine-labeling index	1b	B	+/-	
	▪ S-phase fraction	2b	B	+/-	
	▪ Ploidy	2b	B	+/-	
	▪ Ki-67	2b	B	+/-	
AGO	Prognostic factors: Histological tumor type (e.g. tubular)	2c	C	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Prognostic factors: Basal cell-like tumor / triple-negative	2b	C	+	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
ASCO TM	Multiparameter gene expression analysis for breast cancer. In newly diagnosed patients with node-negative, estrogen-receptor positive breast cancer, the Oncotype DX assay can be used to predict the risk of recurrence in patients treated with tamoxifen. Oncotype DX may be used to identify patients who are predicted to obtain the most therapeutic benefit from adjuvant tamoxifen and may not	II, III	n. a.		[152-156]

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Empfehlungen zur Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
	<p>require adjuvant chemotherapy. In addition, patients with high recurrence scores appear to achieve relatively more benefit from adjuvant chemotherapy (specifically IMF) than from tamoxifen.</p> <p>There are insufficient data at present to comment on whether these conclusions generalize to hormonal therapies other than tamoxifen, or whether this assay applies to other chemotherapy regimens.</p>				
AGO	Prognostic factors: Currently available gene, methylation or protein profiles	2b (-)	C	-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
ASCO TM	Immunohistochemically based markers of proliferation. Present data are insufficient to recommend measurement of Ki67, cyclin D, cyclin E, p27, p21, thymidine kinase, topoisomerase II, or other markers of proliferation to assign patients to prognostic groups.	III, IV	n. a.		[157]
ASCO TM	Cyclin E fragments as markers for breast cancer. Present data are insufficient to recommend use of whole length or fragment measurements of cyclin E for management of patients with breast cancer.	III, IV	n. a.		[158-160]
AGO	Steroid hormone receptors: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hormone-dependent gene expression</li> </ul>	5	D	+/-	[161]

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Empfehlungen zur Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie (Fortsetzung)

<b>Leitlinie</b>	<b>Empfehlung (Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie)</b>	<b>LoE<sup>1</sup></b>	<b>GoR<sup>1</sup></b>	<b>Literatur</b>
ASCO TM	<p>uPA and PAI-1 as a marker for breast cancer.</p> <p>uPA / PAI-1 measured by ELISAs on a minimum of 300 mg of fresh or frozen breast cancer tissue may be used for the determination of prognosis in patients with newly diagnosed, node negative breast cancer.</p> <p>IHC for these markers is not accurate, and the prognostic value of ELISA using smaller tissue specimens has not been validated. Low levels of both markers are associated with a sufficiently low risk of recurrence, especially in hormone receptor-positive women who will receive adjuvant endocrine therapy, that chemotherapy will only contribute minimal additional benefit. Furthermore, CMF-based adjuvant chemotherapy provides substantial benefit, compared with observation alone, in patients with high risk of recurrence as determined by high levels of uPA and PAI-1.</p>	n. a.	n. a.	[162-175]
ASCO TM	<p>Ers and PgRs.</p> <p>ER and PgR should be measured on every primary invasive breast cancer and may be measured on metastatic lesions if the results would influence treatment planning.</p> <p>In both pre-and postmenopausal patients, steroid hormone receptor status should be used to identify patients most likely to benefit from endocrine forms of therapy in both the early breast cancer and metastatic disease settings.</p>	n. a.	n. a.	[176-179]
ASCO TM	<p>DNA flow cytometry-based parameters.</p> <p>Present data are insufficient to recommend use of DNA content, S phase, or other flow cytometry-based markers of proliferation to assign patients to prognostic groups.</p>	n. a.	n. a.	[157,180-188]

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Empfehlungen zur Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie (Fortsetzung)

<b>Leitlinie</b>	<b>Empfehlung (Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie)</b>	<b>LoE<sup>1</sup></b>	<b>GoR<sup>1</sup></b>	<b>Literatur</b>
ASCO TM	HER2 to define prognosis for early-stage breast cancer patients in the absence of systemic therapy. HER2 amplification, overexpression, and the presence of HER2 extracellular domain are generally associated with a poorer prognosis. However, the value of this information in clinical practice is questionable and the use of HER2 for determining prognosis is not recommended.	n. a.	n. a.	[11,12,189-200]
ASCO TM	p53 as a marker for breast cancer. Present data are insufficient to recommend use of p53 measurements for management of patients with breast cancer.	n. a.	n. a.	[180,201-214]
ASCO TM	Cathepsin D as a marker for breast cancer. Present data are insufficient to recommend use of cathepsin D measurements for management of patients with breast cancer.	n. a.	n. a.	[215,216]
ASCO TM	Proteomic analysis for breast cancer. Present data are insufficient to recommend use of proteomic patterns for management of patients with breast cancer.	n. a.	n. a.	[217-232]
ASCO TM	Multiparameter gene expression analysis for breast cancer. The precise clinical utility and appropriate application for other multiparameter assays, such as the MammaPrint assay, the „Rotterdam Signature,“ and the Breast Cancer Gene Expression Ratio are under investigation.	n. a.	n. a.	[233-245]

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Empfehlungen zur Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
ASCO TM	Bone marrow micrometastases as markers for breast cancer. Present data are insufficient to recommend assessment of bone marrow micrometastases for management of patients with breast cancer.	n. a.	n. a.	[246-262]
ASCO TM	Circulating tumor cell assays as markers for breast cancer. The measurement of circulating tumor cells (CTCs) should not be used to make the diagnosis of breast cancer or to influence any treatment decisions in patients with breast cancer. Similarly, the use of the recently FDA-cleared test for CTC (CellSearch Assay) in patients with metastatic breast cancer cannot be recommended until further validation confirms the clinical value of this test.	n. a.	n. a.	[263-271]
Bestimmung von prognostischen Faktoren beim nodalnegativen Brustkrebs				
DEGRO	Beim nodalnegativen Mammakarzinom können die Invasionsfaktoren uPA und PAI-1 weitere prognostische Informationen liefern.	1a	A	[162,272]
AGO	Prognostic factors in nodenegative breast cancer:			Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	▪ uPA / PAI-1 (ELISA)	1a	A	+
	▪ grade	2b	B	++
	▪ tumor size	2b	B	+
	▪ age	2b	B	+
	▪ Proliferation (SPF, TLI, Ki-67)	2b	B	+/-

(Fortsetzung)



Tabelle 13: Empfehlungen zur Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
Bestimmung von prädiktiven Faktoren					
AGO	Endocrine therapy: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ER / PR Status</li> <li>▪ HER2</li> </ul>	1a 2b	A D	++ -	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Ovarian ablation: menop. Status	1c	A	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Aromatase inhib. Menop. Status	1c	A	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
ASCO TM	The utility of HER2 for predicting response to specific chemotherapeutic agents.  Level II evidence (prospective therapeutic trials in which marker utility is a secondary study objective) suggests that overexpression of HER2 (3+ by protein or > 2.0 FISH ratio by gene amplification) identifies patients who have greater benefit from anthracycline-based adjuvant therapy. If a clinician is considering chemotherapy for a patient with HER2-positive breast cancer, it is recommended that an anthracycline be strongly considered, assuming there are no contraindications to anthracycline therapy.	II	n. a.		[273-283]
AGO	Chemotherapy: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HER2</li> <li>▪ ER / PR status</li> <li>▪ uPA / PAI-1</li> </ul>	2b 2a 2a	D B C	- +/- +/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Empfehlungen zur Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>		Literatur
AGO	Trastuzumab: Her2	2b	D	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
ASCO TM	HER2 to select patients for anti-HER2–based therapy. High levels of tissue HER2 expression or HER2 gene amplification should be used to identify patients for whom trastuzumab may be of benefit for treatment of breast cancer in the adjuvant or metastatic disease settings.	n. a.	n. a.		[284-286]
AGO	Anthracyclines: Topoisomerase Iialpha	2b	B	-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
<b>Techniken der Bestimmung von prognostischen und prädiktiven Faktoren – Hormonrezeptorstatus</b>					
AGO	Steroid hormone receptors: Immunohistochemical detection	1a	A	++	[161,287-290]
AGO	Steroid hormone receptors: Reading % and intensity	1a	A	++	[161,287-290]
AGO	Assessment of steroid hormone receptor status Endocrine responsiveness: immunohistochemistry (ER and / or PgR) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Endocrine non responsive : 0 % pos. Cells</li> <li>▪ Doubtful endocrine responsive : 1-9 % pos. Cells</li> <li>▪ Endocrine responsive &gt;=10 % pos. Cells</li> </ul>	1	A	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Steroid hormone receptors: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Allred Score (0-8; +=&gt;3)</li> <li>▪ Remmele Score (0-12; +=&gt;3)</li> </ul>	3b 3b	C C	+ +	[287,289]

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Empfehlungen zur Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
Techniken der Bestimmung von prognostischen und prädiktiven Faktoren – Her2-Status					
FNCLCC	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Techniques réalisées sur le bloc de paraffine tumoral fixé ayant servi au diagnostic histopathologique,</li> <li>▪ IHC reste la première option pour l'évaluation du statut HER2,</li> <li>▪ Si nécessaire, une technique d'hybridation in situ FISH ou CISH est utilisée (cas 2+, douteux, assurance qualité),</li> <li>▪ Dans tous les cas, l'adhésion à des procédures d'assurance-qualité est indispensable.</li> </ul>	1	A	[291-294]	
		1	A	[294-296]	
		n. a.	A	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar	
		1	A	[292,294,297-301]	
AGO	<p>HER2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IHC score 1-3; FISH amplified vs. not amplified</li> <li>▪ FISH-positive =&gt; 6 signals / nucleus</li> <li>▪ FISH-ratio positive =&gt; 2,2 (signals / nucl. HER2 vs chromosome 17)</li> <li>▪ Immuno-positive / 3+ =&gt; 30 % invasive cells strong membrane staining</li> <li>▪ FISH-negative = &lt;4 signals / nucleus</li> <li>▪ FISH-ratio negative = &lt; 1,82 (sig. / nucl HER2 vs Chrom. 17)</li> <li>▪ Immuno-negative = 0 and 1+</li> <li>▪ Equivocal results in between thresholds require additional testing</li> <li>▪ CISH (chromogenic i.s.hyb...) instead of FISH</li> </ul>	1a	A	++	[302-304]
		3a	C	++	[304]
		3a	C	++	[304]
		3a	C	++	[304]
		3a	C	++	[304]
		3a	C	++	[304]
		3a	C	++	[304]
		3a	C	++	[304]
		4	C	+/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Empfehlungen zur Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
FNCLCC	1. Toute tumeur mammaire doit être prélevée dans des conditions optimales permettant la détermination du statut HER2.	n. a.	A	[305]
	2. La connaissance du statut HER2 est indispensable à l'établissement du plan thérapeutique des cancers du sein.	n. a.	A	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
ASCO TM	HER2 evaluation in breast cancer. HER2 expression and / or amplification should be evaluated in every primary invasive breast cancer either at the time of diagnosis or at the time of recurrence, principally to guide selection of trastuzumab in the adjuvant and / or metastatic setting.	n. a.	n. a.	[11,304]
ASCO TM	Utility of circulating extracellular domain of HER2. Measuring circulating extracellular domain of HER2 is not currently recommended for any clinical setting.	n. a.	n. a.	[275,306-315]
<b>Tumormarkerbestimmung</b>				
ASCO TM	CA 15-3 and CA 27.29 as markers for breast cancer as screening, diagnostic, or staging tests. Present data are insufficient to recommend CA 15-3 or CA 27.29 for screening, diagnosis, and staging.	n. a.	n. a.	[316-322]
ASCO TM	CEA for screening, diagnosis, staging, or routine surveillance of breast cancer patients after primary therapy. CEA is not recommended for screening, diagnosis, staging, or routine surveillance of breast cancer patients after primary therapy.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Empfehlungen zur Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie (Fortsetzung)

1: Für Erläuterungen der Level of Evidence (LoE) und Grade of Recommendation (GoR) siehe Anhang D.

BrCA = Breast Cancer (Brustkrebs); CA = Cancer antigen (Cancer Antigen); CEA = Carcinoembryonic antigen (carcinoembryonales Antigen); CISH = Chromogenic in-situ-hybridization (chromogene In-situ-Hybridisierung); CMF = Cyclophosphamid / Methotrexat / 5-Fluorouracil; CTC = Circulating Tumor Cells (im Serum zirkulierende Tumorzellen); CT = Computed tomography (Computertomographie); DS = Diagnostic studies (Evidenzklassifizierungssystem für diagnostische Studien); DNS / HAT = Desoxyribonuclein acid (Desoxyribonukleinsäure); EgR / ER = Estrogen receptor (Östrogenrezeptor); ELISA = Enzyme linked immunosorbent assay; FDA = Food and drug administration; FDG = Fluorodesoxyglucose (Fluordesoxyglukose); FISH = Fluorescence-in-situ-hybridization (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung); h = hours (Stunden); Her2 / HER2 / HER2 = human epithelial growth factor receptor 2 (humaner epithelialer Wachstumsfaktorrezeptor 2); HAT = immunohistochemistry (Immunhistochemie); inhib = inhibitor (Hemmer); Ki 67 = Kiel 67 (monoklonaler Antikörper einer Kieler Forschergruppe, Proliferationsmarker); M = Metastases status (Metastasenstatus); i.s.hybr = in-situ-hybridization (In-situ-Hybridisierung); menop. = menopausal (menopausal); L = Lymphatic vessel infiltration (Lymphgefäßinvasion); MRI = Magnetic resonance imaging (Magnetresonanztomographie); MRT = Magnetic resonance tomography (Magnetresonanztomographie); N = Nodal status (Lymphknotenstatus); p = pathologic (pathologisch gesichert); PAI-1 = plasminogen activator inhibitor 1 (Plasminogenaktivator-Inhibitor 1); PgR / PR = Progesterin receptor (Progesteronrezeptor); pos = positif (positiv); p53 = protein 53 (Protein 53); R = Residual tumor (Residualtumor); S-Phase = Synthesis phase (Synthesephase); SPF = synthese phase fraction (Synthesephasefraktion); T = Tumor stage (Tumorstadium); TEP = Tomographie par émission de positons (Positronenemissionstomographie); TLI = Thymidin labelling index; TX = Tumor stage unknown (unbekanntes Tumorstadium); uPA = Urokinase plasminogen activator (Urokinaseplasminogenaktivator); US = Ultrasound (Ultraschall); V = Vascular invasion (vaskuläre Invasion); y = after primary therapy (nach neoadjuvanter Therapie).

Tabelle 14: Empfehlungen zur Patientinneninformation

Leitlinie	Empfehlung (Patientinneninformation)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
DMP Brustkrebs	<p>Vor Beginn der definitiven Therapie muss mit der Patientin ausführlich über ihre Erkrankung und die Therapieoptionen gesprochen werden. Die Entscheidungsfindung sollte für jeden Behandlungsschritt in Diskussion mit der aufgeklärten Patientin erfolgen. Die Voraussetzung hierfür sind eine auf die Patientin abgestimmte, neutrale Informationsvermittlung und ein adäquates Eingehen auf ihre psychosoziale Situation und emotionale Befindlichkeit, somit also eine patientenzentrierte Vorgehensweise. Auf die Möglichkeit der Unterstützung durch eine Selbsthilfe und spezielle Beratungseinrichtung soll hingewiesen werden.</p> <p>Die Patientin soll insbesondere über die brusterhaltende Therapie und die modifizierte radikale Mastektomie mit und ohne Sonderformen aufgeklärt werden. Ihr ist eine angemessene Zeit für die Entscheidungsfindung einzuräumen.</p> <p>Die Behandlung brustkrebserkrankter Frauen setzt eine interdisziplinäre Kooperation und Kommunikation voraus. Der Arzt informiert die Patientin in den einzelnen Phasen der Behandlung über Nutzen und Risiken der jeweils zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten (aus Abschnitt 1.4. „Grundsätze der Therapie“).</p> <p>Es sind geeignete Maßnahmen der Patientinneninformation vorzusehen, die während der gesamten Behandlungskette am individuellen Bedürfnis der Patientin und an den jeweiligen Erfordernissen der Diagnostik, Therapie und Nachsorge auszurichten sind. Die Inanspruchnahme ist freiwillig. Eine Nichtinanspruchnahme führt nicht zum Ausschluss der Patientin aus dem strukturierten Behandlungsprogramm. Schulungsprogramme sind für Patientinnen mit Brustkrebs nicht zielführend (aus Abschnitt 4.2. Patientinneninformation).</p>			
SIGN	Clinical encounters with women with breast cancer should facilitate patient choices about treatment decisions (assuming patients wish to participate in the decision making process).	1++, 1+	A	[323,324]
SIGN	Written agendas prompt sheets and decision aids should be used to improve communication with women with breast cancer.	1++, 1+	A	[325-327]
SIGN	Clinicians should be encouraged to attend validated training in communication skills.	1++	A	[328]
SIGN	Women with breast cancer should be offered audiotapes or follow up summary letters of important consultations.	1++, 1+	A	[329,330]

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Empfehlungen zur Patientinneninformation (Fortsetzung)

<b>Leitlinie</b>	<b>Empfehlung (Patientinneninformation)</b>	<b>LoE<sup>1</sup></b>	<b>GoR<sup>1</sup></b>	<b>Literatur</b>
SIGN	All women with a potential or known diagnosis of breast cancer should have access to a breast care nurse specialist for information and support at every stage of diagnosis and treatment.	2++, 3	C	[331,332]
SIGN	Breast care nurse specialists should have appropriate education and experience.	4	D	[333]
NCCPC	People of all ages who suspect they have breast cancer may have particular information and support needs. The primary healthcare professional should discuss these needs with the patient and respond sensitively to them.	III	D	[334,335]
SIGN	Communication skills training programmes should be implemented in accordance to empirically validated protocols, ensuring the attention is paid to the transfer and maintenance of new communication behaviours within clinical settings.	n. a.	√	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
SIGN	Contact details and information about the role of the breast care nurse should be available to the patients, their families and all the members of the multidisciplinary team including the primary care team.	n. a.	√	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
1: Für Erläuterungen der Level of Evidence (LoE) und Grade of Recommendation (GoR) siehe Anhang D.				

Tabelle 15: Empfehlungen zur psychosozialen Betreuung

Leitlinie	Empfehlung (psychosoziale Betreuung)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
DMP Brustkrebs	<p>Im gesamten Versorgungsprozess sind Maßnahmen der psychosozialen Betreuung zu berücksichtigen. Die psychosoziale Betreuung ist an die individuelle Situation (Krankheitsphase, Therapieverfahren etc.) anzupassen. Hierfür ist im Rahmen von strukturierten Behandlungsprogrammen ein strukturiertes Unterstützungs- und Beratungsangebot vorzusehen.</p> <p>Dieses kann insbesondere Maßnahmen zur Information, Beratung sowie – in begründeten Einzelfällen – psychotherapeutische Behandlungsmaßnahmen umfassen.</p> <p>Die psychosoziale Betreuung erfordert kommunikative Kompetenzen und eine erhöhte diagnostische Aufmerksamkeit gegenüber psychischen Belastungsreaktionen und psychischen Störungen bei den Patientinnen und deren Angehörigen. Es ist zu prüfen, ob die Patientin einer weitergehenden Behandlung durch qualifizierte Leistungserbringer bedarf (aus Abschnitt 1.4 „Grundsätze der Therapie“).</p> <p>Die psychosoziale Beratung und Betreuung der Frauen soll integraler Bestandteil der Nachsorge sein. Ihr ist in diesem Rahmen ausreichend Zeit einzuräumen. Hierzu gehört auch die Beratung über die Möglichkeit der sozialen, familiären und beruflichen Rehabilitation.</p> <p>Der nachsorgende Arzt soll prüfen, ob die Patientin einer weitergehenden Diagnostik und / oder Behandlung bedarf (z. B. Angststörungen, depressive Störungen). Bei psychischen Beeinträchtigungen mit Krankheitswert sollte die Behandlung durch qualifizierte Leistungserbringer erfolgen (aus Abschnitt 1.5.1 „Psychosoziale Betreuung im Rahmen der Nachsorge“).</p>			
SIGN	Cognitive behavioural therapy (in group or individual format according to preference and availability) should be offered to selected patients with anxiety and depressive disorders.	1++	A	[336-342]
SIGN	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Group psychological interventions should be available to women with breast cancer who feel it would suit their needs.</li> <li>▪ Supportive expressive therapy is recommended for patients with advanced cancer and cognitive behavioural therapy for patients with localised, locoregional or advanced disease.</li> </ul>	1++, 1+	A	[343-350]
SIGN	Psychological support should be available to women diagnosed with breast cancer at the clinic.	1+	A	[351,352]

(Fortsetzung)



Tabelle 15: Empfehlungen zur psychosozialen Betreuung (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (psychosoziale Betreuung)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
SIGN	Computer and telephone-based interventions should not routinely be offered to patients.	1+	A	[353-356]
AGO	[Follow up] Psycho-social support and counselling, improvement of psychological situation:			
	▪ Through support groups	1b	A +	[357]
	▪ Through specialized „breast care nurse“	2b	B +/-	[358]
SIGN	All women with a potential or known diagnosis of breast cancer should have access to a breast care nurse specialist for information and support at every stage of diagnosis and treatment.	2++, 3	C	[331,332]
SIGN	Routinely administered questionnaires are not recommended for the detection of clinically significant psychological symptoms in women with breast cancer who do not have specific risk factors for severe anxiety or distress.	2++, 4	B	[359-364]
SIGN	The measurement of the presence of psychological symptoms in women with breast cancer should be tailored to the individual circumstances of the patient (eg. Presence of high level of distress or risk factors for problems).	3	B	[365-367]
SIGN	Breast care nurse specialists should have appropriate education and experience.	4	D	[333]

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Empfehlungen zur psychosozialen Betreuung (Fortsetzung)

<b>Leitlinie</b>	<b>Empfehlung (psychosoziale Betreuung)</b>	<b>LoE<sup>1</sup></b>	<b>GoR<sup>1</sup></b>	<b>Literatur</b>
SCCPG FU	[Follow up] Psychosocial support should be encouraged and facilitated.	n. a.	n. a.	[368-376]
NCCPC	People of all ages who suspect they have breast cancer may have particular information and support needs. The primary healthcare professional should discuss these needs with the patient and respond sensitively to them.	III	D	[334,335]
NCCPC	In most cases, the definitive diagnosis will not be known at the time of referral, and many patients who are referred will be found not to have cancer. However, primary healthcare professionals should convey optimism about the effectiveness of treatment and survival because a patient being referred with a breast lump will be naturally concerned.	n. a.	C	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
SIGN	Choice of psychological treatment modality in advanced breast cancer should be based on patient preference.	n. a.	√	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
SIGN	Psychological interventions should be implemented according to the validated protocols and procedures used in the trials that have reported benefit within the literature and in consultation with local psychological services.	n. a.	√	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
SIGN	Contact details and information about the role of the breast care nurse should be available to the patients, their families and all the members of the multidisciplinary team including the primary care team.	n. a.	√	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Empfehlungen zur psychosozialen Betreuung (Fortsetzung)

<b>Leitlinie</b>	<b>Empfehlung (psychosoziale Betreuung)</b>	<b>LoE<sup>1</sup></b>	<b>GoR<sup>1</sup></b>	<b>Literatur</b>
SIGN	Breast Cancer Services should routinely screen for the presence of distress and risk factors and for very high levels of distress from the point of diagnosis onward (including follow up review phases)	n. a.	√	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
SIGN	Multidisciplinary teams should have agreed protocols for distress assessment and management. These should include recommendations for referral and care pathways.	n. a.	√	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
1: Für Erläuterungen der Level of Evidence (LoE) und Grade of Recommendation (GoR) siehe Anhang D.				

Tabelle 16: Empfehlungen zur adjuvanten operativen Therapie

Leitlinie	Empfehlung (adjuvante operative Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
<b>Allgemeine Empfehlungen</b>				
DMP Brustkrebs	<p>Die Patientin soll insbesondere über die brusterhaltende Therapie und die modifizierte radikale Mastektomie mit und ohne Sonderformen aufgeklärt werden. Ihr ist eine angemessene Zeit für die Entscheidungsfindung einzuräumen (aus Abschnitt 1.4.1 „Grundsätze der Therapie“).</p> <p>Ziel der operativen Therapie ist die lokale Kontrolle durch vollständige Entfernung des Karzinomherdes bei gleichzeitiger Berücksichtigung des kosmetischen Ergebnisses. Die Vollständigkeit der Entfernung ist durch eine histopathologische Untersuchung zu sichern.</p> <p>Nach Exstirpation der Läsion muss eine eindeutige topographische Markierung des Gewebestückes erfolgen.</p> <p>Wenn die Resektionsränder nicht tumorfrei sind, müssen ergänzende operative oder strahlentherapeutische Maßnahmen getroffen werden.</p> <p>Die operative Therapie des Brustkrebses ist stadienabhängig. Sie kann sowohl organerhaltend als auch ablativ erfolgen.</p> <p>Alle Frauen mit lokal begrenzten Tumoren sollten primär der operativen Therapie zugeführt werden. Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Brustkrebs (T4-Tumor oder inflammatorischem Brustkrebs) sind nur in begründeten Ausnahmefällen primär operabel und bedürfen einer individuellen präoperativen Therapie, die medikamentöse und / oder strahlentherapeutische Komponenten enthält (aus Abschnitt 1.4.2 „operative Therapie des Brustkrebses“).</p>			
DEGRO	Der mikroskopisch gemessene Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand sollte 1 mm oder mehr für das invasive Karzinom bzw. die intraduktale Tumorkomponente betragen.	1b	B	[377,378]
DEGRO	Die komplette Exstirpation des Tumors mit einem tumorfreien Resektionsrand (R0) ist die Basis der Therapie für alle nicht fortgeschrittenen Mammakarzinome.	1c	A	[377,379]
<b>Vorgehen bei nicht tastbarem Befund</b>				
DMP Brustkrebs	Ist eine karzinomatöse Läsion nicht tastbar, muss sie durch eine präoperative Markierung lokalisiert und anhand dieser Lokalisation exstirpiert werden. Das entnommene Gewebestück ist durch ein der Methodik der Markierung entsprechendes bildgebendes Verfahren zu untersuchen, um die vollständige Exstirpation in Übereinstimmung mit dem präoperativen Befund zu gewährleisten (aus Abschnitt 1.4.2.1 „Vorgehen bei nicht tastbarem Befund“).			
[Zu diesem Punkt wurden keine Empfehlungen identifiziert.]				

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Empfehlungen zur adjuvanten operativen Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (adjuvante operative Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
<b>Brusterhaltende Therapie</b>					
DMP Brustkrebs	<p>Patientinnen, bei denen eine brusterhaltende Therapie aufgrund des Befundes infrage kommt, müssen über diese Möglichkeit informiert werden, da diese in Kombination mit adjuvanter Strahlentherapie identische Überlebensraten wie die Mastektomie erzielt. Die brusterhaltende Operation sollte – unter Berücksichtigung der Kontraindikationen – die bevorzugte Operationsmethode sein.</p> <p>Bei sehr ungünstigem Tumor-Brust-Verhältnis und daraus folgender Indikation zur Mastektomie kann auf Wunsch der Patientin sowie nach eingehender Aufklärung der Patientin eine primär systemische Therapie mit dem Ziel einer brusterhaltenden Operation durchgeführt werden.</p> <p>Die Tumorgröße, bis zu der eine brusterhaltende Operation durchgeführt werden sollte, ist nicht genau festzulegen. Neben der Tumorgröße sind bei der Entscheidung, ob eine brusterhaltende Therapie infrage kommt, insbesondere die Tumorausdehnung, die Relation der Tumorgröße zum Restbrustvolumen und der Wunsch der aufgeklärten Patientin zu berücksichtigen.</p> <p>Die Resektionsränder sollten bei der histopathologischen Untersuchung frei von Karzinomen sein (aus Abschnitt 1 4.2.2 „Brusterhaltende Therapie“).</p>				
AGO	Survival rates after lumpectomy / + XRT are equivalent to those after radical mastectomy. The standard surgical procedure for early breast cancer is breast conservation followed by radiation therapy.	1a	A	++	[380-382]
SIGN	All women with early stage invasive breast cancer who are candidates for breast conserving surgery should be offered the choice of breast conserving surgery (excision of tumour with clear margins) or modified radical mastectomy.	1++, 1+, 4	A		[383-385]
SIGN	The choice of surgery must be tailored to the individual patient, who should be fully informed of the options and who should be aware that breast irradiation is required following conservation and that further surgery may be required if the margins are positive.	1++, 1+, 4	A		[380,383,384,386-388]
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Multicentricity</li> <li>▪ Positive microscopic margins after repeated excision</li> <li>▪ Inflammatory carcinoma</li> </ul>	2b	B	-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
		2b	B	--	Keine Literatur identifizierbar
		2b	B	--	[389]

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Empfehlungen zur adjuvanten operativen Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (adjuvante operative Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
<b>Modifizierte radikale Mastektomie</b>					
DMP Brustkrebs	<p>Die modifizierte radikale Mastektomie wird immer dann durchgeführt, wenn ein brusterhaltendes Vorgehen nicht möglich ist, insbesondere bei folgenden Indikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sehr ungünstiges Tumor-Brust-Verhältnis (Volumen, Lokalisation),</li> <li>▪ diffuse ausgedehnte Kalzifikation von malignem Typ,</li> <li>▪ eine ausgedehnte intraduktale Begleitkomponente,</li> <li>▪ Multizentrität,</li> <li>▪ inkomplette Tumorentfernung, auch nach Nachresektion,</li> <li>▪ Undurchführbarkeit der Nachbestrahlung,</li> <li>▪ Wunsch der Patientin nach erfolgter angemessener Aufklärung über Risiken und Nutzen der therapeutischen Alternativen.</li> </ul> <p>(aus Abschnitt 1.4.2.3 „Modifizierte radikale Mastektomie“).</p>				
AGO	Survival rates after modified radical mastectomy are equivalent to those after radical mastectomy.	1b	A	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
SIGN	<p>Breast conserving surgery is contraindicated if:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ The ratio of the size of tumour to the size of the breast would not result in acceptable cosmesis</li> <li>▪ There is multifocal disease or extensive malignant microcalcification on mammogram</li> <li>▪ There is a contraindication to local radiotherapy (eg previous radiotherapy at this site, connective tissue disease, severe heart and lung disease, pregnancy).</li> </ul> <p>Central situation of the tumour is not a contraindication to conservation, although it may require excision of the nipple and areola, which may compromise cosmesis.</p>	1++, 1+	C		[384,386-388]

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Empfehlungen zur adjuvanten operativen Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (adjuvante operative Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
DEGRO	Eine Indikation zur modifiziert radikalen Mastektomie wird gestellt bei: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diffuser ausgedehnter Kalzifikation von malignem Typ (entsprechend europäischen Leitlinien)</li> <li>▪ Ausgedehntem assoziiertem intraduktalem Karzinom &gt;4-5 cm</li> <li>▪ Multizentrität (Definition nach Faverly et al. 1994).</li> <li>▪ Inkomplette Tumorentfernung, auch nach Nachexzision</li> <li>▪ Inflammatorischem Mammakarzinom ggf. nach Vorbehandlung</li> <li>▪ Fehlender technischer Möglichkeit zur Nachbestrahlung nach brusterhaltender operativer Therapie (Patientin kann nicht flach liegen, kann Arm nicht abduzieren)</li> <li>▪ Ablehnung einer Nachbestrahlung vonseiten der Patientin</li> <li>▪ Wunsch der Patientin</li> </ul>	2b	B	[390,391]	
AGO	Local recurrence rates after skin sparing mastectomy are equivalent to those after mastectomy.	2b	B	++	[392-395]
SDPM	Aucune technique n'a fait la preuve de son efficacité dans la prévention du SDPM (Syndrom douloureux post mastectomie). Néanmoins, la préservation chirurgicale du deuxième nerf intercostobrachial est recommandée.	B2	n. a.		[396-398]
SDPM	Un contrôle de la douleur postopératoire est indispensable.	B2	n. a.		[399]
AGO	Conservation of the NAC (after a tumor free frozen section of retroareolar tissue) in tumors of the periphery of the gland is an adequate surgical procedure.	4b	C	+	[400]

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Empfehlungen zur adjuvanten operativen Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (adjuvante operative Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
Plastisch-rekonstruktive Eingriffe					
DMP Brustkrebs	Plastisch-rekonstruktive Eingriffe sind im Rahmen des Primäreingriffes oder zu einem späteren Zeitpunkt möglich. Sie sollen der Patientin nach umfassender Information über Behandlungsverfahren und Behandlungseinrichtungen angeboten werden (aus Abschnitt 1.4.2.5 „Plastisch – rekonstruktive Eingriffe“).				
Plastisch-rekonstruktive Eingriffe – allgemeine Empfehlungen					
AGO	Plastic-reconstructive aspects after mastectomy: Type of reconstruction uni- / bilateral: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Total breast reconstruction (BR) after MRM</li> <li>▪ Immediate or delayed</li> <li>▪ Total BR after SSM</li> </ul> Considerations: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Individual risk factors of the patients i.e. age</li> <li>▪ Patient's preference</li> <li>▪ Medical and institutional qualifications</li> </ul>	3b	B	++	[401-403]
AGO	Timing of BR <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Delayed BR               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ No interference with adjuvant procedures (CHT, RT)</li> <li>○ Disadvantage: loss of skin envelope</li> </ul> </li> <li>▪ Immediate BR               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Preferential in combination with partial Mx (Bct)</li> <li>○ Obligatory: SSM and locally advanced breast cancer</li> <li>○ Avoidance of a postmastectomy syndrome</li> </ul> </li> </ul>	3b	B	++	[404]

(Fortsetzung)



Tabelle 16: Empfehlungen zur adjuvanten operativen Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (adjuvante operative Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
SIGN	The possibility of breast reconstruction should be discussed with all patients prior to mastectomy.	n. a.	C	[405-410]	
<b>Plastisch-rekonstruktive Eingriffe – spezielle Empfehlungen</b>					
AGO	Postmastectomy implant reconstruction (IR): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Use of silicone filled breast implants (no documented systemic health hazards)</li> <li>▪ implant reconstruction („artificial“ breast)</li> </ul> Advantage: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cost effective</li> <li>▪ Bilateral procedure can improve cosmetic result</li> <li>▪ Achievement of shape and symmetry easier with permanent expander implant</li> </ul>	2a	C	+	[411,412]
AGO	Skin sparing mastectomy (SSM) and reconstruction <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Skin sparing MX:</li> <li>▪ Skin incisions: different options possible: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Periareolar (purse-string)</li> <li>○ Hockey-stick: partially periareolar and horizontal</li> <li>○ Reduction pattern: inverted-T or perivertical</li> <li>○ Inframammary fold</li> </ul> </li> </ul>	2b	B	++	[392,413-416]
AGO	Postmastectomy implant reconstruction: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IR followed by RT</li> <li>▪ RT followed by IR</li> </ul>	3b 4	C D	+/- -	[417-425]
AGO	Reconstruction (BR) with living tissue („natural“ breast)				[426-430]

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Empfehlungen zur adjuvanten operativen Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (adjuvante operative Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TRAM, latissimus-dorsi-flap (can be performed in a muscle sparing technique)</li> <li>▪ Delayed TRAM in risk patients</li> </ul>	3b 4	C C	+ +/-
AGO	Radiation therapy <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BR before RT</li> <li>▪ BR after RT (dependent on quality of blood supply)</li> </ul>	3b 4	C C	+/- + [431]
AGO	Free tissue transfer: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Free TRAM-flap</li> <li>▪ DIEP-flap</li> <li>▪ SGAP- / IGAP-flap</li> </ul> Advantage: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Free TRAM and DIEP are potentially muscle sparing procedures</li> </ul> Disadvantage: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Time- and personell consuming microsurgical procedure</li> <li>▪ Intensified postoperative monitoring</li> <li>▪ Higher total failure rate</li> </ul>	3b	C	+/- [427,432-442]
AGO	Flap-implant combination „natural“ breast (TRAM, lado+implant) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ RT followed by IR</li> <li>▪ IR followed by RT</li> </ul> Advantage: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Improved implant coverage</li> <li>▪ Suitable for radiated tissue</li> </ul>	4 3b 5	C C D	+ + - Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Empfehlungen zur adjuvanten operativen Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (adjuvante operative Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
Operative Therapie der Axilla				
DMP Brustkrebs	Die Axilladisektion sollte bei allen Patientinnen mit einem invasiven, operablen Brustkrebs durchgeführt werden. Aus Level I und Level II sollten hierbei insgesamt mindestens 10 Lymphknoten entfernt und untersucht werden. In begründeten Ausnahmefällen kann auf die axilläre Lymphonodektomie verzichtet werden, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bei mikroinvasivem Karzinom (<math>\leq 2</math> mm),</li> <li>▪ bei tubulären Karzinomen (<math>&lt; 1</math> cm),</li> <li>▪ bei DCIS (Abschnitt 1.4.2.4 operative Therapie der Axilla).</li> </ul> (aus Abschnitt 1.4.2.4 „Operative Therapie der Axilla“).			
SIGN	Axillary surgery should be performed in all patients with invasive breast cancer.	2+, 1++	A	[443-445]
FNCLCC	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Le groupe recommande la pratique d'un CA (ou, selon les indications, la biopsie du GS) pour toutes les patientes présentant un cancer du sein infiltrant opérable d'emblée, à l'excision des rares sous-groupes de patientes pour lesquelles le risque d'envahissement ganglionnaire est quasi nul, pour lesquels on peut se passer de tout geste axillaire : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patientes ménopausées, présentant un adénocarcinome infiltrant, de moins de 5mm de diamètre, de grade I, RH+. Dans cette population, le risque d'envahissement ganglionnaire est toujours inférieur à 3 %.</li> </ul> </li> <li>▪ Au cas par cas, on peut discuter une abstention de tout traitement axillaire pour des patientes chez lesquelles l'âge et la comorbidité font craindre un retentissement majeur du CA sur la qualité de vie et chez lesquelles la connaissance du statut ganglionnaire ne modifiera pas le traitement postopératoire.</li> </ul>	1, 2	A	[142,446-454]
		2	A	[455,456]
		n. a.	B	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Empfehlungen zur adjuvanten operativen Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (adjuvante operative Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Même dans ces cas, on peut proposer en alternative une biopsie du GS ou une irradiation de l'aisselle.</li> </ul>	n. a.	B	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar	
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Axillary lymph node dissection (removal of 10+ LN)               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ End point: staging</li> <li>○ End point: survival (in free axilla)</li> <li>○ End point: local control</li> </ul> </li> </ul>	n. a. 1a 1a 2a	n. a. A D A	++ ++ +/- ++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
DEGRO	Alle Patientinnen mit axillärer Lymphonodektomie oder axillärer Radiatio müssen über die Optionen der Erkennung, Prophylaxe und Therapie eines Lymphödems aufgeklärt werden. Ggf. sind therapeutische Maßnahmen einzuleiten.	GCP	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar	
<b>Indikation zur Sentinel-Lymphknoten-Biopsie</b>					
DMP Brustkrebs	Auf die standardisierte Axilladissektion kann bei allen Patientinnen mit einem invasiven Brustkrebs dann verzichtet werden, wenn eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie durchgeführt wurde und kein Tumorbefall der Lymphknoten nachgewiesen werden konnte. Voraussetzung für die Durchführung einer Sentinel-Lymphknoten-Biopsie ist insbesondere die Aufklärung der Patientin über die derzeitige bekannte Datenlage des Verfahrens und die daraus resultierende Nutzen-Risiko-Bilanz (aus Abschnitt 1.4.2.4 „Operative Therapie der Axilla“).				
FNCLCC	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cancer infiltrant cliniquement unifocal inférieur à 2 cm. La taille est évaluée par le bilan préopératoire. Lorsque, après analyse anatomopathologique, la taille de la tumeur est légèrement supérieure, l'indication n'est pas modifiée.</li> <li>▪ Sans adénopathie axillaire palpable.</li> <li>▪ N'ayant eu aucun traitement préopératoire (chimiothérapie, hormonothérapie ou radiothérapie).</li> <li>▪ N'ayant eu aucune chirurgie préalable au niveau du sein.</li> </ul>	1 1 2 2	A, B A B B	[457-468] [447] [469,470] [471]	

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Empfehlungen zur adjuvanten operativen Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (adjuvante operative Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	▪ Après que le chirurgien et l'équipe aient validé leur phase d'apprentissage.	1	A	[459,472-477]
ASCO SLNB	T1 or T2 tumors	Good	Acceptable	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	T1	1b	A ++	[40,460,478-480]
AGO	Clinically (cN0) / sonogr. Neg. axilla	1b	A ++	[40,460,478-480]
AGO	T2	2b	B +	[40,460,478-480]
ASCO SLNB	Multicentric tumors	Limited	Acceptable	[457,459,481-488]
AGO	Multicentric lesions	2b	B +	[489]
AGO	Multifocal lesions	2b	B +	[40,460,478-480]
AGO	In the elderly	2b	B +	[490]
ASCO SLNB	Older age	Limited	Acceptable	[491,492]
ASCO SLNB	Obesity	Limited	Acceptable	[491,492]
AGO	Male breast cancer	2b	B +	[493]
ASCO SLNB	Male breast cancer	Limited	Acceptable	[494-498]
AGO	After previous tumor excision	2b	B +	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
ASCO SLNB	Prior excisional or diagnostic biopsy.	Limited	Acceptable	[460,499,500]
AGO	In the mammarian internal basin	2b	B +/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
ASCO SLNB	Evaluation of internal mammary lymph nodes.	Limited	Acceptable	[501-506]
AGO	After primary systemic therapy (study participation recommended).	2b	B +/-	[40,460,478-480]

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Empfehlungen zur adjuvanten operativen Therapie (Fortsetzung)

<b>Leitlinie</b>	<b>Empfehlung (adjuvante operative Therapie)</b>	<b>LoE<sup>1</sup></b>	<b>GoR<sup>1</sup></b>	<b>Literatur</b>
AGO	Before primary chemotherapy (study participation recommended).	3b	C +	[40,460,478-480]
ASCO SLNB	Before preoperative systemic therapy.	Limited	Acceptable	[507-518]
AGO	DCIS > / = 5cm or if mastectomy is required	3b	B +	[40,460,478-480]
ASCO SLNB	DCIS with mastectomy	Limited	Acceptable	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	In pregnancy and / or breast feeding	4	C +/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
SIGN	Sentinel node biopsy is only recommended as part of a randomised controlled trial or following an evaluated training programme	4	✓	[383]
<b>Kontraindikationen zur Sentinel Node Biopsie</b>				
AGO	Axillary lymph node metastases suspected by clinical and sonographic assessment	1b	A -	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
ASCO SLNB	Suspicious, palpable axillary node	Good	Not recommended	[519]
AGO	After axillary surgery	3b	B -	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
ASCO SLNB	Prior axillary surgery	Limited	Not recommended	[500]
AGO	Previous major breast surgery (e.g. reduction mammoplasty, mastectomy)	3b	C +/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Inflammatory breast cancer	3b	C --	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
ASCO SLNB	Inflammatory breast cancer	Insufficient	Not recommended	[507]
ASCO SLNB	Prior non-oncologic breast surgery (reduction or augmentation mammoplasty, breast reconstruction, etc)	Insufficient	Not recommended	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Empfehlungen zur adjuvanten operativen Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (adjuvante operative Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
ASCO SLNB	T3 or T4 Tumors	Insufficient	Not recommended	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
ASCO SLNB	After preoperative systemic therapy.	Insufficient	Not recommended	[507-518]
ASCO SLNB	DCIS without mastectomy (except for large DCIS (>5cm) on core biopsy or with suspected or proven microinvasion)	Insufficient	Not recommended	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
ASCO SLNB	Pregnancy	Insufficient	Not recommended	[520]
Durchführung und histologische Aufarbeitung der Sentinel Node Biopsie				
FNCLCC	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Le repérage du ganglion sentinelle soit effectué par double détection, isotopique et colorimétrique.</li> </ul>	1, 2	A	[460,491,521-523]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Une détection par un seul marqueur (isotope ou bleu) est possible dans certains cas sélectionnés, mais le groupe recommande que les taux d'identification et de détection aient fait l'objet d'une validation avec le marqueur utilisé.</li> </ul>	1, 2	B	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dans l'attente d'études complémentaires, le site d'injection recommandé est péri-tumoral.</li> </ul>	1, 2	A	[483,524-531]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Toute équipe qui pratique la technique du GS doit au préalable avoir validé son apprentissage, en ayant démontré sur une série de 50 cas environ que ses taux d'identification et de faux négatifs sont conformes aux recommandations</li> </ul>	1, 2	A	[459,472-477]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La biopsie du GS doit se faire par abord premier de l'aisselle, tumeur en place. Le nombre optimal de ganglions prélevés est compris entre 2 et 4.</li> </ul>	1	A	[532-534]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Un examen cyto et histologique peropératoire peut être pratiqué, afin d'effectuer dans le même temps un curage axillaire si le GS est envahi.</li> </ul>	1	B	[533,535-544]

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Empfehlungen zur adjuvanten operativen Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (adjuvante operative Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ L'examen histopathologique définitif fait appel à des coupes multiples et à une analyse immunohistochimique.</li> </ul>	1, 2	A	[254,460,535,538-540,545-549]
FNCLCC	... toutes les patientes qui bénéficient du prélèvement du GS soient informées que celui-ci constitue une alternative récente à la technique du CA, et qu'il existe un risque de faux négatifs.	1, 2	A	[522,550-552]
ASCO SLNB	The Panel also recommends that surgeons take a formal course on the technique, with didactic and hands-on training component.	n. a.	n. a.	[476,522,553-555]
ASCO SLNB	The Panel also recommends that surgeons ... have an experienced mentor.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
ASCO SLNB	The Panel also recommends that surgeons ... keep track of individual results, including the proportion of successful mappings, false-negative rates, and complication rates; and	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
ASCO SLNB	The Panel also recommends that surgeons ... maintain follow-up on all patients over time.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)



Tabelle 16: Empfehlungen zur adjuvanten operativen Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (adjuvante operative Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
ASCO SLNB	The Panel recommends that, as with any medical procedure, written informed consent be obtained from all patients before SNB. The benefits and harms of the procedure, including the potential for a false-negative result should be explained to the patient. Written patient educational materials should provide accurate information on the risk of complications, contraindications for the procedure, the need for a multidisciplinary team (surgeon, nuclear medicine technician, and pathologist), the potential costs (which may be offset by fewer complications and less follow-up care), the lack of long-term survival data, the risk of radiation exposure, and the follow-up protocols for each procedure.	n. a.	n. a.	[398,556-565]	
FNCLCC	Dans l'attente des résultats des essais randomisés, un enregistrement prospectif de toutes les patientes ayant bénéficié de la technique du GS à la place du CA est également recommandé.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar	
ASCO SLNB	The Panel recommends that suspicious palpable nodes should also be submitted as SLNs, and that, in this context, the surgeon should have a low threshold for default to ALND, particularly for patients whose clinical presentation suggests a high risk of axillary metastasis.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar	
<b>Axilladisektion nach Sentinel Node Biopsie</b>					
AGO	Axillary lymph node dissection (removal of 10+ LN) in case of: SN+	1b	A	++	[40,479]
AGO	Axillary lymph node dissection (removal of 10+ LN) in case of: SN + (mic)	2a	A	++	[566]
AGO	Axillary lymph node dissection (removal of 10+ LN) in case of: SN (i+)	2b	B	--	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Empfehlungen zur adjuvanten operativen Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (adjuvante operative Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
ASCO SLNB	Nevertheless, the Panel concluded that, on the basis of the available literature, there are compelling reasons for the operating surgeon to default to ALND, including a failed or technically unsatisfactory SNB procedure, and the presence of clinically suspicious nodes in the axilla after the removal of all SLNs.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
ASCO SLNB	Thus, the Panel recommends routine ALND for patients with a positive SLN according to routine histopathologic examination.	n. a.	n. a.	[475,545,553,554,567-577]
ASCO SLNB	Until further studies addressing the clinical relevance of isolated tumor cells or micrometastases in the SLN are complete, the Panel recommends routine ALND for patients with micrometastases (> 0.2 ≤ 2mm) found on SNB, regardless of the method of detection.	n. a.	n. a.	[554,578-586]
<p>1: Für Erläuterungen der Level of Evidence (LoE) und Grade of Recommendation (GoR) siehe Anhang D.</p> <p>ALND = Axillary lymph node dissection (axilläre Lymphonodektomie); Bct = Breast conserving therapy (brusterhaltende Therapie); BR = Breast reconstruction (Wiederaufbau der Brust); CA = Curage axillare (axilläre Lymphonodektomie); CHT = Chemotherapy (Chemotherapie); DCIS = Ductal Carcinoma in Situ (duktales In-situ-Karzinom); DIEP = Deep inferior epigastric perforators (tiefe Perforatoren der epigastrica inferior); GS = Ganglion sentinel (Wächterlymphknoten); IGAP = Inferior gluteal arterial perforator (Perforatoren der Arteria glutealis inferior); IR = Implantat reconstruction (Implantatrekonstruktion; lado = Latissimus dorsi (Latissimus dorsi); MRM = Modified radical mastectomy (modifizierte radikale Mastektomie); Mx = Mastectomy (Mastektomie); NAC = Nipple areola complex (Nippel-Areola-Komplex); R = Residual tumor (Residualtumor); RT = Radiotherapy (Radiotherapie); SDPM = Syndrome douloureux post-mastectomie (Postmastektomiesyndrom); SGAP = Superior gluteal arterial perforators (Perforatoren der Arteria glutealis superior); SLN = Sentinel lymph node (Wächterlymphknoten); SNB = Sentinel node biopsy (Wächterlymphknoten-Biopsie); SSM = Skin sparing mastectomy (hautsparende Mastektomie); TRAM = Transverse rectus abdominis myocutaneous (myokutaner Musculus rectus abdominis [Flap]); XRT = Radiotherapy (Radiotherapie).</p>				

Tabelle 17: Empfehlungen zur adjuvanten Strahlentherapie

Leitlinie	Empfehlung (adjuvante Strahlentherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
Allgemeine Indikation				
SIGN	Radiotherapy should be given following mastectomy or breast conserving surgery to reduce local recurrence where the benefit to the individual is likely to outweigh risks of radiation related morbidity.	1+, 1++	A	[56,587-589]
CCO HER2	The current evidence does not support a definitive recommendation regarding radiation therapy and Her2 status.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
Kombination der Strahlentherapie mit Systemtherapien				
DEGRO	Antiöstrogene Therapieformen können simultan zur Radiotherapie durchgeführt werden.	1a	A	[590-594]
DEGRO	Die Überlegenheit einer speziellen zeitlichen Sequenz von Systemtherapie und Radiotherapie ist nicht ausreichend belegt.	3a	B	[590,595,596]
AGO	Tamoxifen simultaneous to radiotherapy	3	C +	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation				
DMP Brustkrebs	Eine Nachbehandlung des verbliebenen Brustgewebes ist nach brusterhaltendem operativen Vorgehen grundsätzlich indiziert (aus Abschnitt 1.4.3.1 „Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation“).			
AGO	Whole breast irradiation (WBI)	1a	A ++	[13,589,597-602]

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Empfehlungen zur adjuvanten Strahlentherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (adjuvante Strahlentherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
DEGRO	Eine brusterhaltende Therapie (BET) mit nachfolgender Bestrahlungsbehandlung ist bezüglich des Überlebens mindestens gleichwertig zu einer alleinigen modifiziert radikalen Mastektomie (MRM).	1a	A	[380,384,602-604]	
DEGRO	Deshalb sollten Patientinnen über die Möglichkeit der brusterhaltenden Therapie und der modifiziert radikalen Mastektomie (MRM) mit oder ohne Sofortrekonstruktion aufgeklärt werden. Ihnen muss Zeit für die Entscheidungsfindung eingeräumt werden. Der Wunsch der Patientin ist zu respektieren.	GCP	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar	
DEGRO	Bei invasivem Karzinom ist eine Nachbestrahlung der verbliebenen Brust nach der brusterhaltenden Operation indiziert. Verbesserungen der lokalen Kontrolle sind eindeutig belegt.	1a	A	[589,605]	
DEGRO	Das Zielvolumen der perkutanen Nachbestrahlung schließt die gesamte verbliebene Brust und die angrenzende Thoraxwand ein. Die Dosis beträgt ca. 50 Gy in konventioneller Fraktionierung (1,8-2,0 Gy).	1a	A	[56]	
DEGRO	Eine lokale Dosisaufsättigung (Boost) des Tumorbettes kann die lokale Rezidivrate insbesondere bei Frauen mit hohem Lokalrezidivrisiko weiter senken.	1b	B	[606,607]	
AGO	Boost	1b	B	+	[606,608-610]
	▪ Boost age < 50 years	1b	A	++	

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Empfehlungen zur adjuvanten Strahlentherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (adjuvante Strahlentherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ node-negative, endocrine responsive, complete resection</li> </ul>	3a	C	+/-
AGO	Partial Breast Irradiation (No long term follow up! Only within trials)	3	C	+/- [611]
Strahlentherapie nach Mastektomie				
DMP Brustkrebs	Eine postoperative Radiotherapie nach Mastektomie ist insbesondere bei folgenden Konstellationen indiziert: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bei Patientinnen mit T4 / T3-Tumoren,</li> <li>▪ bei Befall von vier oder mehr axillären Lymphknoten,</li> <li>▪ bei inkompletter Tumorentfernung (aus Abschnitt 1.4.3.2 „Strahlentherapie nach Mastektomie“).</li> </ul>			
DEGRO	Die postoperative Radiatio nach Mastektomie kann das Risiko eines lokalen bzw. lokoregionalen Rezidivs vermindern und die Heilungswahrscheinlichkeit erhöhen.	1a	A	[56,602]
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &gt; 3 positive lymph nodes,</li> <li>▪ T4,</li> <li>▪ T3,</li> <li>▪ R0 Status impossible to reach.</li> </ul>	1a	A	++ [589,591,599,600,602,612-617]
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1-3 positive lymph nodes <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AGE &lt; 35 years</li> </ul> </li> </ul>	1a	B	+/- [614,618,619]
		2b	B	+ [614]

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Empfehlungen zur adjuvanten Strahlentherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (adjuvante Strahlentherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>After primary systemic treatment (PST): Indication based on pretreatment stage: initial stage prior to PST: cN+. cT3 / 4a-d</li> </ul>	2a	A	++	[620,621]
DEGRO	<p>Indikationen zur postoperativen Radiotherapie nach Mastektomie sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nicht ausreichende Resektion (R1-R2) im Gesunden</li> <li>axillärer Lymphknotenbefall mit <math>\geq 4</math> positiven Lymphknoten</li> <li>pT3 / T4-Karzinome</li> </ul>	3 2 2	B B B		[622] [615] [623]
Strahlentherapie der Axilla und infra- / supraclaviculärer oder parasternaler Lymphknoten					
DMP Brustkrebs	Im Allgemeinen wird zur Vermeidung von Lymphödemen die Axilla nach typischer durchgeführter axillärer Lymphonodektomie nicht bestrahlt. Zu erwägen ist eine Bestrahlung bei ausgedehntem Axillabefall. Bei der individuellen Entscheidung über eine Bestrahlung der Axilla ist zwischen dem Risiko eines lokoregionären Rezidivs und dem Risiko der erhöhten Morbidität (Lymphödem) abzuwägen (aus Abschnitt 1.4.3.3 „Strahlentherapie der Axilla“).				
FNCLCC	Le groupe recommande que la radiothérapie axillaire ne soit pas effectuée en routine chez les malades qui ont eu un CA satisfaisant ( $\geq 10$ ganglions examinés), quel que soit le nombre de ganglions atteints.	1	A		[450,624]

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Empfehlungen zur adjuvanten Strahlentherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (adjuvante Strahlentherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
	Les sous-groupes de patientes qui pourraient éventuellement bénéficier d'une irradiation axillaire sont : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les patientes qui ont eu un curage ganglionnaire incomplet, inférieur à 5 ganglions, et qui présentent un envahissement ganglionnaire.</li> <li>▪ Les patientes pour lesquelles l'âge et la comorbidité font craindre un retentissement majeur du CA sur la qualité de vie et chez lesquelles la connaissance du statut ganglionnaire ne modifiera pas le traitement postopératoire.</li> </ul>	2	B	[625]	
		n. a.	B	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar	
AGO	RT of supra- / infraclav lymphatics in > 3 N+	1a	A	++	[618,619,626]
AGO	pN+ (1-3)	1b	B	+/-	[56,627-629]
AGO	In case of contraindication or patients withdrawal of sufficient axillary clearing	2b	C	+	[448,571,589,628-636]
AGO	pN2 (if only clearance of level I)	3	D	+	
AGO	pN0 (if <7 lymph nodes resected)	3	D	+/-	
AGO	Following axillary clearing of level I + II	3	D	-	
SIGN	The supraclavicular field should be irradiated in all patients with four or more positive axillary nodes.	3	D		[637,638]

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Empfehlungen zur adjuvanten Strahlentherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (adjuvante Strahlentherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
DEGRO	Der Wert einer Nachbestrahlung des regionalen Lymphabflusses [der parasternalen Lymphknoten] ist bisher nicht durch prospektive und randomisierte Studien eindeutig belegt und muss individuell entschieden werden.	3b	D	[639]
AGO	SNB -	4	D -	[479]
FNCLCC	Même dans ces cas, on peut proposer en alternative une biopsie du GS ou une irradiation de l'aiselle.	n. a.	B	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
Nebenwirkungen von Strahlentherapie				
AGO	Amifostin: Reduction of cytotoxic side effects of chemotherapy and / or radiotherapy	2b	B +/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
DEGRO	Alle Patientinnen mit axillärer Lymphonodektomie oder axillärer Radiatio müssen über die Optionen der Erkennung, Prophylaxe und Therapie eines Lymphödems aufgeklärt werden. Ggf. sind therapeutische Maßnahmen einzuleiten.	GCP	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
<p>1: Für Erläuterungen der Level of Evidence (LoE) und Grade of Recommendation (GoR) siehe Anhang D.</p> <p>BET = Brusterhaltende Therapie; CA = Curage Axillaire (axilläre Lymphonodektomie); cN = Clinical Nodal status (klinischer Nodalstatus); CT = clinical Tumor stage (klinisches Tumorstadium); GS = Ganglion Sentinel (Wächterlymphknoten); MRM = Modifiziert radikale Mastektomie; pN = Pathologic Nodal status (pathologisch gesicherter Nodalstatus); R = Residual tumor (Residualtumor); SNB = Sentinel Node Biopsy (Wächterlymphknotenbiopsie); pT = Pathologic Tumor stage (pathologisch gesichertes Tumorstadium); RT = Radiotherapy (Radiotherapie); WBI = Whole Breast Irradiation (Bestrahlung der ganzen operierten Brust).</p>				



Tabelle 18: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante endokrine Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
DMP Brustkrebs	<p>Für alle Frauen muss nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung die Einleitung einer adjuvanten systemischen Therapie geprüft werden. Ob und welche adjuvante systemische Therapie begonnen wird, ist nach Aufklärung und Beratung der Patientin insbesondere im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen einerseits und optimale supportive Therapie andererseits (z. B. Antiemese, Versorgung mit Perücken etc.) zu entscheiden.</p> <p>Die Entscheidung über die Notwendigkeit und Art einer adjuvanten Therapie berücksichtigt die Tumorgroße, den Lymphknotenstatus, das Grading, den Rezeptorstatus, den Menopausenstatus, weitere Erkrankungen und das Alter als wichtigste Faktoren zur Risikoeinstufung. Die betroffenen Frauen sind zwei Risikogruppen zuzuordnen:</p> <p>Zu der Gruppe mit niedrigem Risiko gehören Frauen, unabhängig vom Menopausenstatus, die alle der folgenden Bedingungen erfüllen müssen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen mit 35 Jahren oder älter,</li> <li>▪ Tumordurchmesser &lt; 2 cm,</li> <li>▪ Grading I,</li> <li>▪ positiver Östrogen- und / oder Progesteronrezeptor und</li> <li>▪ negativer Lymphknotenbefall</li> </ul> <p>Alle anderen Frauen sind der Gruppe mit erhöhtem Risiko zuzuordnen.</p> <p>Bei Frauen mit niedrigem Risiko ist eine adjuvante systemische Therapie in der Regel nicht erforderlich. Im Einzelfall kann eine endokrine Therapie sinnvoll sein.</p> <p>Bei Frauen mit erhöhtem Risiko und rezeptornegativem Befund sollte eine Chemotherapie in Betracht gezogen werden. Die Chemotherapie muss in ausreichend hoher Dosierung und ausreichend lange erfolgen.</p> <p>Bei Frauen mit erhöhtem Risiko und rezeptorpositivem Befund ist entweder die alleinige endokrine Therapie oder die Kombination von Chemotherapie mit endokriner Therapie zu erwägen.</p> <p>Wirksame Begleitmaßnahmen, insbesondere eine ausreichende Antiemese, sind Bestandteil der systemischen Therapie (aus Abschnitt 1.4.4 „Systemische adjuvante Therapie (endokrine Therapie und Chemotherapie)“).</p>			
Indikationsstellung zur endokrinen Therapie				
SIGN	Premenopausal women whose tumors are not shown to have absent oestrogen or progesterone receptors should be considered for adjuvant endocrine therapy.	1++, 1+	A	[640-644]

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante endokrine Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
AGO	Assessment of steroid hormone receptor status Endocrine responsiveness: immunohistochemistry (ER and / or PgR) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Endocrine non responsive : 0 % pos. Cells</li> <li>▪ Doubtful endocrine responsive : 1-9 % pos. Cells</li> <li>▪ Endocrine responsive : &gt; / =10 % pos. Cells</li> </ul>	1	A ++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Chemo-endocrine treatment in premenopausal patients <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Standard therapy: chemotherapy</li> <li>▪ Endocrine responsive tumors: and / or endocrine therapy</li> </ul> <p>Indication for endocrine or chemoendocrine therapy depends on the individual risk of recurrence</p>	1a 1a n. a.	A ++ A ++ n. a. n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
FNCLCC	L'hormonothérapie par tamoxifène indiquée en cas de tumeur exprimant les récepteurs hormonaux sera débuté après la chimiothérapie.  En l'absence de données pour les inhibiteurs de l'aromatase, nous recommandons le même schéma. (i.e. l'hormonothérapie sera débuté après la chimiothérapie).	1,2 n. a.	A accord d'experts	[645-647] Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
SIGN	Women with oestrogen receptor-positive tumours who receive chemotherapy should be considered for additional endocrine therapy, especially if they are under 35 years.	2+	C	[648]

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante endokrine Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
AGO	Endocrine therapy sequentially after CT	2b	C ++	[646]
ASCO TM	HER2 to determine sensitivity to endocrine therapy. HER2 should not be used to withhold endocrine therapy for a patient with hormone receptor–positive breast cancer, nor should it be used to select one specific type of endocrine therapy over another.	n. a.	n. a.	[649-661]
AGO	Assessment of menopausal status: ▪ Menstruation history  ▪ FSH, E2	n. a.  n. a.	n. a. +  n. a. ++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
Prämenopausale Patientinnen – Gabe von Tamoxifen				
AGO	Patients with endocrine responsive tumors:  ▪ Chemo → TAM  ▪ TAM alone  ▪ Chemo → GnRH + TAM  ○ < 40yrs with premenopausal E2 levels (Study participation recommended)	1a  1a  1b  2b	A ++  B +/-  B +/-  B +/-	[589,662-664]  [589,662]  [665]  [665]
FNCLCC	Les inhibiteurs de l'aromatase seuls ne sont pas indiqués.	1	A	[666]

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante endokrine Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	En l'absence de données, l'association inhibiteurs de l'aromatase et suppression ovarienne n'est pas indiquée. Pour le cas particulier des patientes ayant un cancer hormon-dépendant et HER2 positives se référer aux recommandations du groupe HER2 (participation à des essais).	n. a.	accord d'experts	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
FNCLCC	Le tamoxifène seul (grade A) ou associé à une suppression ovarienne, reste l'hormon-thérapie de référence chez la femme non ménopausée (grade B).	1, 2	A, B	[641,667-670]
Préménopausale Patientinnen – Gabe von LHRH / GnRH- Analoga				
FNCLCC	Malgré l'absence de données en traitement adjuvant, la suppression ovarienne transitoire par analogues de LH-RH peut être considérée comme une alternative à la suppression ovarienne définitive.	1	accord d'experts	[176,671]
	La durée de prescription des analogues de LH-RH n'est pas définie.	1	accord d'experts	[176,667,668,671]
	Chez une femme présentant une aménorrhée chimio-induite, il n'y a pas d'indication à instituer un analogue de LH-RH.	3	accord d'experts	[648]
AGO	Patients with endocrine responsive tumors:			
	▪ GnRH + TAM	1b	B +	[672,673]
	▪ GnRH alone	1b	B +/-	[589,662-664,674-677]

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante endokrine Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>		Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chemo → GnRH + TAM</li> </ul>	1b	B	+/-	[665]
	<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ &lt; 40yrs with premenopausal E2 levels (Study participation recommended)</li> </ul> </li> </ul>	2b	B	+/-	[665]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ GnRH +AI (Study participation recommended)</li> </ul>	5	D	+/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AI after GnRH<sub>a</sub> (induced Amenorrhoea)</li> </ul>	5	D	--	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Duration of treatment: GnRH-analogues 2-5 yrs</li> </ul> <p>The prognosis of the disease after GnRH<sub>a</sub> (≥ 2 years) treatment is independent of ovarian function (restored / non restored)</p>	1b	A	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Ovarian protection in premenopausal patients receiving adjuvant Chemotherapy (CT):				[678,679]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HR+</li> </ul>	3b	C	-	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HR-</li> </ul>	3b	C	+/-	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BRCA 1and / or 2 mutation</li> </ul>	5	n. a.	-	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cryoconservation</li> </ul> <p>Impairment of CT – effect cannot be excluded!</p>	5	n. a.	+/-	

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante endokrine Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>		Literatur
AGO	GnRH-A = ovariectomy = radiotherapy Ovarian ablation in premenopausal patients can be performed by surgery (ovarectomy), irradiation, GnRH-Agonists.	4	n. a.	n. a.	[670,680-682]
AGO	Induction of Amenorrhoea after CT by GnRH analogues	5	D	+/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
Postmenopausale Patientinnen – Gabe von Tamoxifen					
SIGN	In postmenopausal women with breast cancer tamoxifen remains the treatment of choice as initial therapy in the adjuvant setting. If there relative contraindications to its use (high risk of thromboembolism or endometrial abnormalities) or intolerance, an aromatase inhibitor can be used in its place.	1++, 1+	A		[641,683]
AGO	Responsive & doubtful: endocrine therapy	1a	A	++	[176]
AGO	Non-responsive: no endocrine therapy	1a	A	++	[684]
AGO	Tam 5 (instead of 2 or 1) yrs	1a	A	++	[176]
	Longer duration: has not seem to be beneficial	1b (-)	D	+/-	[685]
NBCC AI	For post-menopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer who are at LOW risk of breast cancer recurrence:				

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante endokrine Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adjuvant endocrine therapy with tamoxifen is recommended (rather than with an aromatase inhibitor) for most low-risk women as described in the NBCC Clinical Practice Guideline for the Management of Early Breast Cancer (2001) because of the balance between long-term benefits and harms of aromatase inhibitors is presently unclear for such women.</li> </ul>	I	n. a.	[686]	
CCO AI	Adjuvant tamoxifen (20 mg daily for five years) remains a recommended standard of care for women with hormone receptor-positive breast cancer.	The body of evidence in this review is primarily comprised of mature randomized controlled trial data.		Keine Literaturverknüpfung identifizierbar	
FNCLCC	L'incertitude concernant les effets secondaires à moyen et long terme, l'absence de bénéfice sur le survie, peuvent inciter à proposer du tamoxifène pour tout ou partie du traitement chez certaines patientes en fonction du pronostic ou de certains facteurs de risque particuliers.	n. a.	accord d'experts	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar	
	La durée optimale de traitement du tamoxifène est de 5 ans.	1	A	[641,687-689]	
FNCLCC	Il n'y pas d'indication à poursuivre le tamoxifène au-delà de 5 ans.	1	C	[176,592,690,691]	
AGO	Tamoxifen in combination with AI.	1b	B	--	[683]
AGO	Re-initiation of Tam up to a total of 5 yrs endocrine therapy (if therapy < 5 yrs).	2b	B	+	[692]

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante endokrine Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
Postmenopausale Patientinnen – Gabe von Aromatasehemmern				
SIGN	Postmenopausal patients should be considered for a switch to an aromatase inhibitor after either two or three years or after five years of tamoxifen therapy.	1++, 1+	A	[641,693-696]
AGO	Aromatase inhibitors Optimal endocrine treatment ... should include now an aromataseinhibitor either as initial therapy or after treatment with tamoxifen.	1a	A ++	[697-700]
FNCLCC	Il n'est pas possible d'individualiser une population de malades qui ne bénéficie pas des inhibiteurs de l'aromatase.	1	accord d'experts	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
FNCLCC	Un inhibiteur de l'aromatase est recommandé, soit d'emblée,  ▪ anastrozole ou  ▪ létrozole  soit après 2 ou 3 ans de tamoxifène,  ▪ exemestane ou  ▪ anastrozole	1  1  1  1, 2	A  B  A  B	[176,701-705]
FNCLCC	L'association inhibiteur de l'aromatase et tamoxifène n'est pas indiquée.	1	A	[695,701]

(Fortsetzung)



Tabelle 18: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante endokrine Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
CCO AI	Adjuvant anastrozole (1mg daily for five years) or letrozole (2,5mg / day for five years ) are also recommended standards of care for women with hormone receptor-positive breast cancer. Additionally, anastrozole or letrozole is the preferred hormone treatment for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer who are thought to have a relative or absolute contraindication to tamoxifen or who have significant adverse effects with tamoxifen therapy.	The body of evidence in this review is primarily comprised of mature randomized controlled trial data.	n. a.	[683,695,701,706]
AGO	Anastrozole or Letrozole 5 yrs (so far no OS advantage shown)	1b	B +	[61,683,701,706-708]
CCO AI	Adjuvant exemestane therapy (25mg daily, to a total of five years of hormone therapy) or adjuvant anastrozole (1mg daily, to a total of five years of hormone therapy) are also a recommended standards of care for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer who have completed two or three years of tamoxifen treatment.	The body of evidence in this review is primarily comprised of mature randomized controlled trial data.	n. a.	[703,709-712]
AGO	Exemestane or Anastrozole for pts. Being disease free after 2-3 yrs Tam up to a total of 5 years endocrine therapy	1b	B ++	[698-700,703-705,711,713]
CCO AI	Postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer who have completed five years of adjuvant tamoxifen therapy (20mg daily) should be considered for letrozole treatment (2.5mg daily for five years).	The body of evidence in this review is primarily comprised of mature randomized controlled trial data.	n. a.	[694,714,715]

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante endokrine Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
FNCLCC	La poursuite de l'hormonothérapie par un inhibiteur de l'aromatase (létrozole), pendant au moins deux ans peut être proposée selon le pronostic.	I	A	[714,716]
NBCC AI	For post-menopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer who are at HIGH risk of breast cancer recurrence: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ If the woman has not started adjuvant endocrine therapy, it is recommended that adjuvant endocrine therapy starts with an aromatase inhibitor (rather than tamoxifen).</li> <li>▪ If the woman has been on adjuvant endocrine therapy with tamoxifen for 2-3 years it is recommended that therapy be switched to an aromatase inhibitor.</li> <li>▪ If the woman has been on adjuvant endocrine therapy with tamoxifen for 5 years it is recommended that adjuvant endocrine therapy extended with Letrozole.</li> </ul>	II	n. a.	[683,695,701,710,717,718]
NBCC AI	For post-menopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer who are at INTERMEDIATE risk of breast cancer recurrence: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Decisions about whether to use an aromatase inhibitor or tamoxifen should be based on an assessment of the risks and benefits of treatment for that individual</li> </ul>	II	n. a.	[683,695,701,703,705,710,714,717-721]

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante endokrine Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
NBCC AI	For post-menopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer who are intolerant of tamoxifen or who have a contra-indication to tamoxifen (regardless of risk of breast cancer recurrence): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adjuvant endocrine therapy with an aromatase inhibitor is recommended</li> </ul>	II	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar	
FNCLCC	La surexpression d'HER2 est un argument supplémentaire pour prescrire un inhibiteur de l'aromatase en traitement adjuvant chez la femme ménopausée.	1	C	[702,722]	
AGO	Aromatase Inhibitors after 5 yrs: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Letrozole 5 yrs <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Node positive disease</li> <li>○ Long tamoxifen free intervall (up to 30 months)</li> </ul> </li> <li>▪ Anastrozole 3 yrs</li> <li>▪ Exemestan 5 yrs</li> </ul>	1b 1b 4 2b 2b	B B D B B	+ ++ + + +	[694,723,724] [694] [694] [704] [725]
CCO AI	Due to the lack of evidence, no recommendation for the use of aromatase inhibitors based on Her2 status could be made.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar	

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante endokrine Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
FNCLCC	La durée optimale de traitement retenue pour les inhibiteurs seuls ou utilisés en schéma séquentiel est de 5 ans.	n. a.	accord d'experts	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar	
FNCLCC	Il n'y pas d'indication à poursuivre de traitement antihormonal au-delà de 5 ans si elle a comporté un inhibiteur pendant au moins deux ans.	n. a.	accord d'experts	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar	
FNCLCC	Il n'y pas de critère de choix entre les IA de 3e génération.	n. a.	accord d'experts	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar	
FNCLCC	Il est recommandé d'utiliser les molécules dans les conditions des essais.	n. a.	accord d'experts	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar	
Neoadjuvante Therapie					
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Postmenopausal patients with endocrine responsive breast cancers who are inoperable and can / will not receive chemotherapy</li> <li>▪ Aromatase inhibitors (for &gt;3 months) instead of Tamoxifen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Increased rate of breast conserving surgery</li> </ul> </li> <li>▪ Concurrent chemo-hormonal therapy</li> </ul> <p>No long term results for primary endocrine treatment vs adjuvant endocrine therapy, optimal duration is unknown</p>	5	D	+	[696,726-728]
		1b	B	+/-	[659,728,729]
		1b	A	--	[730,731]

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante endokrine Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
Nebenwirkungen endokriner Therapie				
SIGN	Megestrol acetate or depot intramuscular medroxyprogesterone acetate may be considered to control the severity of hot flushes in women with breast cancer.	1++	B	[732]
FNCLCC	L'administration d'inhibiteurs de l'aromatase est un facteur de risque d'osteoporose qui justifie une prise de charge spécifique comprenant au moins une densitométrie osseuse de référence à l'instauration du traitement.	1	accord d'experts	[701,703,714]
NBCC AI	Adjuvant endocrine therapy is recommended for most women with hormone receptor-positive early breast cancer			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Women should be informed of the potential side effects of the adjuvant endocrine therapy recommended to them, regardless of their risk of recurrence, and should be informed of any uncertainties about long-term effects.</li> </ul>	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Women receiving adjuvant endocrine therapy should be reviewed regularly and monitored for side effects by clinicians familiar with these drugs.</li> </ul>	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante endokrine Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reduction of bone mineral density in women receiving an aromatase inhibitor should be managed according to existing guidelines for women in general. This includes the identification and treatment of women at high risk of osteoporosis.</li> </ul>	I	n. a.	[733]
CCO AI	Women receiving aromatase inhibitors should be monitored in bone mineral density and for clinical cardiovascular outcomes and risk factors.	The body of evidence in this review is primarily comprised of mature randomized controlled trial data.		[734,735]
<p>1: Für Erläuterungen der Level of Evidence (LoE) und Grade of Recommendation (GoR) siehe Anhang D.</p> <p>AI = Aromatase inhibitor (Aromatasehemmer); BRCA = Breast cancer (Brustkrebs, Abkürzung bezogen auf das Gen); CT = Chemotherapy (Chemotherapie); E = Estrogen (Östrogen); ER = Estrogen receptor (Östrogenrezeptor); FSH = Follicle stimulating hormone (follikelstimulierendes Hormon); GnRH = Gonadotropin releasing hormone (Gonadotropin freisetzendes Hormon); Her2 / HER2 = Human Epithelial Growth Factor Receptor 2 (humaner epithelialer Wachstumsfaktorrezeptor 2); HR = Hormone receptor (Hormonrezeptor); IA = Inhibiteurs aromatase (Aromatasehemmer); LH-RH = Luteinizing hormone releasing hormone (Gelbkörperhormon freisetzendes Hormon); mg = milligram (Milligramm); OS = Overall survival (Gesamtüberleben); PgR = Progesterin Receptor (Progesteronrezeptor); pos. = positive (positiv); pts = patients (Patient(inn)en); TAM = Tamoxifen (Tamoxifen); yrs = years (Jahre).</p>				

Tabelle 19: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante Chemotherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
DMP Brustkrebs	<p>Adjuvante systemische Therapie</p> <p>Für alle Frauen muss nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung die Einleitung einer adjuvanten systemischen Therapie geprüft werden. Ob und welche adjuvante systemische Therapie begonnen wird, ist nach Aufklärung und Beratung der Patientin insbesondere im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen einerseits und optimale supportive Therapie andererseits (z. B. Antiemese, Versorgung mit Perücken etc.) zu entscheiden.</p> <p>Die Entscheidung über die Notwendigkeit und Art einer adjuvanten Therapie berücksichtigt die Tumorgröße, den Lymphknotenstatus, das Grading, den Rezeptorstatus, den Menopausenstatus, weitere Erkrankungen und das Alter als wichtigste Faktoren zur Risikoeinstufung. Die betroffenen Frauen sind zwei Risikogruppen zuzuordnen:</p> <p>Zu der Gruppe mit niedrigem Risiko gehören Frauen, unabhängig vom Menopausenstatus, die alle der folgenden Bedingungen erfüllen müssen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen mit 35 Jahren oder älter,</li> <li>▪ Tumordurchmesser &lt; 2 cm,</li> <li>▪ Grading I,</li> <li>▪ positiver Östrogen- und / oder Progesteronrezeptor und</li> <li>▪ negativer Lymphknotenbefall.</li> </ul> <p>Alle anderen Frauen sind der Gruppe mit erhöhtem Risiko zuzuordnen.</p> <p>Bei Frauen mit niedrigem Risiko ist eine adjuvante systemische Therapie in der Regel nicht erforderlich. Im Einzelfall kann eine endokrine Therapie sinnvoll sein.</p> <p>Bei Frauen mit erhöhtem Risiko und rezeptornegativem Befund sollte eine Chemotherapie in Betracht gezogen werden. Die Chemotherapie muss in ausreichend hoher Dosierung und ausreichend lange erfolgen.</p> <p>Bei Frauen mit erhöhtem Risiko und rezeptorpositivem Befund ist entweder die alleinige endokrine Therapie oder die Kombination von Chemotherapie mit endokriner Therapie zu erwägen.</p> <p>Wirksame Begleitmaßnahmen, insbesondere eine ausreichende Antiemese, sind Bestandteil der systemischen Therapie (aus Abschnitt 1.4.4 „Systemische adjuvante Therapie (endokrine Therapie und Chemotherapie)“).</p>			
Indikation für Chemotherapie				
SIGN	All women under the age of 70 years, with early breast cancer should be considered for adjuvant chemotherapy.	1++	A	[736]

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante Chemotherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
SIGN	Neoadjuvant chemotherapy should be considered for women with large cancers as it improves the rate of breast conservation and is not detrimental to long term outcome.	1+	A	[737-741]
SIGN	All treatments for patients with early breast cancer should be started as soon as is practical. Young women with oestrogen receptor negative tumors may benefit particularly from early initiation of chemotherapy following surgery.	1+, 3	C	[742-744]
FNCLCC	Les facteurs pronostique décisionnels que nous recommandons sont au nombre de 5 :			
	▪ le nombre des ganglions axillaires envahis,	1	A	[745]
	▪ le grade histologique,	1	A	[746,747]
	▪ la taille tumorale,	1	A	[748]
	▪ le statut des récepteurs hormonaux,	n. a.	A	[749]
	▪ l'âge de la patiente (inférieure à 35 ans).	1	A	[750]
FNCLCC	Nous recommandons le calcul de ce risque grâce au site WEB <a href="http://www.adjuvantonline.com">www.adjuvantonline.com</a> .	n. a.	A	[751,752]

(Fortsetzung)



Tabelle 19: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante Chemotherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
	Le calcul du risque de rechute et de décès dans le 10 ans est calculé sur ce site à partir de données SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Result Database). Ce calcul de risque a été secondairement validé de manière prospective sur 4083 patientes. Nous recommandons une chimiothérapie adjuvante si le risque de décès est supérieur ou égal à 10 %.	n. a.	A	[751,752]	
	Il est recommandé de tenir compte de l'âge et de la comorbidité dans l'indication de chimiothérapie.	n. a.	accord d'experts	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar	
FNCLCC	Le facteurs prédictifs seront utilisés pour poser l'indication limites. Nous recommandons l'usage des facteurs de prolifération tumorale	2, 4	B	[753-757]	
	et de l'expression des récepteurs hormonaux pour évaluer la chimosensibilité de la tumeur.	1, 2	n. a.	[736,758]	
	Nous recommandons de débiter la traitement adjuvant par la chimiothérapie.	1, 2, 4	B	[596,645-647,759,760]	
CMF					
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CMF (instead of no therapy) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Intravenous day 1+8 q28d x 6 dose intensity: 86 %</li> <li>○ Oral<sub>Cyclo</sub> d 1-14 q28dx6 dose intensity: 100 %</li> </ul> </li> </ul>	1a	A	++	[176,761,762]

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante Chemotherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
AGO	Six cycles of CMF can be given in patients with contraindications for the anthracycline-containing regimes.	n. a.	n. a.	n. a.	[763-766]
<b>Anthrazykline</b>					
SIGN	Anthracyclines should be prescribed in preference to non-anthracycline regimens in the adjuvant setting, as they offer additional benefits. Epirubicin may be preferred as it causes less cardiac adverse effects.	1+	A		[736,767-771]
AGO	Anthracyclines (instead of CMF)	1a	A	++	[176]
AGO	Anthracyclines: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Are superior to CMF</li> <li>▪ Showed benefit in single studies only for: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 3-drug combination: FE<sub>100</sub>Cx6 / CE<sub>120</sub>Fx6 / FA<sub>60</sub>Cx6 or sequence: E<sub>100</sub>x4 / Ax4 → CMFx4</li> <li>○ but not for two-drug combinations: Acx4 (= CMFx6) or E<sub>100</sub>Cx8 (= CMFx6)</li> </ul> </li> </ul>	1a	A	++	[176,664,763,764,767,772-777]
FNCLCC	Nous recommandons l'usage d'une anthracycline dans la chimiothérapie.	1,2	A		[690,763,764,767,773,778-783]
FNCLCC	Si le risque de décès par cancer du sein à 10 ans est supérieur ou égal à 10 %, la chimiothérapie recommandée sera :				

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante Chemotherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pour le tumeurs N- Une schéma à base d'anthracycline</li> </ul> <p>6 FEC 100 ou</p> <p>4 AC 60</p>	1	A	[690,784]	
CCO HER2	Patients with Her2-positive breast cancer should be considered for chemotherapy containing an anthracycline instead of cyclophosphamide, methotrexate, and 5-flourouracil (CMF) or melphalan and 5-flourouracil (PF) chemotherapy.	The body of evidence in this review is primarily comprised of mature randomized controlled trial data.		[776,785-794]	
AGO	Equivalent OS efficacy to $\geq 4x$ A / EC:	1a	A	++	[763,764,774]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CMF</li> </ul>				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DC</li> </ul>	1b	B	+	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	Her2-positive Disease:	2b	B	+	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ D / Carbo / Trastuzumab</li> </ul>				
AGO	FEC / FAC – Dosage:	1b	A	++	[776,777,795]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Doxorubicin = 20 mg / m<sup>2</sup> / week</li> </ul>				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Epirubicin <math>\geq 30</math> mg / m<sup>2</sup> / week</li> </ul>	1b	A	++	[784,796]
AGO	FEC / FAC Regimen				[784,795-797]

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante Chemotherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ French: FE100C q3w x 6 1b B ++</li> <li>▪ Canadian: Cp.o.E60F d1+8 q4w x 6 1b B +</li> <li>▪ UK: E100 q3w x 4 – CMF x 4 1b B +</li> <li>▪ US: FA60C q3w x 6 1b B +</li> </ul>	1b	B	++
		1b	B	+
		1b	B	+
		1b	B	+
ASCO TM	<p>The utility of HER2 for predicting response to specific chemotherapeutic agents.</p> <p>Level II evidence (prospective therapeutic trials in which marker utility is a secondary study objective) suggests that overexpression of HER2 (3+ by protein or &gt; 2.0 FISH ratio by gene amplification) identifies patients who have greater benefit from anthracycline-based adjuvant therapy. If a clinician is considering chemotherapy for a patient with HER2-positive breast cancer, it is recommended that an anthracycline be strongly considered, assuming there are no contraindications to anthracycline therapy.</p>	II	n. a.	[273-283]
Taxane				
FNCLCC	Pour le tumeurs avec atteinte ganglionnaire, nous recommandons l'usage d'un taxane.	1, 2	A	[758,776,788,792,798]
AGO	Taxanes (nodal positive disease)	1a	A	++ [776,788,799-803]
FNCLCC	Si le risque de décès par cancer du sein à 10 ans est supérieur ou égal à 10 %, la chimiothérapie recommandée sera :			

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante Chemotherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pour les tumeurs N+ / RH-  3FEC100 + 3 docetaxel 100 ou  4AC60 + 4 Paclitaxel 175</li> <li>▪ Pour les tumeurs N+ / RH+  3FEC100 + 3 docetaxel 100 ou  4AC60 + 4 Paclitaxel 175</li> </ul>	1	A	[776,788,798]
CCO AT	The following taxane containing regimens are considered reasonable treatment options for the target population:	The body of evidence in this review is primarily comprised of randomized controlled trial data.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
CCO AT	Six cycles of three-weekly docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide (TAC) (75 / 50 / 500mg / m2)	The body of evidence in this review is primarily comprised of randomized controlled trial data.	n. a.	[787-790]

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante Chemotherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
CCO AT	Four cycles of doxorubicin and cyclophosphamide (AC) (60 / 600mg / m <sup>2</sup> ) followed by four cycles of paclitaxel (175mg / m <sup>2</sup> or 225mg / m <sup>2</sup> every three weeks or 175mg / m <sup>2</sup> every two weeks with granulocyte colony-stimulating factor [G-CSF]).	The body of evidence in this review is primarily comprised of randomized controlled trial data.	n. a.	[776,791-793]
CCO AT	Three cycles of FEC-100 followed by three cycles of docetaxel (100mg / m <sup>2</sup> ).	The body of evidence in this review is primarily comprised of randomized controlled trial data.	n. a.	[798]
CCO AT	These regimens are recommended over their non-taxane containing counterparts (six cycles of FAC, four cycles of AC, and six cycles of FEC-100), as they have been shown to be superior in efficacy. Taxane-containing counterparts to other commonly used non-taxane anthracycline regimens (e.g., CEF) have not yet been evaluated by randomized clinical trials. However, these non-taxane-containing regimens remain reasonable treatment options.	The body of evidence in this review is primarily comprised of mature randomized controlled trial data.	n. a.	[776,787-793,798]
AGO	Taxane based regimes Node-positive			[765,776,788,799,800,802,804-806]
	▪ FEC-D (instead of FEC)	1b	B	++
	▪ DAC (instead of FAC)	1b	B	++

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante Chemotherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEC-P (instead of FEC)</li> <li>▪ AC-P (instead of AC)</li> <li>▪ AP-CMF (instead of A-CMF)</li> <li>▪ A-D-CMF &gt; AD CMF (instead of A+ / -C-CMF)</li> <li>▪ DC (instead of AC)</li> <li>▪ E-D-CMF (instead of E-CMF)</li> <li>▪ AD (instead of AC)</li> </ul>	<p>2b(a)</p> <p>1b</p> <p>2b</p> <p>2b</p> <p>1b</p> <p>2b</p> <p>2b</p>	<p>B</p> <p>B</p> <p>B</p> <p>B</p> <p>B</p> <p>B</p> <p>B</p>	<p>+</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+/-</p> <p>+/-</p>
FNCLCC	L'utilisation d'une administration concomitante d'anthracycline et de taxane (protocole TAC) est néanmoins une option à condition d'utiliser des G-CSF en prophylaxie ou 6 FEC 100.	1, 2	n. a.	[807,808]
FNCLCC	Lors de l'utilisation d'une association taxanes et anthracyclines, il n'y a pas de démonstration de la supériorité d'un schéma concomitant par rapport à un schéma séquentiel. Ce dernier apparaît moins toxique.	1, 2	accord d'experts	[807,808]
AGO	Taxanes (node negative disease)	2b	B	+/- Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Taxane based regimes Nodal-negative			[765,805]

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante Chemotherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AP-CMF (instead of A-CMF)</li> <li>▪ AD (instead of AC)</li> <li>▪ DC (instead of AC)</li> </ul> <p>There has been no superiority shown in prospective studies with taxane-containing schedules versus taxane-free regimen in nodal negative patients.</p>	2b	B	+/-
FNCLCC	Face à une tumeur exprimant fortement les récepteurs hormonaux, le bénéfice apporté par les taxanes est probablement moindre et une chimiothérapie avec anthracycline et sans taxane reste une option.	2, 4	accord d'experts	[758,809]
FNCLCC	Pour des raisons de toxicité, nous privilégions un schéma séquentiel.	4	accords d'experts	[788,798,809]
CCO AT	There is insufficient evidence at this time to make any evidence-based recommendations regarding non-anthracycline taxane regimens versus anthracycline-based regimens.	n. a.	n. a.	[810,811]
ASCO TM	The utility of HER2 for predicting response to specific chemotherapeutic agents. ... At present, the Update Committee does not recommend that HER2 be used to guide use of taxane chemotherapy in the adjuvant setting.	n. a.	n. a.	[269,282,812-815]

(Fortsetzung)



Tabelle 19: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante Chemotherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
Dosisdichte Therapie und Hochdosis-Therapie				
AGO	Dose-dense (node-positive disease))	1b	B +	[807,816,817]
AGO	Adjuvant chemotherapy in high risk node-positive disease Dose-dense regimen: ▪ dd ACP / AC-P q2w (instead of q3w) study participation recommended, treatment in experienced centers	1b	B +	[807,816]
	Dose-dense regimen (n> / = 4+): ▪ dd E-P-C q2w (instead of EC-P q3w) study participation recommended, treatment in experienced centers	1b	B +	[817,818]
	High-dose regimen (N> / 10+): ▪ high dose / ABST (instead Cx w / o ABST) study participation recommended	1a	A -	[819-830]
CCO AT	Women in the target population should be considered for dose-dense therapy. In practice, four cycles of two-weekly AC (60 / 600mg / m2) followed by four cycles of two-weekly paclitaxel (175mg / m2) (AC→T) is more commonly used due to a shorter duration of treatment.	The body of evidence in this review is primarily comprised of mature randomized controlled trial data.	n. a.	[807]

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante Chemotherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
Neoadjuvante Chemotherapie					
AGO	Improved operability in primary inoperable tumors	1b	A	++	[737,738, 831-847]
	Improvement of breast conserving surgery	1b	A	++	
	Selection of individualized therapy by early identification of treatment effects (study participation recommended)	3b	C	+/-	
AGO	Indications:	1c	A	++	[848-850]
	▪ Inoperable breast cancer				
	▪ Inflammatory breast cancer	1b	B	++	[848-850]
	▪ If similar postoperative chemotherapy is indicated (study participation recommended)	1b	A	+	[851-853]
AGO	Recommended protocols (AGO recommendation reflects treatment efficacy in the adjuvant setting)				[389,844,854-857]
	AC → D	2b	A	+	[389,852,853,855-859]
	DAC	2b	B	+	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	AP-CMF	2b	B	+	[389,844,851-860]
	P-weekly → FAC	2b	B	+/-	[859]

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante Chemotherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	Dose dens E → P	2b	B +/-	[850]
AGO	Primary systemic chemotherapy in Her2 positive tumors:			[831,833,834]
	▪ + Trastuzumab neoadjuvant (Study participation recommended)	2b	C +	
	▪ + Trastuzumab adjuvant (Study participation recommended)	1b	A ++	
AGO	Procedures in case of insufficient response:			[847,860]
	In case of stable disease:			
	▪ completion of PST, followed by surgery	5	D ++	
	▪ continuation of PST with non-cross-resistant regimen	2b	B +	
	○ Acx4 – Dx4	2b	B +	
	○ DACx2 – NXx4	2b	B +/-	
	In case of progressive disease			
	▪ Stop of PST and immediate surgery or radiotherapy (study participation recommended)	4	D ++	
	▪ Additional adjuvant chemotherapy with non cross resistant regimen (study participation recommended)	4	D +/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante Chemotherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
Nebenwirkungen und deren Prävention / Behandlung				
CCO AT	G-CSF (days three to 10 of each cycle [a total of seven doses] at 5µg / kg rounded to either 300µg or 480µg total dose) should be given in combination with four cycles of two-weekly AC→T to prevent neutropenia.	The body of evidence in this review is primarily comprised of mature randomized controlled trial data.	n. a.	[807]
FNCLCC	L'utilisation d'une administration concomitante d'anthracycline et de taxane (protocole TAC) est néanmoins une option à condition d'utiliser des G-CSF en prophylaxie ou 6 FEC 100.	1, 2	n. a.	[807,808]
CCO AT	Women receiving an adjuvant anthracycline-taxane regimen should be closely monitored for febrile neutropenia. In those who experience febrile neutropenia while receiving TAC, G-CSF (days three to ten of each cycle [a total of seven doses] at 5µg / kg rounded to either 300µg or 480µg total dose) should be administered with subsequent docetaxel infusions. Alternatively, a dose reduction should be considered.	The body of evidence in this review is primarily comprised of mature randomized controlled trial data.	n. a.	[776,788,792,794,798,807]
CCO AT	Women receiving an anthracycline-taxane regimen should also be monitored for other toxicities, including diarrhea, stomatitis, amenorrhea, asthenia, myalgia, paresthesia, and leukopenia.	The body of evidence in this review is primarily comprised of mature randomized controlled trial data.	n. a.	[776,788,792,794,798,807]

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante Chemotherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
CCO AT	Women receiving TC should be monitored for paresthesia, edema, weight gain, rash, and arthralgia.	The body of evidence in this review is primarily comprised of mature randomized controlled trial data.	n. a.	[861]	
AGO	Breast fibrosis: <ul style="list-style-type: none"> <li>Chemotherapy simultaneous to radiotherapy</li> </ul>	1b	B	-	[862]
AGO	Indication for erythropoiesis-stimulating factors: <ul style="list-style-type: none"> <li>Primary prophylaxis of chemotherapy induced anaemia</li> <li>Treatment and secondary prophylaxis of CT induced anaemia</li> <li>Asymptomatic anaemia</li> <li>Symptomatic anaemia</li> <li>Improvement of outcome (study participation recommended)</li> </ul>	1b 1a 1a 1b 2b	A A B A B	+ + - + +/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Myeloid growth factors				[863-867]

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante Chemotherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Primary prophylaxis for expected febrile neutropenia (FNP) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 10-20 % expected risk for FNP <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ In case of individual risk factors</li> </ul> </li> <li>○ &gt; 20 % (e.g. DAC, dose-dense CT)</li> </ul> </li> <li>▪ Secondary prophylaxis during chemotherapy (previous FNP or neutropenia Grade IV &gt; 7 days)</li> <li>▪ Therapeutic usage for FNP</li> <li>▪ Start related to chemotherapy and duration</li> <li>▪ Pegfilgrastim day 2 q 3 w</li> <li>▪ Filgrastim / Lenograstim from day 1-3 until ANC&gt;2-3x10<sup>9</sup></li> </ul>	1b	B	+/-	
		3b	C	+	
		1b	A	++	
		2c	C	++	
		1b	A	+/-	
		1b	A	++	
		1b	A	++	
AGO	Cardiac toxicity: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anthracycline simultaneous to radiotherapy</li> </ul>	2b	C	-	[839,868-878]
AGO	Dexrazoxane <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Treatment of anthracycline extravasation</li> <li>▪ In combination with anthracyclines for cardiac protection <ul style="list-style-type: none"> <li>○ In cardiac risk patients</li> </ul> </li> </ul>	2b	B	+	[879-882]
		2b	B	+/-	
		2b	B	+	

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante Chemotherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
AGO	Amifostin <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reduction of cytotoxic side effects of chemotherapy and / or radiotherapy</li> </ul>	2b	B	+/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Monitoring of cardiac function: Echocardiography (LVEF or SF in %)	3b	C	+	[883,884]

1: Für Erläuterungen der Level of Evidence (LoE) und Grade of Recommendation (GoR) siehe Anhang D.  
A = Anthracycline (Anthrazyklin) oder Adriamycin; AGO = Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie; ANC = Absolute neutrophile count (absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten); C = Cyclophosphamid; Carbo = Carboplatin; CMF= Cyclophosphamid / Methotrexat / 5-Fluorouracil; D = Docetaxel; E = Epirubicin; F = 5-Fluorouracil; FISH = fluorescence in situ hybridization (Fluoreszenz in situ Hybridisierung); FNP = Febrile Neutropenia (fiebrhafte Neutropenie); G-CSF = Granulocytes colony stimulating factor (Granulozytenkolonien stimulierender Faktor); GSF = Granulocytes stimulating factor (Granulozyten stimulierender Faktor); HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2); LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; M = Methotrexat; mg = milligram (Milligramm); N = Nodal status (Lymphknotenstatus); OS = Overall survival (Gesamtüberleben); P = Paclitaxel; PST = Primary systemic therapy (primäre Systemtherapie); q = quo; RH = Récepteur hormone (Hormonrezeptor); SEER = Surveillance, Epidemiology and End Result database; SF = Shortening Fraction; T = Taxane oder Paclitaxel; WEB = World wide web (weltweites Netz).

Tabelle 20: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Antikörpertherapie

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvanten Antikörpertherapie)	LoE1	GoR1	Literatur	
Indikationsstellung zur Therapie mit Trastuzumab					
FNCLCC	Le traitement ne s'applique qu'aux patientes HER2 positive Un traitement par trastuzumab est indiqué chez toutes les patientes nécessitant une chimiothérapie adjuvante.	1	A	[885-887]	
AGO	Assessment of HER2 status <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Detection of HER2 overexpression is prerequisite for treatment with trastuzumab</li> <li>▪ Quality controlled pathology required</li> </ul>	1b	A	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
SIGN	Trastuzumab should be reserved for those patients whose tumours have HER2 overexpression.	1+, 2+	C	[284-286,888-890]	
CCO TR	Trastuzumab should be offered for one year to all patients with HER2-positive node-positive or node-negative, tumour greater than 1 cm in size, and primary breast cancer who are receiving or have received (neo) adjuvant chemotherapy. Trastuzumab should be offered after chemotherapy.	The body of evidence in this review is primarily comprised of mature randomized controlled trials data.	n. a.	[302,303,891,892]	
ASCO TM	The utility of HER2 for predicting response to specific chemotherapeutic agents. ... In the context of trastuzumab therapy, there is Level I evidence (single, high-powered, prospective, randomized, controlled trials specifically designed to test the marker or a meta-analyses of well-designed studies) that a nonanthracycline regimen may produce similar outcomes.	I	n. a.	[302,303,891,893,894]	

(Fortsetzung)



Tabelle 20: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Antikörpertherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvanten Antikörpertherapie)	LoE1	GoR1	Literatur
NBCC TR	Adjuvant trastuzumab should be offered with chemotherapy following surgery in patients with node-positive or node-negative tumours larger than 1cm.	II	n. a.	[302,303,766]
NBCC TR	The use of trastuzumab following neoadjuvant chemotherapy and surgery can be offered to patients with breast cancers that are 2-5cm in size.	II	n. a.	[302]
NBCC TR	Trastuzumab with preoperative chemotherapy can be offered to patients with locally advanced or inflammatory breast cancer.	III	n. a.	[895]
Dosierung und Anwendungsdauer von Trastuzumab				
CCO TR	Trastuzumab should be offered for one year to all patients with HER2-positive node-positive or node-negative, tumour greater than 1 cm in size, and primary breast cancer who are receiving or have received (neo)adjuvant chemotherapy. Trastuzumab should be offered after chemotherapy.	The body of evidence in this review is primarily comprised of mature randomized controlled trials data.	n. a.	[302,303,891,892]
NBCC TR	Recommended regimens based on current evidence are: Weekly: loading dose of 4mg / kg then 2mg / kg or 3-weekly: loading dose of 8mg / kg then 6 mg / kg for 1 year with chemotherapy following surgery.	II	n. a.	[302,303]
AGO	Start of treatment			[302,303,894,896]

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Antikörpertherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvanten Antikörpertherapie)	LoE1	GoR1	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ up to 3 months after radio- or chemotherapy (whichever is last)</li> <li>▪ simultaneously with taxanes or platin / docetaxel</li> </ul>	2b	B	++
	Duration			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ For 1 yearr</li> <li>▪ For 2 years</li> </ul>	2b	B	++
	Dosage			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2 (4*) mg / kg every week</li> <li>▪ (8*) mg / kg every 3 weeks</li> </ul>	2b	B	++
	*loading dose			
Trastuzumab während Radiotherapie				
NBCC TR	Trastuzumab can be offered to patients who require radiotherapy, although long-term toxicity is unknown.	II	n. a.	[897]
AGO	Cardiac toxicity: Trastuzumab simultaneous to radiotherapy	2b	B	+ [897-899]

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Antikörpertherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvanten Antikörpertherapie)	LoE1	GoR1	Literatur
Nebenwirkungen von Trastuzumab und deren Überwachung				
NBCC TR	Trastuzumab concurrently with an anthracycline is not recommended due to risk of cardiotoxicity.	II	n. a.	[900,901]
AGO	Cardiac toxicity: Trastuzumab simultaneous to radiotherapy	2b	B +	[897-899]
AGO	Trastuzumab simultaneous to doxorubicin	2b	B -	[892]
NBCC TR	Patients receiving adjuvant trastuzumab should be assessed for sign of cardiac dysfunction by multi-gated acquisition (MUGA) or echocardiogram prior to treatment and reviewed clinically and by echocardiography at 3-monthly intervals during treatment.	II	n. a.	[302,303]
NBCC TR	Consideration should be given to ceasing adjuvant trastuzumab if left ventricular ejection fraction (LVEF) is reduced by 10-15 % of baseline and below normal LVEF.	II	n. a.	[302,303]

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Antikörpertherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvanten Antikörpertherapie)	LoE1	GoR1	Literatur	
AGO	Before start of trastuzumab <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Physical examination (edema, hepatomegaly)</li> <li>▪ Echocardiography (alternative to MUGA)</li> </ul> Assessment of LVEF During and after trastuzumab Weekly assessment of <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pulse rate increase &gt;15 % above individual base level</li> <li>▪ Body weight increase <math>\geq 2</math> kg / week</li> </ul> Assessment of LVEF 3 monthly assessment of LVEF	5	D	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
NBCC TR	Patients should be informed of the potential side effects of trastuzumab and any uncertainties about long-term effects.	n. a.	n. a.		Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
NBCC TR	Patients receiving trastuzumab should be reviewed regularly and monitored for side effects by clinicians familiar with the drug.	n. a.	n. a.		Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
NBCC TR	Patients with significant pre-existing cardiac dysfunction <sup>1</sup> should not received trastuzumab therapy. <sup>1</sup> Pre-existing cardiac dysfunction (LVEF < 50) is defined as a history of documented congestive heart failure, coronary heart disease with previous Q-wave myocardial infarction, angina pectoris requiring medication, uncontrolled hypertension, clinically significant valvular disease, and unstable arrhythmias	n. a.	n. a.		Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Antikörpertherapie (Fortsetzung)

<b>Leitlinie</b>	<b>Empfehlung ((neo-)adjuvanten Antikörpertherapie)</b>	<b>LoE1</b>	<b>GoR1</b>	<b>Literatur</b>
NBCC TR	Patients who develop asymptomatic cardiac dysfunction during the course of treatment warrant more frequent monitoring, and review by a cardiologist should be considered.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
<p>1: Für Erläuterungen der Level of Evidence (LoE) und Grade of Recommendation (GoR) siehe Anhang D.  HER = Human Epidermal Growth Factor Receptor (humaner epithelialer Wachstumsfaktorrezeptor); LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); MUGA = Multiple –Gated Acquisition Scan (nicht invasives nuklearmedizinisches Verfahren zur Beurteilung der Herzmuskelleistung).</p>				

Tabelle 21: Empfehlungen zur adjuvanten Therapie mit Bisphosphonaten

Leitlinie	Empfehlung (adjuvante Therapie mit Bisphosphonaten)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
Indikationsstellung zur adjuvanten Bisphosphonattherapie					
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tumor-therapy-induced osteopenia</li> </ul>	1b	B	++	[902-910]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prevention of bone metastasis               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ primary breast cancer (study participation recommended)</li> <li>○ advanced breast cancer</li> </ul> </li> </ul>	1b	B	+	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prevention of bone loss in patients with increased risk of osteoporosis</li> </ul>	2b	C	+/-	
SCCPG FU	[Follow up] Osteoporosis treatment should include a bisphosphonate.	n. a.	n. a.		[904,911-926]
Prävention der Nekrose des Kieferknochens bei der Bisphosphonattherapie					
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ During bisphosphonate treatment, avoid any elective dental procedures, which involve jaw bone manipulations</li> </ul>	4	C	+	[927]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Optimize dental status before start of bisphosphonate treatment, if feasible</li> </ul>	4	C	+	

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Empfehlungen zur adjuvanten Therapie mit Bisphosphonaten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (adjuvante Therapie mit Bisphosphonaten)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inform patients about ONJ risk and educate about early symptom reporting</li> </ul>	4	C +	
<p>1: Für Erläuterungen der Level of Evidence (LoE) und Grade of Recommendation (GoR) siehe Anhang D.  ONJ = Osteonecrosis of the Jaw (Nekrose des Kieferknochens).</p>				

Tabelle 22: Empfehlungen zur komplementärmedizinischen systemischen Therapie

<b>Leitlinie</b>	<b>Empfehlung (komplementärmedizinische systemische Therapie)</b>	<b>LoE<sup>1</sup></b>	<b>GoR<sup>1</sup></b>		<b>Literatur</b>
AGO	Orthomolecular substances (selen, zinc..)	5	D	-	[928]
AGO	High-dose vitamins	3b	D	-	[928,929]
AGO	Proteolytic enzymes (Papain, Trypsin, Chymotrypsin)	5	D	-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Soy (Phytoestrogenes)	5	D	-	[930]
AGO	Mistletoe	4	D	-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Thymus splenic peptide	5	D	-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Oxygen- and ozone therapy	5	D	-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
1: Für Erläuterungen der Level of Evidence (LoE) und Grade of Recommendation (GoR) siehe Anhang D.					



Tabelle 23: Empfehlungen zu Sonderformen: Ductale Carcinoma in Situ (DCIS)

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen: Ductales Carcinoma in Situ)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
DMP Brustkrebs	<p>DCIS beschreibt eine heterogene Gruppe nicht invasiver, intraduktaler, karzinomatöser Gewebsveränderungen unterschiedlicher histologischer Typen mit variierendem malignen Potenzial und daraus resultierender Heterogenität hinsichtlich Prognose, Rezidivhäufigkeit und Progression der Erkrankung.</p> <p>Die Standardbehandlung des DCIS ist die operative Entfernung aller suspekten Herde mit histologischer Bestätigung der vollständigen Resektion. Über die Radikalität des operativen Vorgehens ist – in Abhängigkeit von der Risikokonstellation – mit der aufgeklärten Patientin zu entscheiden.</p> <p>Bei brusterhaltender Therapie des DCIS ist die Notwendigkeit einer Strahlentherapie zu überprüfen. Die Vielfalt der klinischen und morphologischen Befunde (u. a. Tumorausdehnung, Tumorgrading und Sicherheitsabstand) des DCIS muss bei der Planung der Strahlentherapie berücksichtigt werden (aus Abschnitt 1.4.5.1 „Ductales Carcinoma in situ (DCIS)“).</p>				
Diagnostik bei DCIS					
AGO	Pretherapeutic assessment in suspicious lesions (BIRADS 4)				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mammography</li> </ul>	1b	A	++	[931]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stereotactic core needle / vacuum biopsy</li> </ul>	2b	B	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Specimen radiography</li> </ul> </li> </ul>	2b	B	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MRT</li> </ul>	3a	C	+/-	[931]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FNA / ductal lavage</li> </ul>	5	D	-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Interdisciplinary board presentation</li> </ul>	5	D	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Empfehlungen zu Sonderformen: Ductales Carcinoma in Situ (DCIS) (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen: Ductales Carcinoma in Situ)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
FMS	La mammographie est l'examen de choix pour diagnostiquer un carcinome canalaire in situ.	n. a.	n. a.	[932,933]
FMS	Une suspicion de carcinome canalaire in situ impose de pratiquer une biopsie stéréotaxique ou chirurgicale.	n. a.	n. a.	[934-936]
FMS	Le spécimen prélevé doit être radiographé et comparé à la mammographie de repérage.	n. a.	n. a.	[935,937,938]
FMS	Une réexcision du site de biopsie s'impose lorsque les tranches de section sont positives.	n. a.	n. a.	[939]
FMS	Le spécimen biopsié ne doit pas faire l'objet d'un examen rapide.	n. a.	n. a.	[935]
ASCO TM	Ers and PgRs. In patients with DCIS who are candidates for hormonal therapy, data are insufficient to recommend routine measurement of ER and PgR for therapy recommendations.	n. a.	n. a.	[176,940-942]
Operative Therapie und histologische Aufarbeitung bei DCIS				
DEGRO	Der mikroskopisch gemessene Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand sollte 5 mm oder mehr für das intraduktale Karzinom (DCIS) betragen.	1a	A	[943,944]
AGO	Histology clear margins (pR0), close margins (<10mm) tolerable in direction of skin and muscle	2b	C	++ Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Empfehlungen zu Sonderformen: Ductale Carcinoma in Situ (DCIS) (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen: Ductales Carcinoma in Situ)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>		Literatur
AGO	Re-excision required for close margin (< 10mm in paraffin section)	2b	C	+/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
CCO DCIS	Women with DCIS of the breast who are candidates for breast-conserving surgery should be offered the choice of breast-conserving surgery or total mastectomy.	Two meta-analysis, consisting mainly of non-randomized trials	n. a.		[945-948]
CCO DCIS	Mastectomy with the option for reconstruction remains an acceptable choice for women preferring to maximize local control.	Two meta-analysis, consisting mainly of non-randomized trials	n. a.		[945-948]
SIGN	Women with ductal carcinoma in situ who are candidates for breast surgery should be offered the choice of lumpectomy or mastectomy.	2+, 2++	B		[946,947]
AGO	Mastectomy (large lesion; no clear margins after re-excision)	2a	B	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	ALND (incidence of axilla spread only 2 %)	2b	B	--	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	SNE (≥ 5cm DCIS)	3b	B	+	[505,949]
AGO	DCIS with microinvasion – treatment similar to invasive breast cancer	3b	B	+	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
FMS	Le traitement chirurgical consiste soit en une tumorectomie, soit en une mastectomie.	3	n. a.		[938,950-953]

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Empfehlungen zu Sonderformen: Ductale Carcinoma in Situ (DCIS) (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen: Ductales Carcinoma in Situ)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
FMS	La tumorectomie doit passer au large de la lésion, se faire en un seul bloc et être orientée.	n. a.	n. a.	[935,936,954-956]
FMS	Le curarage axillaire n'est pas indiqué. On peut rechercher le ganglion sentinelle, si le carcinome canalaire in situ impose une mastectomie ou risque d'être accompagné d'une tumeur invasive.	3, 4	n. a.	[505,935,936,939,957-961]
FMS	La mastectomie controlatérale n'est pas indiquée.	n. a.	n. a.	[962,963]
FMS	La mastectomie sous-cutanée ne devrait pas être proposée en dehors d'études contrôlées.	4	n. a.	[951,964-966]
FMS	Le diagnostic de carcinome canalaire in situ impose un traitement chirurgical.	3	n. a.	[967]
AGO	Histological work-up – DCIS (AGO recommandation according to GPC)			[131-135]
	▪ Total metric extent (plus pT stage)	n. a.	n. a.	++
	▪ Width of tumour-free margin (3 dimensions)	n. a.	n. a.	++
	▪ Grading	n. a.	n. a.	++
	▪ Hormone receptors	n. a.	n. a.	++
	▪ Histologic type	n. a.	n. a.	+/-
	▪ HER2	n. a.	n. a.	-

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Empfehlungen zu Sonderformen: Ductale Carcinoma in Situ (DCIS) (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen: Ductales Carcinoma in Situ)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Proliferation</li> <li>▪ Intraductal component (Quantification)</li> <li>▪ Angioinvasion (only when obvious, limited reproducibility)</li> </ul>	n. a.	n. a.	-
		n. a.	n. a.	n. a.
		n. a.	n. a.	n. a.
Radiotherapie bei DCIS				
SIGN	Women who have undergone breast conserving surgery should be offered postoperative breast irradiation.	1++, 1+, 4	A	[940,968-970]
AGO	Radiotherapy after: breast conserving surgery Side effects and disadvantages from radiotherapy must be balanced to risk reduction !!!	1b	B	++ [968,969,971]
CCO DCIS	Women with DCIS who have undergone breast-conserving surgery should be offered adjuvant breast irradiation.	The body of evidence in this review is primarily comprised of randomized controlled trial data.	n. a.	[593,940,968,969,971-974]
CCO DCIS	Randomized trials of post-lumpectomy radiation versus observation in patients at relatively low risk of recurrence following surgery alone are ongoing. Until the results of those studies are available, these patients should be referred to a radiation oncologist for a thorough discussion of what is currently known about the potential benefits and toxicities of post-lumpectomy radiation in their particular situation.	The body of evidence in this review is primarily comprised of randomized controlled trial data.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Empfehlungen zu Sonderformen: Ductale Carcinoma in Situ (DCIS) (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen: Ductales Carcinoma in Situ)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
DEGRO	Nach brusterhaltender Operation wegen eines DCIS kann die Nachbestrahlung der Brust die Rate an invasiven und nicht-invasiven Rezidiven senken. Eine Nachbestrahlung ist im Allgemeinen indiziert, hat aber bei geringem Risiko nur einen minimalen Effekt.	1b	A	[940,975]
FMS	La radiothérapie est recommandée après une tumorectomie.	1, 3	n. a.	[950,968,969,971,972,976-981]
AGO	Radiotherapy: after mastectomy Side effects and disadvantages from radiotherapy must be balanced to risk reduction!!!	2b	B --	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Radiotherapy may be omitted in case of <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Small tumor size (&lt; 2 cm)</li> <li>▪ ≥ 10mm free margin (R0 random)</li> <li>▪ Nuclear grade low / intermediate or VNPI &lt; / = 4</li> </ul>	2b	B +/-	[982]
DEGRO	Auf eine Radiotherapie nach brusterhaltender Therapie eines DCIS darf nicht verzichtet werden.	n. a.	n. a.	[983]
<b>Endokrine Therapie bei DCIS</b>				
FMS	Le tamoxifène peut être recommandé en cas de chirurgie conservatrice.	1	n. a.	[940,984]

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Empfehlungen zu Sonderformen: Ductale Carcinoma in Situ (DCIS) (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen: Ductales Carcinoma in Situ)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
CCO DCIS	While there is some evidence to suggest that tamoxifen is effective in the reduction of ipsilateral recurrence and contralateral incidence in women with DCIS, the absolute benefit is small and the evidence is conflicting. Women should be informed of the option of five years of tamoxifen therapy and of the potential toxicities and benefits associated with tamoxifen.	The body of evidence in this review is primarily comprised of randomized controlled trial data.	n. a.	[940,942,984]	
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tamoxifen (study participation recommended) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ER / PR positive DCIS (study participation recommended)</li> <li>○ AI if postmenopausal and contraindication to tamoxifen (study participation recommended)</li> </ul> </li> <li>▪ Other endocrine options (study participation recommended)</li> </ul>	1a 1b 5 5	A B D D	+ + +/- -	[984] [942] Keine Literaturverknüpfung identifizierbar Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
DEGRO	Die zusätzliche Gabe von Tamoxifen kann bei positivem Hormonrezeptorstatus die Rezidivrate weiter senken.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar	
SIGN	The benefits and harms of hormonal therapy should be discussed with women with ductal carcinoma in situ and treatment decisions made based on individual circumstances	1+, 4	✓	[940,984,985]	
Prognostische Faktoren für das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs bei DCIS					
AGO	DCIS – Prognostic factors for the incidence of local- / locoregional recurrence:			[969]	

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Empfehlungen zu Sonderformen: Ductale Carcinoma in Situ (DCIS) (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen: Ductales Carcinoma in Situ)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
	▪ Resection margin	2b	C	++	
	▪ Residual tumorassociated microcalcification	2b	C	++	
	▪ Radiotherapy (yes / no)	1b	B	++	
	▪ Age	2b	C	+	
	▪ Size	2b	C	+	
	▪ Grading	2b	C	+	
	▪ Comedo necrosis	2b	C	+	
	▪ Architecture	2b	C	+	
	▪ Method of diagnosis	2b	C	+/-	
	▪ (mod.) Van Nuys Prognostic Index	2b	C	+/-	
Lokalrezidiv nach DCIS					
AGO	▪ Simple mastectomy	3a	C	++	[986]
	▪ Secondary tumorectomy (leads to recurrence rates about 30 %)	5	D	+/-	[984]

(Fortsetzung)



Tabelle 23: Empfehlungen zu Sonderformen: Ductale Carcinoma in Situ (DCIS) (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen: Ductales Carcinoma in Situ)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	o plus radiotherapy (in case of no previous radiotherapy)	3	C ++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
<p>1: Für Erläuterungen der Level of Evidence (LoE) und Grade of Recommendation (GoR) siehe Anhang D.</p> <p>AGO = Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie; ALND = Axillary Lymph Node Dissection (axilläre Lymphonodektomie); BIRADS = Breast Imaging Reporting and Data Systems; DCIS = Ductal Carcinoma in Situ (duktales In-situ-Karzinom); ER = Estrogen receptor (Östrogenrezeptor); FNA = Fine needle aspiration (Feinnadelpunktion); HER = Human Epidermal Growth Factor Receptor (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor); MRT= Magnetic resonance tomographie (Magnetresonanztomographie); PgR / PR = Progesterone receptor (Progesteronrezeptor); pR = pathologic Residual tumor (pathologisch gesicherter Residualtumor; pT= pathologic Tumor stage (pathologisch gesichertes Tumorstadium); SNE = Sentinel Node Excision; VNPI = Van Nuys Prognostic Index (van Nuys Prognoseindex).</p>				

Tabelle 24: Empfehlungen zu Sonderformen: lokal fortgeschrittener Brustkrebs

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen – lokal fortgeschrittener Brustkrebs)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
DMP Brustkrebs	Essenzielle Bestandteile der Therapie des inflammatorischen und / oder primär inoperablen Brustkrebses sind die systemische Therapie, Sekundäroperation und die Strahlentherapie. Die therapeutische Sequenz wird durch die individuellen Gegebenheiten festgelegt (aus Abschnitt 1.4.5.2 „Lokal fortgeschrittener Brustkrebs“).				
DEGRO	Lokal fortgeschrittene Tumoren sollen bei Inoperabilität mit Systemtherapie in Kombination mit einer Radiotherapie behandelt werden.	1b	B	[590,987]	
AGO	Primary systemic chemotherapy Clinical benefit: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Improved operability in primary inoperable tumors</li> </ul>	1b	A	++	[848,988]
DEGRO	Bereits prätherapeutisch sollte bei lokal fortgeschrittenem oder symptomatischem Karzinom ein Staging erfolgen mit folgenden Einzeluntersuchungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Röntgen-Thorax-Untersuchung</li> <li>▪ Leberonographie</li> <li>▪ Skelettszintigraphie</li> </ul>	2b	B	[123,124]	
DEGRO	Eine primäre (präoperative, neoadjuvante) systemische Therapie ist bei inflammatorischem Mammakarzinom im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts erforderlich.	4	B	[989-991]	
1: Für Erläuterungen der Level of Evidence (LoE) und Grade of Recommendation (GoR) siehe Anhang D.					

Tabelle 25: Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs und Multimorbidität

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen – Brustkrebs und Multimorbidität)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
DMP Brustkrebs	Bei Patientinnen, die wegen Multimorbidität inoperabel sind, kann mit dem Ziel der lokalen Tumorkontrolle bei Erhaltung der bestmöglichen Lebensqualität auch eine alleinige endokrine Therapie erwogen werden (aus Abschnitt 1.4.5.3 „Brustkrebs und Multimorbidität“).			
AGO	Reduced standard treatment (frail patients with life expectancy < 5 yrs, substantial comorbidities)	5	D +	[992-995]
FNCLCC	Au cas par cas, on peut discuter une abstention de tout traitement axillaire pour des patientes chez lesquelles l'âge et la comorbidité font craindre un retentissement majeur du CA sur la qualité de vie et chez lesquelles la connaissance du statut ganglionnaire ne modifiera pas le traitement postopératoire.	n. a.	B	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
1: Für Erläuterungen der Level of Evidence (LoE) und Grade of Recommendation (GoR) siehe Anhang D.				

Tabelle 26: Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs und Schwangerschaft

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen – Brustkrebs und Schwangerschaft)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
Diagnostik				
BCP	Physical examination All women who are pregnant should have a clinical breast examination as part of the first pregnancy physical examination. For women 35 years of age or older and considering becoming pregnant by natural or assisted means, obstetrician / gynecologists should follow their country's guidelines regarding the age at which to perform baseline and routine screening mammography.	... the data reviewed for the establishment of these guidelines was generated primarily from case reports, case-control studies, and historical cohort studies, although there is one prospective cohort of pregnant patients from which data were collected. The level of evidence is therefore not higher than 3...		Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
BCP	Imaging of the breast and nodal basins during pregnancy ... a clinically suspicious or persistent breast and / or axillary mass should be imaged and biopsied, especially if imaging fails to confirm a benign etiology for the mass.	... the data reviewed for the establishment of these guidelines was generated primarily from case reports, case-control studies, and historical cohort studies, although there is one prospective cohort of pregnant patients from which data were collected. The level of evidence is therefore not higher than 3...		[996-998]
BCP	Because lack of data ... we do not recommend magnetic resonance imaging (MRI) in the diagnosis of breast carcinoma in pregnancy.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs und Schwangerschaft (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen – Brustkrebs und Schwangerschaft)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
BCP	Pathologic diagnosis of breast carcinoma during pregnancy Although fine-needle aspiration (FNA) can be used to diagnose a breast mass in a pregnant patient, a core or excisional biopsy is required for a definitive diagnosis of invasive cancer.			[999-1002]	
BCP	... a second opinion slide review at a cancer center is recommended.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar	
BCP	Staging evaluation of breast carcinoma during pregnancy Depending on the clinical stage at presentation, a complete staging evaluation should be performed including a chest X-ray with abdominal shielding, an ultrasound of the liver (MRI if necessary), and a screening noncontrast MRI of the thoracic and lumbar spine to exclude bone metastases.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar	
	Computed tomography (CT) scans and bone scane are not recommended during pregnancy because of concerns with regard to the amount of radiation exposure to the developing fetus with these techniques.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar	
AGO	▪ Breast imaging & biopsy like in non-pregnant	4	C	++	[42,1003-1006]
AGO	▪ Staging: ultrasound, chest X-ray if indicated	5	D	+/-	[42,1003-1007]

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs und Schwangerschaft (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen – Brustkrebs und Schwangerschaft)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
Operative Therapie				
AGO	▪ Surgery like in non-pregnant patients	4	C	+++ [42,1003-1008]
BCP	Breast surgery can be safely performed during all trimesters of pregnancy with minimal risk to the developing fetus.	... the data reviewed for the establishment of these guidelines was generated primarily from case reports, case-control studies, and historical cohort studies, although there is one prospective cohort of pregnant patients from which data were collected. The level of evidence is therefore not higher than 3 ...		[1009-1011]
BCP	The surgeon and the patient may choose to wait until the 12th week of gestation.	... the data reviewed for the establishment of these guidelines was generated primarily from case reports, case-control studies, and historical cohort studies, although there is one prospective cohort of pregnant patients from which data were collected. The level of evidence is therefore not higher than 3 ...		[1012]
BCP	During surgery, monitoring of the fetus should take place depending on gestational age.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs und Schwangerschaft (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen – Brustkrebs und Schwangerschaft)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
BCP	Breast-conserving surgery with axillary lymph node dissection may be possible, especially for women who are diagnosed in the third trimester or for women whose more advanced stage at presentation warrants the use of neoadjuvant chemotherapy before surgery such that surgery would be performed later in the pregnancy or even postpartum.	...	...	[136,1013]	
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sentinel node excision</li> </ul>	4	C	+/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
BCP	... the clinically node-negative BCP patient and her breast surgeon should discuss the potential efficacy and safety of a sentinel lymph node biopsy before proceeding with it.	5	n. a.		[520,1014-1016]
Strahlentherapie					
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Radiation therapy during pregnancy</li> </ul>	4	C	-	[42,1005-1007,1017]
BCP	External beam radiation necessary for the completion of breast conservation or postmastectomy radiation is contraindicated during pregnancy because of the risks associated with fetal exposure to radiation.	...	...	[998,1018,1019]	

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs und Schwangerschaft (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen – Brustkrebs und Schwangerschaft)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
BCP	... in the BCP patient radiation should be postponed until after delivery...	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar	
Chemotherapie					
BCP	... it appears that anthracycline-based chemotherapy (FAC) in the second and third trimesters can be given with minimal risk to the developing fetus.	2b	n. a.	[1011,1020-1024]	
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ (Neo)adjuvant chemotherapy only after first trimester</li> <li>○ AC, FAC, (FEC)</li> <li>○ MTX (e.g. CMF)</li> <li>○ Taxanes</li> </ul>	n. a. 3b 4 4	n. a. C D D	++ ++ -- -	[42,1005-1007,1025,1026]
BCP	... chemotherapy should not be given after the 35th week of gestation, if possible, in order to minimize the risk of neutropenia at the time of delivery.	n. a.	n. a.	[1027]	
BCP	It is recommended to use the same dosages for the anthracycline-based chemotherapy in the treatment of BCP patients as in nonpregnant patients.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar	
Endokrine Therapie					
BCP	Hormone treatment, if indicated, should be started after delivery and after completion of chemotherapy.	n. a.	n. a.	[1028]	

(Fortsetzung)



Tabelle 26: Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs und Schwangerschaft (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen – Brustkrebs und Schwangerschaft)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
BCP	... tamoxifen is not recommended during pregnancy.	4	n. a.	[1029-1033]
AGO	▪ Endocrine treatment	4	D --	[42,1005-1007]
Antikörpertherapie				
AGO	▪ Trastuzumab	4	D -	[1034,1035]
Begleitmedikation				
BCP	Supportive treatment for anthracycline-based chemotherapy can be given according to the general recommendations, including use of a 5HT3-serotonin antagonist and steroids.	3b	n. a.	[1036-1040]
BCP	... in the first trimester corticosteroids should be omitted.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
BCP	Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and erythropoetin have been used safely in pregnant patients and their use should follow current guidelines for growth factor support during chemotherapy.	... the data reviewed for the establishment of these guidelines was generated primarily from case reports, case-control studies, and historical cohort studies, although there is one prospective cohort of pregnant patients from which data were collected. The level of evidence is therefore not higher than 3 ...		[1041,1042]

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs und Schwangerschaft (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen – Brustkrebs und Schwangerschaft)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
Aspekte der interdisziplinären Versorgung				
BCP	Genetic counseling Genetic counseling is recommended for all women who have BCP.			[1043,1044]
		... the data reviewed for the establishment of these guidelines was generated primarily from case reports, case-control studies, and historical cohort studies, although there is one prospective cohort of pregnant patients from which data were collected. The level of evidence is therefore not higher than 3 ...		
BCP	Psychological counseling Ongoing psychological support during treatment and delivery should be available for the patient and her family.			[1045,1046]
		... the data reviewed for the establishment of these guidelines was generated primarily from case reports, case-control studies, and historical cohort studies, although there is one prospective cohort of pregnant patients from which data were collected. The level of evidence is therefore not higher than 3 ...		
Überwachung der Schwangerschaft				
BCP	... the mother and fetus can be monitored with standard prenatal care.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
BCP	Before starting chemotherapy an ultrasound of the fetus should be performed to ensure that the fetus appears normal and that the gestational age and date of delivery have been estimated.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs und Schwangerschaft (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen – Brustkrebs und Schwangerschaft)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
BCP	Evaluation of fetal growth should be performed before every cycle of chemotherapy.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar	
BCP	The maternal / fetal healthcare team may recommend amniocentesis after the initial assessment of the BCP patient if the fetus is thought to be at higher than average risk for karyotype abnormalities or if there are abnormalities detected by ultrasound that warrant further investigation .	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar	
BCP	In case of abnormalities such as growth retardation, oligohydramnios, or severe anemia of the mother, Doppler ultrasound of the cord vessels should be performed. In the case of abnormal findings, more stringent monitoring of the fetus or even preterm delivery might be necessary.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar	
BCP	Pregnancy-related complications such as pre-eclampsia and preterm labor should be treated based on standard national recommendations.	... the data reviewed for the establishment of these guidelines was generated primarily from case reports, case-control studies, and historical cohort studies, although there is one prospective cohort of pregnant patients from which data were collected. The level of evidence is therefore not higher than 3 ...		[1047,1048]	
Perinatales Management					
AGO	Delivery should be postponed until sufficient fetal maturation since termination of pregnancy does not improve maternal outcome	4	C	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs und Schwangerschaft (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen – Brustkrebs und Schwangerschaft)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
BCP	In the BCP patient, labor can be induced or cesarean section performed when the maturation of the fetus is sufficient.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
BCP	Timing of delivery can be optimized in relation to the treatment of the mother's breast carcinoma.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
BCP	If chemotherapy is planned to continue after delivery, vaginal delivery may be less likely to delay the initiation of that chemotherapy because of the lower morbidity compared with a cesarean section. ... the patient's personal preferences and previous obstetric history need to be considered in this decision.	... the data reviewed for the establishment of these guidelines was generated primarily from case reports, case-control studies, and historical cohort studies, although there is one prospective cohort of pregnant patients from which data were collected. The level of evidence is therefore not higher than 3 ...		[1049]
BCP	Delivery should take place in a hospital with neonatal support should neonatal complications arise.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
BCP	Although placental metastases in breast carcinoma are rare, the placenta should be histopathologically examined for metastases.	... the data reviewed for the establishment of these guidelines was generated primarily from case reports, case-control studies, and historical cohort studies, although there is one prospective cohort of pregnant patients from which data were collected. The level of evidence is therefore not higher than 3 ...		[1050,1051]

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs und Schwangerschaft (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen – Brustkrebs und Schwangerschaft)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
BCP	It is recommended that delivery occur approximately 3 weeks after the last dose of anthracycline-based chemotherapy so as to minimize the risk of maternal and fetal neutropenia and subsequent infection.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
BCP	The platelet count should be sufficient to prevent bleeding complications.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
BCP	The first dose of chemotherapy should be given after adequate time to recover from delivery and to minimize the risk of infection.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
BCP	If treatment is to continue postpartum, breast-feeding during chemotherapy and hormonal therapy is contraindicated, as most of the agents used can be excreted in breast milk.	... the data reviewed for the establishment of these guidelines was generated primarily from case reports, case-control studies, and historical cohort studies, although there is one prospective cohort of pregnant patients from which data were collected. The level of evidence is therefore not higher than 3 ...		[1052]

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs und Schwangerschaft (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen – Brustkrebs und Schwangerschaft)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
Langfristige Auswirkungen für das Kind				
BCP	Women and their families should be cautioned that the data regarding long-term complications for the child have not been well defined.	...	... the data reviewed for the establishment of these guidelines was generated primarily from case reports, case-control studies, and historical cohort studies, although there is one prospective cohort of pregnant patients from which data were collected. The level of evidence is therefore not higher than 3 ...	[1011,1053,1054]
<p>1: Für Erläuterungen der Level of Evidence (LoE) und Grade of Recommendation (GoR) siehe Anhang D.</p> <p>A = Anthracycline (Anthrazyklin); C = Cyclophosphamid; CMF = Cyclophosphamid / Methotrexat / 5-Fluorouracil; CT = Computed tomography (Computertomographie); E = Epirubicin; F = 5-Fluorouracil; FNA = Fine-needle aspiration (Feinnadel-Aspiration; zytologische Untersuchung); G-CSF = Granulocyte Colony-Stimulating factor (Granulozyten-Kolonien stimulierender Faktor); MRI = Magnet resonance imaging (Magnetresonanztomographie); MTX = Methotrexate (Methotrexat).</p>				

Tabelle 27: Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs bei jungen Patientinnen

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen – Brustkrebs bei jungen Patientinnen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
Allgemeine Empfehlungen				
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Age &lt; 35 years: high risk</li> </ul>	2a	B	[1055-1057]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Benefit from chemotherapy</li> </ul>	1b	A	++ [1058]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Benefit from endocrine therapy</li> </ul>	1b	A	++ Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Benefit from temporary amenorrhoea after adjuvant chemotherapy (chemotherapy induced or GnRHa-related), study participation recommended</li> </ul>	2b	B	+/- Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Surgery like <math>\geq 35y</math> (in particular BCT)</li> </ul>	2b	B	+ [1059]
<p>1 : Für Erläuterungen der Level of Evidence (LoE) und Grade of Recommendation (GoR) siehe Anhang D.  BCT = Breast Conserving Therapy (brusterhaltende Therapie).</p>				

Tabelle 28: Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs bei älteren Patientinnen

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen – Brustkrebs bei älteren Patientinnen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
Allgemeine Empfehlungen – Standards und Therapiemodifikationen					
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ According to standard (if life expectancy &gt; 5y, good health, and acceptable comorbidities)</li> </ul>	5	D	++	[992-995]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Endocrine treatment (endocrine resp.)</li> </ul>	1a	A	++	[992-995,1060-1063]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chemotherapy, study participation recommended</li> </ul>	1a	A	+	[1064-1068]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BET</li> </ul>	2b	B	++	[1060-1063]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sentinel node excision (SNE)</li> </ul>	2b	B	+	[1060-1063]
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reduced standard treatment (frail patients with life expectancy &lt; 5 yrs, substantial comorbidities) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ No axillary clearing (≥ 60 y, clinical N0, Rec. pos)</li> <li>○ No radiotherapy (≥ 70 y, pT1, pN0, Rec pos)</li> <li>○ Hypofractionated radiotherapy</li> </ul> </li> </ul>	5	D	++	
		2b	B	+	[1069]
		2b	B	+	[1070-1074]
		2b	B	+	

(Fortsetzung)



Tabelle 28: Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs bei älteren Patientinnen (Fortsetzung)

<b>Leitlinie</b>	<b>Empfehlung (Sonderformen – Brustkrebs bei älteren Patientinnen)</b>	<b>LoE<sup>1</sup></b>	<b>GoR<sup>1</sup></b>	<b>Literatur</b>
FNCLCC	<p>Les sous-groupes de patientes qui pourraient éventuellement bénéficier d'une irradiation axillaire sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les patientes pour lesquelles l'âge et la comorbidité font craindre un retentissement majeur du CA sur la qualité de vie et chez lesquelles la connaissance du statut ganglionnaire ne modifiera pas le traitement postopératoire.</li> </ul>	n. a.	B	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
<p>1: Für Erläuterungen der Level of Evidence (LoE) und Grade of Recommendation (GoR) siehe Anhang D.            BCT = Breast Conserving Therapy (brusterhaltende Therapie); BET = Brusterhaltende Therapie ; GnRH = Gonadotropin Releasing Hormone (Gonadotropin freisetzendes Hormon); SNE = Sentinel node excision (Wächterlymphknotenentfernung); pN = pathologic Nodal status (pathologisch gesicherter Nodalstatus); pT = pathologic Tumor stage (pathologisch gesichertes Tumorstadium).</p>				

Tabelle 29: Empfehlungen zur Nachsorge

Leitlinie	Empfehlung (Nachsorge)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
DMP Brustkrebs	<p>Nach Abschluss der Primärbehandlung, spätestens sechs Monate nach histologischer Sicherung der Diagnose, soll die Nachsorge beginnen. Die Nachsorge soll vorzugsweise die physische und psychische Gesundung sowie die psychosoziale Rehabilitation unterstützen und ist nicht nur als Verlaufskontrolle oder Nachbeobachtung der Erkrankung zu verstehen.</p> <p>Ein weiteres Ziel der Nachsorge sind das frühzeitige Erkennen eines lokoregionären Rezidivs bzw. eines kontralateralen Tumors und das Erkennen von Folgeerscheinungen der Primärtherapie.</p> <p>Die Nachsorge umfasst mindestens Anamnese, körperliche Untersuchung (einschließlich klinischer Tastuntersuchung der Thoraxwand und sämtlicher Lymphabflusswege) und Aufklärung / Information. Sie ist symptom- und risikoorientiert zu konzipieren und den individuellen Bedürfnissen der Frauen anzupassen.</p> <p>Die Nachsorgeuntersuchungen erfolgen in der Regel halbjährlich. Abhängig von den Erfordernissen der Situation und der psychosozialen Betreuung hat die Patientin jederzeit die Möglichkeit, sich in ärztliche Behandlung zu begeben.</p> <p>Es sollte in der Regel einmal jährlich eine Mammographie erfolgen (nach brusterhaltender Therapie beidseits, nach Mastektomie auf der kontralateralen Seite), in bestimmten Fällen können häufigere Kontrollen notwendig werden (aus Abschnitt 1.5 „Nachsorge“).</p>			
Ziele der Nachsorge				
AGO	<p>Early detection of potentially curable events:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ In-breast recurrence</li> <li>▪ Loco-regional recurrence after mastectomy</li> <li>▪ Contralateral cancer</li> <li>▪ Unrelated site malignancies (colon Ca, endometrial Ca)</li> </ul> <p>Psycho-social aspects of support and counseling:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Second opinion on primary therapy</li> </ul>	<p>1a</p> <p>1a</p> <p>1a</p> <p>2a</p> <p>2b</p>	<p>B</p> <p>B</p> <p>B</p> <p>C</p> <p>B</p>	<p>++</p> <p>++</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>++</p>
				[357,358,1075-1107]

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Empfehlungen zur Nachsorge (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Nachsorge)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Treatment of therapy-related side-effects</li> <li>▪ General counseling (genetics, HRT etc.)</li> </ul>	2c	B	++
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reduction of morbidity</li> <li>▪ Extension of survival</li> <li>▪ Quality assurance</li> <li>▪ Re-evalutaion of current adjuvant therapy</li> <li>▪ Improvement of prognosis by participation of current clinical trials</li> </ul>	3b	C	+
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Extension of survival</li> <li>▪ Quality assurance</li> <li>▪ Re-evalutaion of current adjuvant therapy</li> <li>▪ Improvement of prognosis by participation of current clinical trials</li> </ul>	3b	C	+ / -
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Quality assurance</li> <li>▪ Re-evalutaion of current adjuvant therapy</li> <li>▪ Improvement of prognosis by participation of current clinical trials</li> </ul>	3b	B	+
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Re-evalutaion of current adjuvant therapy</li> <li>▪ Improvement of prognosis by participation of current clinical trials</li> </ul>	5	D	++
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Improvement of prognosis by participation of current clinical trials</li> </ul>	2c	B	++
SCCPG FU	Participation in clinical trials should be encouraged and facilitated.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
Allgemeine Aspekte der Nachsorge				
DEGRO	Die Nachsorge zum Mammakarzinom beginnt mit der abgeschlossenen Primärbehandlung. Sie besteht aus Anamnese und körperlicher Untersuchung.	1c	A	[1095]
AGO	Increasing likelihood of cure:			[357]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ By supportive interventions of specialists</li> </ul>	2b	B	+ / -

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Empfehlungen zur Nachsorge (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Nachsorge)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ By trusted third party</li> </ul>	2c	C	+ / -
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Routine follow-up in hospitals vs. General practice</li> </ul>	1c	D	+ / -
DEGRO	Bei Bedarf ist die Nachsorge symptomorientiert zu konzipieren.	GCP	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
Zeitlicher Ablauf				
DEGRO	Die Nachsorgeuntersuchungen sollten in den ersten 3 Jahren nach der Primäroperation vierteljährlich, im 4. und 5. Jahr halbjährlich, ab dem 6. Jahr jährlich erfolgen und Vorsorgeuntersuchungen (Früherkennung) mit einschließen.	2a	B	[1108-1110]
SCCPG FU	The frequency of visits should be adjusted according to individual patient's needs.	II	n. a.	[1111-1114]
SCCPG FU	Patients should be encouraged to report new, persistent symptoms promptly, without waiting for the next scheduled appointment.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Empfehlungen zur Nachsorge (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Nachsorge)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
AGO	<p>Recommendations for asymptomatic pts.:</p> <p>Self examination:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ monthly</li> </ul> <p>History, physical examination, □amoxifen□g:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ every 3 months for yr 1-3 after primary therapy,</li> <li>▪ every 6 months yr 4-5 after primary therapy</li> <li>▪ every 12 months &gt; yr 6 after primary therapy (screening)</li> </ul> <p>Mammography and BCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ every 6-12 months yr 1-3 after primary therapy,</li> <li>▪ every 12 months &gt; yr 3 after primary therapy</li> <li>▪ MRM every 12 months after primary therapy</li> </ul>	n. a.	n. a.	n. a.	[321]
Empfohlene Nachsorgeuntersuchungen					
SCCPG FU	All visits should include a medical history. For women who are taking □amoxifen, it is important to ask about vaginal bleeding. Physical examination should include breasts, regional lymph nodes, chest wall, lungs and abdomen. The arms should be examined for lymphedema. Annual visits should include mammographic examination.	I	n. a.		[1104,1115-1121]
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ History (specific symptoms)</li> <li>▪ Physical examination</li> <li>▪ Mammography</li> </ul>	1a	A	++	[1115]

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Empfehlungen zur Nachsorge (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Nachsorge)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
AGO	Additional test: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ D&amp;C a / o hysteroscopy on postmenopausal uterine bleeding under tamoxifen</li> </ul>	1a	A ++	[1115]	
AGO	Early detection of potentially curable events Second malignancies: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Contralateral breast cancer:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rel. risk: 2,5-5</li> <li>○ Incidence: 0,5-1,0 % / year</li> </ul> </li> <li>▪ Physical examination mammography &amp; US</li> <li>▪ Breast self-examination</li> </ul>	1a    n. a.	A    n. a.	++    ++	[1103-1105]
DEGRO	Bei allen Patientinnen sind jährliche Mammographiekontrollen der kontralateralen Brust durchzuführen.	1a	A	[1122-1124]	
DEGRO	Labor- und apparative Diagnostik sind bei anamnestischem oder klinischem Verdacht auf Rezidiv und / oder Metastasen einzusetzen.	1a	B	[1108,1125]	
AGO	Early detection of potentially curable events Second malignancies: Local recurrence & in-breast recurrence: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Incidence 7-20 % (depending on time of F / U)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Physical examination, mammography &amp; US</li> </ul>	1a	B	++	[1106,1107,1126]

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Empfehlungen zur Nachsorge (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Nachsorge)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Breast self-examination</li> <li>▪ Magnetic resonance imaging (MRI)</li> </ul>	2a 3a	B B	++ +/-	
DEGRO	Bei symptomfreien Frauen nach abgeschlossener brusterhaltender Therapie ist die apparative Diagnostik (z. B. Mammographie, Sonographie, ggf. MRT) im Bereich der ipsilateralen Brust unverzichtbar.	2a	B		[1122-1124]
AGO	Additional test: Sonography of the breast	2a	B	++	[1115]
AGO	First 6 months after primary treatment Assessment of treatment related side effects: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Axillary seroma, radiogenic dermatitis, arm-shoulder morbidity...</li> <li>▪ Lymph edema, reduced mobility, menopausal symptoms, osteoporosis, pain...</li> </ul>	2c	C	++	[1084]
SIGN	Mammography should be used to detect recurrence in patients who have undergone previous treatment for breast cancer.	3	C		[1127]
AGO	Additional test: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Breast NMR (only if mammography indicative)</li> </ul>	3b	B	+	[1115]

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Empfehlungen zur Nachsorge (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Nachsorge)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
AGO	<p>Early detection of potentially curable events – second malignancies:</p> <p>Unrelated site carcinoma</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Colon RR 3,0; endometrium RR 1,6, ovary RR ca. 1,5</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pelvic examination and PAP smear</li> </ul>	3b	B	++	[1075]
AGO	<p>(First 6 months after primary treatment)</p> <p>Assessment of patients' concerns:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fear of recurrences, familial risk, pregnancy and contraception, sexuality, quality of life ...</li> <li>▪ Menopause, nutrition, physical exercise ...</li> </ul>	4	C	+	[1084]
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Breast self-examination</li> </ul>	5	D	+/-	[1115]
CCO DI	<p>Clinical / Diagnostic Problem: Follow-up</p> <p>Investigation: Mammogram</p> <p>Comment: Annual routine follow-up is recommended.</p>	n. a.	Indicated		[1128-1130]
SCCPG FU	<p>If a women wishes to carry out breast self-examination, it is reasonable to teach her the proper procedure.</p>	n. a.	n. a.		[1131]
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pelvic examination</li> </ul>	n. a.	n. a.	++	[1115]

(Fortsetzung)



Tabelle 29: Empfehlungen zur Nachsorge (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Nachsorge)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
SIGN	Patients and primary care teams should have procedures in place for prompt re-referral to a person with I for follow up and access to support services. They should be encouraged to report new, persistend symptoms promptly without waiting for the next scheduled appointment.	n. a.	✓	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar	
Nicht empfohlene Nachsorgeuntersuchungen					
SIGN	Routine diagnostic tests to screen for distant metastases in asymptomatic women should not be performed.	1+, 2+, 3	B	[1121,1127,1132]	
SCCPG FU	Routine laboratory and radiographic investigations should not be carried out for the purpose of detecting distant metastases.	I	n. a.	[1108,1114,1115,1132-1136]	
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Routine biochemistry incl. tumor markers</li> <li>▪ Ultrasound of the liver</li> <li>▪ Bone Scan</li> <li>▪ Chest X-Ray</li> <li>▪ CT of Chest, Abdomen and Pelvis</li> <li>▪ Detection of circulating tumor cells</li> <li>▪ PET</li> </ul>	1a	D	-	[1115]
		1a	D	-	[1115]
		1a	D	-	[1115]
		1a	D	-	[1115]
		1a	D	-	[1115]
		4	D	-	[1115]
		4	D	-	[1115]

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Empfehlungen zur Nachsorge (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Nachsorge)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
ASCO TM	CA 15-3 and CA 27.29 to detect recurrence after primary breast cancer therapy. Present data do not support the use of CA 15-3 and CA 27.29 for monitoring patients for recurrence after primary breast cancer therapy.	n. a.	n. a.	[1081,1137-1141]
AGO	Early detection of potentially curable events Second malignancies Unrelated site carcinoma: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ (Colon RR 3,0; endometrium RR 1,6, ovary RR ca. 1,5)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Routine endometrial ultrasound / biopsy</li> </ul>	3b	B -	[1075]
CCO DI	Clinical / Diagnostic Problem: Follow-up Investigation: MRI, CT, US Comment: Routine imaging tests should not be carried out to detect metastases.	n. a.	Not indicated	[1128-1130]
Spezielle Aspekte der Nachsorge – Ernährung / Gewicht nach Brustkrebs				
SCCPG FU	Weight management should be discussed with all breast cancer survivors.	I	n. a.	[1118,1142-1148]
AGO	Low fat diet (improves prognosis– DFS – espec. Postmenopausal, ER neg.; < / = 20 % fat calories, only with dietary counselling !)	1b	B +	[1149]

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Empfehlungen zur Nachsorge (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Nachsorge)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
AGO	Dietary extremes (are associated with less favourable outcomes)	1b	B	--	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Adherence to normal BMI (improves prognosis – DFS / OS)	2b	B	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Fruits and vegetables	3b	B	+/-	[1150,1151]
AGO	Whole grain	4	C	+/-	[1151]
AGO	Alcohol consumption (even minimal alcohol consumption increases BC risk after diagnosis and should be avoided)	4	C	-	[1152]
SCCPG FU	Overweight patients should be encouraged to participate in evidence-based weight-management programs.	n. a.	n. a.		[1142,1146-1148,1153-1156]
<b>Spezielle Aspekte der Nachsorge – psychosoziale Faktoren</b>					
SCCPG FU	Psychosocial support should be encouraged and facilitated.	n. a.	n. a.		[368-376]
AGO	Psycho-social support and counseling improvement of psychological situation:				
	▪ Through support groups	1b	A	+	[357]
	▪ Through specialized „breast care nurse“	2b	B	+/-	[358]

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Empfehlungen zur Nachsorge (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Nachsorge)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
Spezielle Aspekte der Nachsorge – Kontrazeption und Behandlung menopausaler Symptome nach Brustkrebs				
AGO	Hormone (replacement) therapy (HRT) of estrogen deficiency after diagnosis of breast cancer			[1157-1161]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Endocrine responsive disease (HRT may increase risk)</li> <li>▪ Endocrine non-responsive disease (apparently no risk increase)</li> <li>▪ Endocrine responsive disease: combined treatment TAM plus low-dose-HRT (study participation recommended)</li> <li>▪ Tibolone</li> <li>▪ Topical vaginal application of estriol</li> <li>▪ estradiol during AI therapy</li> </ul>	1b 2a 2b 5 5 4	B B B D D C	
AGO	HRT alternatives after primary BC therapy			[1162-1164]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Soy-derived phytoestrogens – isoflavonoids (might stimulate BC espec. In endocrine responsive disease)</li> <li>▪ Black cokosh for hot flushes</li> </ul>	1b 1b	A A	- -

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Empfehlungen zur Nachsorge (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Nachsorge)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ St. Johns wort in combination-therapy (pharmacokinetic interference with Cytotoxic drugs and tyrosinkinase inhibitors)</li> </ul>	1b	A	-
AGO	Non-hormonal methods to improve menopausal symptoms (LoE = Efficacy in healthy women)			[1165-1170]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Comprehensive intervention (education, counseling, non-hormonal drugs)</li> </ul>	1b	A	++
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Serotonin-reuptake inhibitors (venlafaxine compared to fluoxetine and paroxiten has the lowest interference with tamoxifen metabolism)</li> </ul>	1b	A	++
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gabapentin</li> </ul>	1b	A	+
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Clonidin</li> </ul>	1b	A	+
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MPA (i.m. 500 mg single shot (most potent, but endocrine agent!))</li> </ul>	1b	A	+/-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vitamine E</li> </ul>	1b	A	+/-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Acupuncture</li> </ul>	1b	A	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vaginal lubricants and moisturizers</li> </ul>	4	C	+
AGO	Contraceptive options for women after diagnosis of breast cancer			[1171,1172]

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Empfehlungen zur Nachsorge (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Nachsorge)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Barrier methods</li> <li>▪ Sterilization (tubal ligation / vasectomy)</li> <li>▪ Non-hormonal intrauterine devices (IUDs)</li> <li>▪ Levonorgestrel-releasing IUDs</li> <li>▪ Timing methods</li> <li>▪ Injectable progestin-only contraceptives</li> <li>▪ Progestin-only oral contraceptives</li> <li>▪ Combined oral contraceptives</li> </ul> <p>No trial included women after diagnosis of breast cancer, but non-estrogen containing devices are not related with an increase of risk to develop breast cancer.</p>	5	D	
Weitere spezielle Aspekte der Nachsorge				
AGO	Physical Exercise (Equivalents to 3-5 hrs moderate pace walking per week improves DFS and OS, quality of life, cardiorespiratory fitness, physical functioning and fatigue).	2b	B	++ [1173-1176]

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Empfehlungen zur Nachsorge (Fortsetzung)

<b>Leitlinie</b>	<b>Empfehlung (Nachsorge)</b>	<b>LoE<sup>1</sup></b>	<b>GoR<sup>1</sup></b>	<b>Literatur</b>
SCCPG FU	Cognitive functioning There may be an effect of chemotherapy on cognitive functioning, which may be sustained. However, there is no correlation between subjective complaints of cognitive impairment and objective measures. Prospective longitudinal controlled studies should be encouraged.	n. a.	n. a.	[1177-1183]
SCCPG FU	Fatigue  Fatigue may affect approximately one-quarter to one-third of breast cancer survivors. Patients should be asked about symptoms of fatigue.  Physiologic causes of fatigue should be investigated and ruled out. Depression and pain are potentially treatable underlying factors.  Prospective longitudinal controlled studies should be encouraged.	n. a.  n. a.  n. a.	n. a.  n. a.  n. a.	[1184-1189]  [1184,1188]  [1184-1189]
SCCPG FU	Sexual functioning should be discussed with women at follow-up visits.	n. a.	n. a.	[1165,1190-1201]
SCCPG FU	Osteoporosis  Patients who are postmenopausal, or are premenopausal with risk factors for osteoporosis, or are taking aromatase inhibitors should undergo a screening bone mineral density test.	n. a.	n. a.	[701,703,714,904,911,912,1202-1206]

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Empfehlungen zur Nachsorge (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Nachsorge)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	Patients should be counselled on exercise and on adequate intake of calcium and vitamin D.	n. a.	n. a.	[912]
	Osteoporosis treatment should include a bisphosphonate.	n. a.	n. a.	[904,911-926]
SCCPG FU	Women considering pregnancy following a diagnosis of breast cancer should be informed of the limited data on the effect of pregnancy on outcomes such as breast cancer recurrence and survival. Most of the studies have been retrospective case series or case-control studies with small numbers of patients. Nevertheless, there is currently no evidence that subsequent pregnancy adversely affects survival.	n. a.	n. a.	[1207-1221]
Diagnostik und Therapie des Postmastektomiesyndroms				
SDPM	<p>[Syndrom douloureux post mastectomie]</p> <p>Les critères diagnostiques de Watson doivent être retrouvés, chez une patiente ayant eu une chirurgie mammaire et / ou du creux axillaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ élimination des autres causes de douleurs locales,</li> <li>▪ présence d'une douleur neuropathique homolatérale thoracique et / ou axillaire et / ou du bras avec allodynie mécanique ou thermique et / ou hyperesthésie et / ou paresthésies,</li> <li>▪ persistance depuis au moins 3 mois.</li> </ul>	B1	n. a.	[1222]
SDPM	Les antidépresseurs sont recommandés en première intention.	A	n. a.	[1223-1231]

(Fortsetzung)



Tabelle 29: Empfehlungen zur Nachsorge (Fortsetzung)

<b>Leitlinie</b>	<b>Empfehlung (Nachsorge)</b>	<b>LoE<sup>1</sup></b>	<b>GoR<sup>1</sup></b>	<b>Literatur</b>
SDPM	La démarche d'évaluation doit être globale et systématique.	B1	n. a.	[399,1232-1235]
SDPM	Il faut prescrire des examens paracliniques en fonction de leurs intérêts et de leurs caractères invasifs.	B1	n. a.	[399,1223,1236]
SDPM	Il faut recourir à un spécialiste de la douleur en cas d'analyse complexe ou de résistance à un traitement.	B1	n. a.	[399]
SDPM	L'amitriptyline est le produit le plus souvent prescrit en première intention.	B2	n. a.	[1224,1227]
SDPM	Les antiépileptiques sont efficaces sur les composantes paroxystiques.	B2	n. a.	[1237,1238]
SDPM	L'information des patientes est recommandée dans un cadre multidisciplinaire.	B2	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
SDPM	Le dépistage et la prise en charge des troubles anxiodépressifs sont recommandés.	B2	n. a.	[1239-1246]
SDPM	Les antidépresseurs tricycliques font référence dans la prise en charge des douleurs neuropathiques.	B1	n. a.	[1223-1231]
SDPM	Une évaluation rigoureuse et exhaustive est nécessaire pour définir un projet thérapeutique cohérent s'intégrant dans la prise en charge du cancer.	Accord d'experts	n. a.	[399]

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Empfehlungen zur Nachsorge (Fortsetzung)

<b>Leitlinie</b>	<b>Empfehlung (Nachsorge)</b>	<b>LoE<sup>1</sup></b>	<b>GoR<sup>1</sup></b>	<b>Literatur</b>
SDPM	Lors de l'établissement du projet thérapeutique avec le patient, il est nécessaire de définir des étapes en fonction de la situation clinique.	Accord d'experts	n. a.	[399]
SDPM	L'association systématique à un anti-épileptique ne fait pas l'objet d'un consensus.	Accord d'experts	n. a.	[1237,1238,1247-1250]
SDPM	Aucune étude ne recommande l'utilisation systématique des opioïdes faibles ou forts dans les SDPM.	Accord d'experts	n. a.	Keine Literaturverknüpfung vorhanden
SDPM	Les traitements locaux ne font pas l'objet de consensus. Ils peuvent avoir leur place pour les zones gâchettes et les névromes superficiels.	Accord d'experts	n. a.	[1251-1253]
SDPM	La prise en charge psychologique est souvent nécessaire et doit systématiquement être proposée aux patientes.	Accord d'expert	n. a.	[1254-1257]
SDPM	La prise en charge thérapeutique implique l'établissement d'un projet thérapeutique et l'adhésion du patient.	Accord d'experts	n. a.	Keine Literaturverknüpfung vorhanden
SDPM	Les techniques de prise en charge psychologiques ne font pas l'objet d'un consensus. Elles sont considérées comme optionnelles.	Accord d'expert	n. a.	[1254-1257]
SDPM	Les techniques physiques (drainage lymphatique manuel, kinésithérapie, stimulation) ne sont pas utilisées systématiquement mais ont leur place au cas par cas en respectant les contre-indications.	Accord d'experts	n. a.	[1258]

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Empfehlungen zur Nachsorge (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Nachsorge)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
SDPM	Après l'instauration du traitement antalgique, il est nécessaire d'évaluer régulièrement son efficacité et ses effets indésirables.	Accord d'experts	n. a.	[399]
SDPM	Pendant toute la phase d'adaptation posologique, le rythme de l'évaluation est fonction de la pharmacocinétique des antalgiques utilisés.	Accord d'experts	n. a.	[399]
SDPM	Toute modification du syndrome douloureux doit entraîner rapidement une réévaluation complète.	Accord d'experts	n. a.	[399]
<p>1 : Für Erläuterungen der Level of Evidence (LoE) und Grade of Recommendation (GoR) siehe Anhang D.  a / o = and / or (und / oder) ; BCT = Breast conserving therapy (brusterhaltende Therapie) ; BMI = Body mass index ; CA = Cancer Antigen ; CT = Computed tomography (Computertomographie) ; D&amp;C = Diagnostic and Curative (diagnostisch und therapeutisch) ; DFS = Disease Free Survival (krankheitsfreies Überleben) ; ER = Estrogen receptor (Östrogenrezeptor) ; F / U = Follow up / Untersuchung (Nachsorge / Untersuchung) ; HRT = Hormone replacement therapy (Hormonersatztherapie) ; IUD = Intrauterine devices (Intrauterinpessar) ; MPA = Metroxyprogesteronacetat ; MRI = Magnetic resonance tomography (Magnetresonanztomographie) ; NMR = Nuclear magnetic resonance (Kernspintomographie=Magnetresonanztherapie) ; OS = Overall survival (Gesamtüberleben) ; PAP= Papanicolau-Smear (Papanicolau-Abstrich des Gebärmutterhalses) ; PET = Positron emission tomography (Positronenemissionstomographie) ; US = Ultrasound (Ultraschall).</p>				

Tabelle 30: Empfehlungen zum Lokalrezidiv

Leitlinie	Empfehlung (Lokalrezidiv)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
DMP Brustkrebs	Lokalrezidive sind in vielen Fällen mit Aussicht auf Heilung behandelbar. Je früher sie diagnostiziert werden, umso besser ist ihre Prognose. Daher kommt der Nachsorgeuntersuchung eine besondere Bedeutung zu. Bei Auftreten eines Lokalrezidivs muss im Hinblick auf die Therapieplanung geprüft werden, ob weitere Herde oder eine Fernmetastasierung vorliegen (aus Abschnitt 1.6 „Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Erkrankungen“).			
Prognostische und prädiktive Faktoren für das Lokalrezidiv				
AGO	Parameters in primary tumor to define risk for recurrence			[1259-1262]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Number of involved lymph nodes</li> <li>▪ Duration of disease free survival</li> <li>▪ Grading (G1 vs. G3)</li> <li>▪ ER and PR</li> </ul>	1a 1a 1b 1a	B B C B	++ ++ + +
AGO	Parameters in local recurrence to define risk for re-recurrence			[1259-1262]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tumour size</li> <li>▪ Multifocality</li> <li>▪ Localisation</li> </ul>	2a 2a 2b	B B B	+ + ++
AGO	Predictive factors for treatment after local recurrence			[1259-1262]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HER2</li> </ul>	4	B	++

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Empfehlungen zum Lokalrezidiv (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Lokalrezidiv)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>ER and PR</li> </ul>	4	B	++	
Diagnostik des Lokalrezidivs					
FNCLCC PET	L'examen par TEP-FDG peut être proposé en cas de suspicion de récurrences locales ou métastatiques.	A	Option	[120,121,1263-1265]	
AGO	Examinations before treatment: <ul style="list-style-type: none"> <li>complete Re-Staging</li> <li>CT Chest / Neck</li> </ul>	5	D	++	Keine Literaturverknüpfung
DMP Brustkrebs	<p>Die Therapie intramammärer Rezidive besteht in der Regel in einer operativen Intervention. Die Mastektomie erzielt hierbei die beste Tumorkontrolle.</p> <p>Ein Thoraxwandrezidiv ist nach Möglichkeit operativ vollständig zu entfernen.</p> <p>Bei lokoregionalem Rezidiv nach Mastektomie sollte eine postoperative Bestrahlung durchgeführt werden, sofern es aufgrund der bisherigen Strahlenbelastung vertretbar ist. Darüber hinaus sollen ergänzend die Notwendigkeit und Möglichkeit zusätzlicher Behandlungen (systemische endokrine und / oder chemotherapeutische Behandlungsverfahren) geprüft werden (aus Abschnitt 1.6.1 „Lokalrezidive“).</p>				
Operative Therapie des Lokalrezidivs					
DEGRO	Ein Thoraxwandrezidiv ist nach Möglichkeit operativ vollständig (R0) zu entfernen.	2a	B	[1266]	
AGO	Chest-wall / axillary recurrence after Mastectomy <ul style="list-style-type: none"> <li>Curative situation: R0-resection</li> </ul>	2b	A	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
DEGRO	Beim invasiven intramammären Rezidiv wird durch die sekundäre Mastektomie die beste lokale Tumorkontrolle erzielt.	3b	B	[1267]	

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Empfehlungen zum Lokalrezidiv (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Lokalrezidiv)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
AGO	In-breast recurrence after BCT (+ radiotherapy):	3b	B	++	[1268]
	▪ Mastectomy (aim: R0)				
	▪ Re-BCS with tumor-free margins + / - flap reconstruction + / - irradiation (interstitial brachytherapy)	3	C	+/-	[1268-1270]
	○ disadvantage for overall survival cannot be excluded				
	○ poor cosmetic result				
	○ impaired local tumor control				
	▪ Axillary intervention if cN0 (Participation in clinical trials recommended)	4	C	-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	▪ Palliative surgery in M1-situation (e.g. pain, ulceration, psychosocial)	5	D	+	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
DEGRO	Bei günstiger Ausgangssituation: DCIS oder invasives Karzinom mit langem rezidivfreien Intervall, keinem Hautbefall, großem räumlichen Abstand zur ersten Tumorlokalisation kann in Einzelfällen organerhaltend operiert werden.	4	C		[1271,1272]
AGO	▪ Palliative situation: Resection of deep parts of the chest wall	5	D	+/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
DEGRO	Bei organerhaltender Operation muss die Patientin auf ein erhöhtes Risiko für ein erneutes intramammäres Rezidiv hingewiesen werden.	GCP	GCP		Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Empfehlungen zum Lokalrezidiv (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Lokalrezidiv)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
Radiatio und / oder Systemtherapie bei Lokalrezidiv					
DEGRO	Der Wert einer postoperativen Systemtherapie nach Rezidivresektion ist hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht durch prospektive randomisierte Studien belegt, kann jedoch in Einzelfällen erwogen werden. Bei postmenopausalen Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus kann durch eine endokrine Therapie die krankheitsfreie Zeit verlängert werden.	1b	B	[1273]	
AGO	Chest-wall- / axillary recurrence after Mastectomy:				
	Trastuzumab in Her2 overexpressing tumors ▪ in non-resectable tumors	1b	A	++	[1274]
	Chemotherapy ▪ in non-resectable tumors	2b	B	++	[1274]
	Endocrine treatment in endocrine responsive tumors ▪ postmenopause	2b	B	++	[1274,1275]
AGO	Chest-wall- / axillary recurrence after Mastectomy (if no prior postmastectomy radiotherapy): ▪ Curative situation: irradiation of the chest wall +/- regional lymph nodes	2b	B	+	[1274]
AGO	In-breast recurrence after BCT (+radiotherapy): ▪ Radiation of chest wall +/- regional lymph nodes (14 % involved supraclavicular metastases!)	2b	B	+/-	[1274]

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Empfehlungen zum Lokalrezidiv (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Lokalrezidiv)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
DEGRO	Im Fall eines isolierten regionalen Rezidivs sollte eine lokale Kontrolle der Erkrankung durch Operation / Radiotherapie angestrebt werden. Der Nutzen einer Chemotherapie zur Verbesserung der Überlebensrate ist nicht bewiesen. Das krankheitsfreie Intervall wird durch die zusätzliche Chemotherapie verlängert.	3b	A	[1267]	
AGO	In-breast recurrence after R0-Resection: systemic treatment: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chemotherapy</li> </ul>	3b	C	+/-	[1274]
AGO	Treatment options in non-curative cases: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ topic chemotherapy e.g. miltefosin</li> <li>▪ Concomitant radio-chemotherapy</li> <li>▪ Intraarterial chemotherapy</li> <li>▪ Hyperthermia <ul style="list-style-type: none"> <li>○ in combination with radiotherapy</li> <li>○ in combination with chemotherapy</li> </ul> </li> </ul>	3b 3b 4 4	C C C C	+ + +/- +	[1276-1278]
AGO	Chest wall- / axillary recurrence after mastectomy:  Endocrine treatment in endocrine responsive tumors <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Premenopause</li> </ul>	4	C	++	[1274,1275]

(Fortsetzung)



Tabelle 30: Empfehlungen zum Lokalrezidiv (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Lokalrezidiv)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	Chemotherapy ▪ in resectable hormone non-responsive tumors	4	C	+/- [1274]
AGO	In-breast recurrence after R0 resection-systemic therapy: Endocrine therapy of hormone responsive tumors after patho-histological re-evaluation of the recurrent tumour (ER,PR, Her2)	5	D	++ [1274,1275]
AGO	In-breast recurrence after R0 resection-systemic therapy:: Trastuzumab in Her2 overexpressing tumors	5	D	+/- [1274]
<p>1: Für Erläuterungen der Level of Evidence (LoE) und Grade of Recommendation (GoR) siehe Anhang D.            BCT = Breast conserving therapy (brusterhaltende Therapie); CT = Computed tomography (Computertomographie); DCIS = Ductal Carcinoma in Situ (duktales In-situ-Karzinom); ER = Estrogen receptor (Östrogenrezeptor); HER = Human Epithelial Growth Factor Receptor (humaner epithelialer Wachstumsfaktorrezeptor); M = Metastases status (Metastasenstatus); N = Nodal status (Lymphknotenstatus); PR = Progesteron receptor (Progesteronrezeptor); TEP-FDG = Tomographie par emission des positons au 18F-fluorodésoxyglucose (Positronenemissionstomographie mit 18-Fluordesoxyglukose).</p>				

Tabelle 31: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
DMP Brustkrebs	<p>Bei Fernmetastasen muss im Hinblick auf eine mögliche therapeutische Konsequenz geprüft werden, welche diagnostischen Maßnahmen zur Erkennung weiterer Herde sinnvoll sind.</p> <p>Bei nachgewiesenen Fernmetastasen steht die Lebensqualität der betroffenen Frauen im Vordergrund der therapeutischen Maßnahmen. Diese haben sich darauf auszurichten, eine Lebensverlängerung unter möglichst langem Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit, einer akzeptablen Lebensqualität und Linderung tumorbedingter Beschwerden zu erreichen. Die individualisierte Therapiestrategie hat die krankheitsspezifischen Risikofaktoren (viszerale Metastasierung, Knochenmetastasierung) sowie die persönliche Situation der Patientin zu beachten. Das Ansprechen der therapeutischen Verfahren muss in angemessenen Abständen kontrolliert und die geeigneten therapeutischen Konsequenzen müssen ergriffen werden, um im Hinblick auf die oben genannten Therapieziele das Optimum erreichen zu können.</p> <p>Eine endokrine Therapie ist meist bei positivem Hormonrezeptorstatus zu empfehlen.</p> <p>Eine Chemotherapie sollte unter Berücksichtigung der individuellen Risikosituation und des Therapieziels in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei negativem Rezeptorstatus, hormonresistentem Brustkrebs, schnell progredientem Verlauf, viszeralem Befall und / oder erheblichen Beschwerden. In diesen Situationen kann eine Chemotherapie trotz ihrer Nebenwirkungen die Lebensqualität erhöhen.</p> <p>Eine Therapie mit Bisphosphonaten ist bei Patientinnen mit Knochenmetastasen indiziert.</p> <p>Bei standardisierter immunhistologisch oder molekularbiologisch geprüfter Positivität für Her2 soll der Arzt prüfen, ob die betroffene Patientin im Einzelfall vom Einsatz einer Antikörpertherapie mit Trastuzumab, in der Regel in Kombination mit einer geprüften Chemotherapie, profitieren kann (aus Abschnitt 1.6.2 „Fernmetastasen“).</p>			
Prädiktive Faktoren bei Fernmetastasen				
AGO	<p>Endocrine ther.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ER / PR-Status</li> <li>▪ Her2</li> </ul> <p>Chemotherapy: circ. Tumor cells</p> <p>Trastuzumab:</p>	<p>1a</p> <p>3a</p> <p>1b</p>	<p>A</p> <p>C</p> <p>B</p>	<p>++</p> <p>+/-</p> <p>+/-</p>
				Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
	▪ HER2	1b	A	++	
	▪ HER2-shed antigen	2b	C	+/-	
	GnRH-a: menop. Status	1c	A	++	
	Aromatase inh.: menop. Status	1c	A	++	
	2 <sup>nd</sup> line endocr.: response 1st line	2b	B	+	
	Taxane: HER2	2b	C	-	
	Anthrazycline: HER2	3b	C	+/-	
Monitoring bei Fernmetastasen					
AGO	▪ Imaging (lead lesion)	n. a.	n. a.	+	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	▪ Tumor markers (Ca15-3, CEA)	n. a.	n. a.	+	
	▪ HER2-shed antigen (ECD)	n. a.	n. a.	+	
	▪ Circulating tumor cells	n. a.	n. a.	+/-	
	▪ PET	n. a.	n. a.	-	

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
CCO DI	<p>Response assessment</p> <p>Investigation: Mammogram, MRI, CT, US:</p> <p>Comment: In women with metastatic breast cancer:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Imaging tests that were abnormal at baseline could be repeated every 3-4 months.</li> </ul>	n. a.	indicated	[107-111]
ASCO TM	<p>CA 15-3 and CA 27.29 to contribute to decisions regarding therapy for metastatic breast cancer.</p> <p>For monitoring patients with metastatic disease during active therapy, CA 27.29 or CA 15-3 can be used in conjunction with diagnostic imaging, history, and physical examination. Present data are insufficient to recommend use of CA 15-3 or CA 27.29 alone for monitoring response to treatment. However, in the absence of readily measurable disease, an increasing CA 15-3 or CA 27.29 may be used to indicate treatment failure. Caution should be used when interpreting a rising CA 27.29 or CA 15-3 level during the first 4-6 weeks of a new therapy, since spurious early rises may occur.</p>	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
ASCO TM	CEA to contribute to decisions regarding therapy for metastatic breast cancer.  For monitoring patients with metastatic disease during active therapy, CEA can be used in conjunction with diagnostic imaging, history, and physical examination. Present data are insufficient to recommend use of CEA alone for monitoring response to treatment. However, in the absence of readily measurable disease, an increasing CEA may be used to indicate treatment failure. Caution should be used when interpreting a rising CEA level during the first 4-6 weeks of a new therapy, since spurious early rises may occur.	n. a.	n. a.	[1138,1279-1296]	
Lokale chirurgische Maßnahmen bei Fernmetastasen					
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prävention lokaler Komplikationen</li> </ul>	4	C	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lokale Resektion des Primärtumors besonders bei ossärer Metastasierung</li> </ul>	4	C	+/-	[1268]
Antikörpertherapie bei Fernmetastasen					
AGO	Registered in HER2 positive disease: Trastuzumab				Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ In combination with paclitaxel (1st line)</li> </ul>	1b	A	++	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ In combination with docetaxel (1st line)</li> </ul>	1b	A	++	

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>After cytotoxic pretreatment as monotherapy</li> </ul>	1b	A	++
AGO	Bevacizumab treatment			[1297-1299]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>In combination with capecitabine chemotherapy</li> </ul>	1b	B	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>In combination with 1st line Paclitaxel chemotherapy</li> </ul>	2b	B	+/-
SIGN	Trastuzumab should be reserved for those patients whose tumours have HER2 overexpression.	1+, 2+	C	[284-286,888-890]
SIGN	Combination therapy of trastuzumab with a taxane is recommended in women with metastatic breast cancer.	1+, 2+	A	[900,901,1300-1303]
FNCLCC	Trastuzumab d'emblée en monothérapie ou en association dès la première ligne à l'exception de métastases cérébrales isolées révélatrices.	n. a.	Accord d'experts	[310,901,1304-1315]
AGO	[Trastuzumab] Treatment in combination with:			Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vinorelbine</li> </ul>	2b	C	+
	<ul style="list-style-type: none"> <li>(Peg-)liposomal doxorubicin</li> </ul>	2b	C	+
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Capecitabine</li> </ul>	2b	C	+
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gemcitabine (+/-P, +/- cisplatinum)</li> </ul>	2b	C	+

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Epirubicin / cyclophosphamide</li> <li>▪ Docetaxel / platinum-complexes</li> <li>▪ Anastrozole</li> <li>▪ Tamoxifen</li> <li>▪ other aromatase inhibitors (Study participation recommended)</li> </ul>	2b	C	+/-	
		2b	C	-	
		2b	C	+	
		5	D	+/-	
		4	C	+/-	
AGO	Trastuzumab resistance: Lapatinib in combination with Capecitabine after pretreatment with anthracyclines and taxanes.	2b	B	+/-	[65]
NBCC TR	For patients with HER2-positive metastatic breast cancer:				[900,901]
	Trastuzumab with paclitaxel or docetaxel should be recommended as first-line therapy where chemotherapy is indicated.	II	n. a.		
	Trastuzumab concurrently with an anthracycline is not recommended due to risk of cardiotoxicity.	II	n. a.		
NBCC TR	Trastuzumab can be used as single-agent therapy where combination with systemic therapy is not appropriate.	II	n. a.		[1316]

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
NBCC TR	Trastuzumab can be used with other single-agent therapies when treatment with taxanes is inappropriate; participation in relevant clinical trials should be considered.	III	n. a.	[315,1314,1317-1320]
FNCLCC	Si métastases cérébrales isolées révélatrices de la maladie métastatique : traitement régional exclusif préconisé.	n. a.	Accord d'experts	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
Dauer und Dosierung der Antikörpertherapie				
FNCLCC	Le traitement ne s'applique qu'aux patientes HER2 positive En situation métastatique :			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Après réponse à une association thérapeutique avec trastuzumab : poursuite du trastuzumab associé à un traitement antihormonal éventuel, plutôt un inhibiteur de l'aromatase.</li> </ul>	2	C	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Après échec d'une ligne d'association trastuzumab et chimiothérapie : deuxième ligne d'association recommandée.</li> </ul>	n. a.	B	[1321-1323]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Après deux échecs successifs d'une association chimiothépietrastuzumab : pas d'indication à la poursuite du trastuzumab.</li> </ul>	1	Accord d'experts	[1324,1325]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Évaluation cardiaque préalable à la mise en route du traitement et surveillance prethérapeutique tous les 3 mois.</li> </ul>	1	A	[1324,1325]

(Fortsetzung)



Tabelle 31: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>		Literatur
AGO	Weekly application (2 mg / kg i.v., loading dose 4 mg / kg KG)	1b	A	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Treatment until progression of disease	1b	A	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
NBCC TR	Trastuzumab should be continued to disease progression in the absence of unacceptable toxicity.	II	n. a.		[900,901,1316]
NBCC TR	Recommended regimens are: Weekly: loading dose of 4mg / kg then 2mg / kg.	II	n. a.		[1316]
AGO	3weekly application (6 mg / kg i.v., loading dose 8 mg / kg KG)	2b	C	+	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Start of treatment as early as possible	2b	B	+	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Treatment beyond progression (Study participation recommended)	3b	C	+/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
NBCC TR	Where the disease has progressed on firstline therapy containing trastuzumab, inclusion in appropriate clinical trials should be considered.	n. a.	n. a.		Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
NBCC TR	Recommended regimens are: 3-weekly: loading dose of 8mg / kg then 6mg / kg.	III	n. a.		[1326]

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
Kardiale Überwachung bei Antikörpertherapie				
NBCC TR	<p>Patients receiving adjuvant trastuzumab should be assessed for sign of cardiac dysfunction by multigated acquisition (MUGA) or echocardiogram prior to treatment and reviewed clinically and by echocardiography at 3-monthly intervals during treatment.</p> <p>Similar monitoring can be applied to patients with metastatic breast cancer if clinically appropriate.</p>	II	n. a.	[302,303]
NBCC TR	<p>Patients with significant pre-existing cardiac dysfunction<sup>1</sup> should not receive trastuzumab therapy.</p> <p><sup>1</sup>Pre-existing cardiac dysfunction (LVEF&lt;50) is defined as a history of documented congestive heart failure, coronary heart disease with previous Q-wave myocardial infarction, angina pectoris requiring medication, uncontrolled hypertension, clinically significant valvular disease, and unstable arrhythmias.</p>	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
FNCLCC	Si métastases cérébrales isolées révélatrices de la maladie métastatique : traitement régional exclusif préconisé.	n. a.	Accord d'experts	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
Indikation und Ziele der Chemotherapie bei Fernmetastasen					
AGO	<p>Cytostatic therapy Goals:</p> <p>Monotherapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Favourable therapeutic index (-effect, -toxicity, -life quality)</li> <li>▪ Indicated when <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Slow, not life threatening progression</li> <li>○ Uneffective or progression under endocrine therapy</li> </ul> </li> </ul> <p>Polychemotherapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unfavourable therapeutic index (-effect, -toxicity, -life quality)</li> <li>▪ Indicated to achieve fast remission</li> </ul>	1b	A	++	[1327-1330]
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Evaluate compliance before therapy (especially in older patients, reduced PS, comorbidity)</li> <li>▪ Assess toxicities (subjectively and objectively)</li> <li>▪ Dosing according to published protocols</li> <li>▪ Evaluation of representative parameters (lead metastases, tumor markers, symptoms) before therapy and about two monthly under therapy</li> </ul>	1c	A	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	<p>Duration- as long as the therapeutic index is favourable</p> <p>Stop therapy if</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ progress</li> <li>▪ toxicity</li> </ul>	1c	A	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
AGO	Drug selection The choice of drugs to be used depends on: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patients expectations</li> <li>▪ Health condition and age</li> <li>▪ Aggressiveness of the disease and localization of the metastases</li> <li>▪ Previous therapy</li> </ul>	1c	A	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Duration – as long as the therapeutic index is favourable <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Intermittent therapy if progress??</li> </ul>	2b	B	++	[1331-1335]
AGO	Duration As long as the therapeutic index is favourable <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cytostatic maintenance until progress <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Single agent therapy (depending on pre-treatment and side effects)</li> </ul> </li> </ul>	2b n. a.	B n. a.	- +/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
Chemotherapiesubstanzen bei Fernmetastasen					
SIGN	Taxanes should be considered in patients with advanced disease.	1++	A		[1336-1338]
AGO	Cytostatic palliative therapy after anthracycline treatment <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Docetaxel</li> </ul>	1a	A	++	[1337,1339]

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Paclitaxel</li> </ul>	1a	A	++	
AGO	Palliative high dose Therapy High dose therapy (no treatment outside studies)	1a	A	--	[1340]
AGO	1st line therapy Monotherapy				[1341,1342]
	Doxo, Epi, Mitox (A), Liposomal (A <sub>lip</sub> )	1b	A	++	
	Taxanes (T)	1b	A	++	
AGO	1st line therapy Polychemotherapy				[1328,1343]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A + T</li> </ul>	1b	A	++	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Doc + Cap after adj. A</li> </ul>	1b	A	+	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ (F) + A + C or Alip + C</li> </ul>	1b	B	+	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BMF (Bendamustin)</li> </ul>	1b	B	+/-	
AGO	1st line therapy Polychemotherapy				[1328,1343,1344]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ T + Gemcitabine after adj. A</li> </ul>	2b	B	++	

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pac + Cap</li> </ul>	2b	B	+
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CMF(1+8)</li> </ul>	2b	B	+/-
AGO	Cytostatic palliative therapy after anthracycline treatment			Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Capecitabine</li> </ul>	2b	B	++
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Peg-Liposomal Doxorubicin</li> </ul>	2b	B	+
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vinorelbine</li> </ul>	2b	B	+
AGO	After previous taxane and anthracycline treatment			[1345-1350]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Experimental therapies in studies</li> </ul>	n. a.	n. a.	++
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Capecitabine</li> </ul>	2b	B	++
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pegliposomal doxorubicin</li> </ul>	2b	B	+
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vinorelbine</li> </ul>	2b	B	+
CCO G	The combination of gemcitabine and docetaxel may be considered as an alternative to capecitabine and docetaxel for first- or second-line chemotherapy in patients where the toxicity of the capecitabine and docetaxel regimen is a concern.	... the body of evidence in this review is primarily comprised of mature randomized controlled trials and phase II trial data.		[1343,1351,1352]

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
CCO G	For patients with metastatic breast cancer who have received prior (neo)adjuvant anthracycline therapy, the combination of gemcitabine plus paclitaxel is superior compared to paclitaxel alone as first-line chemotherapy.	...	...	[1327,1328,1353-1356]	
CCO G	Single-agent gemcitabine is NOT recommended for women with metastatic breast cancer who are being considered for first-line single-agent anthracycline chemotherapy.  The combination of gemcitabine, epirubicin, and paclitaxel (GET) is NOT recommended as first-line chemotherapy for women with metastatic breast cancer who are being considered for anthracycline-based combination chemotherapy.	...	...	[1357,1358]	
SIGN	Either capecitabine or vinorelbine should be considered for patients with advanced breast cancer.	1+, 3	A	[1343,1350,1359-1365]	
AGO	1st line therapy Monotherapy ▪ Vinorelbin	3b	B	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Cytostatic palliative therapy after anthracycline treatment ▪ Gemcitabine	3b	B	+/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
Endokrine Therapie bei Fernmetastasen – allgemeine Empfehlungen					
AGO	Endocrine therapy represents the first choice for metastatic breast cancer with positive (unknown) hormone receptor status. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Exception: patients with need for rapid remission</li> <li>▪ HER2 positive metastatic breast cancer is less responsive to any type of endocrine treatment</li> </ul>	1a	A	++	[1366-1369]
AGO	Concomitant endocrine-cytotoxic treatment <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Increases response rates without prolongation of progression free interval or overall survival</li> <li>▪ Increases toxicity</li> </ul>	1b	A	--	[1370]
AGO	Maintenance endocrine therapy after chemotherapy induced response <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Increases progression free interval and overall survival</li> </ul>	3	C	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
Endokrine Therapie bei Fernmetastasen – prämenopausale Patientinnen					
SIGN	In premenopausal women with advanced disease, the combination of tamoxifen plus ovarian ablation should be offered before tamoxifen therapy alone.	1+	A		[669]
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ GnRHa + tamoxifen (vs. OFS or Tam)</li> </ul>	1a	A	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ovarian function suppression (OFS)</li> </ul>	2b	B	+	[1371]

(Fortsetzung)



Tabelle 31: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>		Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tamoxifen</li> </ul>	2b	B	+	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ GnRHa + anastrozole after GnRHa + Tam</li> </ul>	2b	B	+	[1372]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aromatase inhibitors without OFS</li> </ul>	3b	D	--	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
Endokrine Therapie bei Fernmetastasen – postmenopausale Patientinnen					
SIGN	In postmenopausal women with advanced disease, third generation aromatase inhibitors should be considered before either tamoxifen or megestrol acetate.	1++	A		[1373]
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aromatase inhibitors (3rd gen) after adjuvant tamoxifen (&gt; tam*)</li> </ul> <p>*The advantage of aromatase inhibitors has been proofed clearly for ORR, TTP and CB. An overall survival benefit has not been demonstrated yet. There is no evidence for superiority of a single aromatase inhibitor.)</p>	1a	A	++	[1374,1375]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tamoxifen (vs no therapy)</li> </ul>	1a	A	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fulvestrant (= tamoxifen)</li> </ul>	2b	B	+/-	[1376]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Toremifen (= tamoxifen)</li> </ul>	1a	A	+/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>		Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>MPA / MA (&lt; aromatase inhibitors)</li> </ul>	1a	A	+/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	<p>Endocrine therapy in postmenopausal metastatic breast cancer patients after adjuvant AI</p> <p>1st line:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>tamoxifen</li> <li>steroidal after non-steroidal AI non-steroidal after steroidal AI</li> </ul>	2b	B	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	<p>Endocrine therapy in postmenopausal metastatic breast cancer patients after adjuvant AI</p> <p>HER2 and HR-positive disease:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>anastrozole and trastuzumab (vs anastrozole alone) Consider chemotherapy plus trastuzumab!</li> </ul>	2b	B	+/-	[1377]
AGO	<p>Endocrine therapy in postmenopausal HER2 neg. metastatic breast cancer pts. After adjuvant tamoxifen [ergänzt: 1st line: aromatase inhibitors (3rd gen)]</p> <p>2nd line</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>fulvestrant</li> <li>tamoxifen</li> </ul>	3b	C	+	[1378,1379]
		3b	C	+	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aromatase inhibitor</li> </ul>	3b	C	+	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Endocrine therapy in postmenopausal metastatic breast cancer patients after adjuvant AI MPA / MA: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MPA / MA</li> </ul>	4	C	+	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Endocrine therapy in postmenopausal HER2 neg. metastatic breast cancer pts. After switch adjuvant tamoxifen → AI If short treatment free intervall: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ fulvestrant</li> <li>▪ aromatase inhibitor (steroidal or non-steroidal depending on previous AI)</li> <li>▪ tamoxifen</li> </ul>	4	D	+	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Endocrine therapy in postmenopausal HER2 neg. metastatic breast cancer pts. After switch adjuvant tamoxifen → AI If treatment free intervall > 1 year: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ tamoxifen</li> <li>▪ aromatase inhibitor (steroidal or non-steroidal depending on previous AI)</li> </ul>	4	D	+	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ fulvestrant</li> </ul>	4	D	+/-	
AGO	Therapy in postmenopausal patients after adjuvant AI Further lines <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ repeating of previous treatments</li> </ul>	5	D	+/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
<b>Bisphosphonattherapie</b>					
SIGN	Bisphosphonates should be routinely used in combination with other systemic therapy in patients with metastatic breast cancer with symptomatic bone metastases. The choice of agent for an individual patient depends on individual circumstances.	1+, 4	A		[910,1380-1383]
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bone metastasis</li> <li>▪ Tumor-therapy-induced osteopenia</li> <li>▪ Prevention of bone metastasis               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Primary breast cancer (study participation recommended)</li> <li>○ Advanced breast cancer</li> </ul> </li> <li>▪ Prevention of bone loss in patients with increased risk of osteoporosis</li> </ul>	1a	A	++	[902-910]
		1b	B	++	
		1b	B	+	
		2b	C	+/-	
		2b	C	+	

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
Prävention der Nekrose des Kieferknochens bei Bisphosphonattherapie					
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ During bisphosphonate treatment, avoid any elective dental procedures, which involve jaw bone manipulations</li> <li>▪ Optimize dental status before start of bisphosphonate treatment, if feasible</li> <li>▪ Inform patients about ONJ risk and educate about early symptom reporting</li> </ul>	4	C	+	[927]
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Treatment beyond progression</li> </ul>	5	D	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
Spezifische Therapie von Knochenmetastasen					
AGO	Radiotherapy				[1384-1393]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ With fracture risk</li> <li>▪ With functional impairment</li> <li>▪ With bone pain (single or fractionated RT)</li> <li>▪ With neuropathic bone pain</li> <li>▪ Asymptomatic isolated bone metastases</li> </ul>	1a	B	++	
		1a	B	++	
		1a	B	++	
		1a	B	++	
		5	D	+/-	

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
AGO	Indications for surgery: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ spinal cord compression               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ With progressive neurological symptoms</li> <li>○ With pathological fractures</li> </ul> </li> <li>▪ Instability of the spine</li> <li>▪ Lesions in pre-irradiated parts of the spine</li> </ul>	2b	C	++	[1386,1394-1399]
AGO	Surgery for bone metastases – Spine and the appendicular skeleton <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Marrow splints</li> <li>▪ Osteosynthesis</li> <li>▪ Bone replacement by PMMA or titanspacer</li> <li>▪ Endoprothesis</li> <li>▪ Vertebroplasty / Kyphoplasty</li> <li>▪ Resection of involved bone in oligometastatic disease (sternum, ribs, vertebral bodies)</li> </ul>	3b	C	++	[1400-1404]
AGO	Treatment with radionuclids <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tumorprogression after standard treatment of multiple / disseminated metastases and intolerable bone pain</li> <li>▪ <sup>186</sup>Rhenium-hydroxyethylidene-diphosphonat (z. B. <sup>186</sup>Re-HEDP)</li> <li>▪ <sup>153</sup>Samarium</li> </ul>				[1405-1417]
		1b	B	+	
		2b	B	+	
		1b	B	+	

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <sup>89</sup>Strontium (z. B. Sr<sup>89</sup>)</li> </ul> Cave: Myelosuppression with risks of pancytopenia has to balance potential benefits	1b	B +	
AGO	Acute spinal cord compression / paraplegia			[1386,1396-1399,1418-1421]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Decompression surgery, reduction of tumor volume, stabilisation surgery (&lt; 24h) and irradiation of the spine (RT)</li> </ul>	2b	C ++	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Irradiation of the spine (&lt; 24h) + / - steroids</li> </ul>	3b	C ++	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Immediate start of treatment</li> </ul>	1c	D ++	
AGO	Recurrent bone pain in pre-irradiated parts of the skeleton			[1386,1387,1393]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Single RT (1 x 8 Gy)</li> </ul>	3b	C ++	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fractionated RT (6 x 4 Gy)!</li> </ul>	3b	C +	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Radionuclid therapy</li> </ul>	3b	C +	

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
Spezifische Therapie von Lebermetastasen				
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Resektion von Lebermetastasen (R0)               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ausgewählte Fälle (Leberfunktion)</li> <li>○ solitäre Metastasierung</li> <li>○ präoperative histolog. Sicherung</li> <li>○ perioperative Mortalität &lt;5 %</li> </ul> </li> <li>▪ Regional Chemotherapie</li> <li>▪ Lokale Radiotherapie (SIRT)</li> <li>▪ Thermoablation (RFA, LITT, Kryotherapie))</li> </ul>	3b	C +/-	[1422-1426]
		3b	C +/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
		4	C +/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
		3b	C +/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
Spezifische Therapie von Lungen- und Pleurametastasen				
AGO	Pleuraerguss			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Thorakoskopie und Talkum-Pleurodese* *Effektive analgetische Abschirmung               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ VATS (videoassisted thoracic surgery)</li> </ul> </li> <li>▪ Chemical Pleurodese</li> </ul>	1b	B ++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
		5	D ++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
				[1427-1431]

(Fortsetzung)



Tabelle 31: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Talkum</li> <li>○ Bleomycin</li> <li>○ Doxyzyklin</li> <li>○ Mitoxantrone</li> <li>▪ Verlängerte Einlage eines Pleuradrains</li> </ul>	<p>1b</p> <p>2b</p> <p>2b</p> <p>2b</p> <p>n. a.</p>	<p>B</p> <p>C</p> <p>C</p> <p>C</p> <p>n. a.</p>	<p>++</p> <p>+</p> <p>+/-</p> <p>+/-</p> <p>-</p>	<p>Keine Literaturverknüpfung identifizierbar</p>
AGO	Resektion pulmonaler Metastasen (R0) (Patienten mit solitären Metastasen und längerem krankheitsfreiem Überleben)	3b	C	+/-	[1432-1434]
Therapie von Aszites und Perikarderguss					
AGO	Aszites:				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Punktion, Drainage</li> <li>▪ Lokale Chemotherapie</li> <li>▪ Systemische Therapie</li> </ul>	<p>5</p> <p>5</p> <p>3b</p>	<p>D</p> <p>D</p> <p>D</p>	<p>++</p> <p>+/-</p> <p>+</p>	<p>Keine Literaturverknüpfung identifizierbar</p> <p>Keine Literaturverknüpfung identifizierbar</p> <p>Keine Literaturverknüpfung identifizierbar</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
AGO	Perikarderguss:			
	▪ Drainage, Fensterung	3b	B ++	[1435-1437]
	▪ VATS	4	D +	[1438-1440]
	▪ US-gesteuerte Punktion (Instillation von 10 mg Mitoxantrone)	4	D +/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
Therapie von solitären Hirnmetastasen				
AGO	▪ WBRT + SRS boost (vs. WBRT) Improved local control rate and survival	1b	A ++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	▪ WBRT	1b	B +	
	▪ SRS (lesions <3 cm ø) advantage: single shot technique	2a	B +	[70]
	▪ Stereotactic fractionated RT (SFRT)	3b	B +/-	[70]
AGO	▪ Neurosurgery + whole brain radiotherapy (WBRT): Improved local control rate and survival	2a	B ++	[70,1441-1451]
	▪ Neurosurgery	2a	B +	
	▪ Stereotactic radiosurgery (SRS) <3 cm ø	2a	B +	

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
FNCLCC	Si métastases cérébrales isolées révélatrices de la maladie métastatique : traitement régional exclusif préconisé.	n. a.	Accord d'experts	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar	
Therapie von multiplen Hirnmetastasen					
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ WBRT +/- steroids <ul style="list-style-type: none"> <li>○ prolonged RT</li> <li>○ 10x3 Gy</li> </ul> </li> <li>▪ WBRT + Efavoxiral</li> <li>▪ WBRT + SRS</li> <li>▪ SRS (1-4 lesions)</li> <li>▪ Radiochemotherapy (Temozolomide, Topotecan)</li> <li>▪ Chemotherapy alone</li> </ul>	<p>1a</p> <p>3b</p> <p>2b</p> <p>2b</p> <p>2b</p> <p>3b</p> <p>3b</p> <p>3a</p>	<p>A</p> <p>B</p> <p>B</p> <p>n. a.</p> <p>n. a.</p> <p>C</p> <p>C</p> <p>D</p>	<p>++</p> <p>++</p> <p>+</p> <p>n. a.</p> <p>n. a.</p> <p>+</p> <p>+/-</p> <p>-</p>	[71,1442-1444,1452-1457]
Therapie der Leptomeningeosis carcinomatosa					
AGO	<p>Intrathecal or – ventricular therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MTX 10-15 mg 2-3x / week(+ / - folinic acid rescue)</li> <li>▪ Liposomal cytarabine 50mg, q 2w</li> </ul>	<p>2b</p> <p>3b</p>	<p>B</p> <p>C</p>	<p>++</p> <p>++</p>	[1458-1462]

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Thiothepa</li> </ul>	3b	C	+	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Steroids</li> </ul>	4	D	+/-	
	Radiotherapy				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Focal (bulky disease)</li> </ul>	4	D	+	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Radiotherapy – WBRT</li> </ul>	4	D	+	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Radiotherapy – Neuroaxis (disseminated spinal lesions)</li> </ul>	4	D	-	
Therapie bei Knochenmarkskarzinose					
AGO	Low-dose z. B. wöchentliche Chemotherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Epirubicin</li> <li>▪ Taxane</li> <li>▪ Her2 + Trastuzumab</li> </ul>	5	D	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
Lokale Radiotherapie bei Fernmetastasen					
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Parese, Kompression des Spinalkanals (sofern nicht rasche chirurgische Dekompression indiziert ist)</li> </ul>	2b	C	++	[1391]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Plexusinfiltration</li> </ul>	3b	C	++	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Weichteilmetastasen</li> </ul>	3b	C	++	

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen (Fortsetzung)

1: Für Erläuterungen der Level of Evidence (LoE) und Grade of Recommendation (GoR) siehe Anhang D.

A = Anthracycline (Anthrazyklin); adj= adjuvant (adjuvant); AI = Aromatase inhibitor (Aromatasehemmer); Alip = liposomale Anthracyclin (liposomales Anthrazyklin); BMF = Bendamustin; C = Cyclophosphamid; CA = Cancer antigen (Cancer Antigen); CAP = Capecitabine; CEA = Carcinoembryonic antigen (Carcinoembryonales Antigen); CB = Clinical benefit (klinischer Benefit ); CMF= Cyclophosphamid / Methotrexat / 5-Fluorouracil; CT = Computed tomography (Computertomographie); Doc = Docetaxel; Doxo = Doxorubicin; ER = Estrogen receptor (Östrogenrezeptor); ECD = Extracellular Domain (extrazelluläre Domäne); Epi = Epirubicin; endoc. = endocrine (endokrin); F = 5-Fluorouracil; gen = generation (Generation); GnRH = Gonadotropine Releasing Hormone (Gonadotropin freisetzendes Hormon); Gy = Gray; HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epithelialer Wachstumsfaktorrezeptor 2); HR = Hormone receptor (Hormonrezeptor); inh. = inhibitor (Hemmer); KG = Körpergewicht; LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); MA = Megestrolacetat; menop.= menopausal (menopausal); Mitox = Mitoxantron; MPA = Medroxyprogesteronacetat; MRI = Magnetic resonance imaging (Magnetresonanztomographie); MTX = methotrexat; MUGA = Multiple –Gated Acquisition [scan] (nicht invasives nuklearmedizinisches Verfahren zur Beurteilung der Herzmuskelleistung); OFS = Ovarian function suppression (ovarielle Suppression); ONJ = Osteonecrosis of the Jaw (Nekrose des Kieferknochens); ORR = Overall Response Rate (Gesamtansprechrage); P = paclitaxel; Pac = paclitaxel; PET = Positron emission tomography (Positronenemissionstomographie); PMMA = Polymethylmethacrylat; PR = Progestin receptor (Progesteronrezeptor); PS = Performance status (körperliche Verfassung); q = quo; R = Residual tumor (Residualtumor); ReHEDP = Rhenium-hydroxyethylidene-diphosphonat; RT= Radiotherapy (Strahlentherapie); SFRT = Stereotactic fractionated radiotherapy (fraktionierte stereotaktische Bestrahlung); SIRT = Selective internal radiation therapy (selektive interne Strahlentherapie); Sr = Strontium; SRS = Stereotactic radiosurgery (stereotaktische Radiochirurgie); T = Taxane oder Paclitaxel; Tam = Tamoxifene (Tamoxifen); ther = therapeutic (therapeutisch); TTP = Time to progression (Zeitspanne bis zum Nachweis eines Fortschreitens der Erkrankung); US = Ultrasound (Ultraschall); VATS = Videoassisted Thoracic Surgery (videoassistierte Thoraxchirurgie); w = weekly (wöchentlich); WBRT = Whole brain radiotherapy (Bestrahlung des gesamten Gehirns).

Tabelle 32: Empfehlungen zur Palliativtherapie und Schmerztherapie

Leitlinie	Empfehlung (Palliativtherapie und Schmerztherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
DMP Brustkrebs	<p>Die palliative Therapie als aktive, ganzheitliche Behandlung einer progredienten Erkrankung in weit fortgeschrittenem Stadium zielt in erster Linie auf die Beherrschung von Schmerzen und anderen Krankheitsbeschwerden und umfasst auch krankheitsbedingte psychische und soziale Probleme. Sie soll allen Patientinnen mit weit fortgeschrittener Erkrankung angeboten werden. Es ist zu prüfen, ob und wann eine ambulante oder stationäre Behandlung und / oder Pflege angebracht ist.</p> <p>Eine angemessene schmerztherapeutische Versorgung unter Berücksichtigung des Dreistufenschemas der WHO ist zu gewährleisten.</p> <p>Ziel der Schmerzbehandlung ist eine rasch eintretende und möglichst komplette Schmerzkontrolle. Das Ansprechen der Therapie ist in angemessenen Abständen zu prüfen und ggf. erforderliche Umstellungen der Therapie zeitnah einzuleiten. Nicht kontrollierbare Schmerzzustände bedürfen einer Behandlung durch qualifizierte Leistungserbringer ggf. innerhalb eines interdisziplinären Teams.</p> <p>Insbesondere ist eine rechtzeitige und ausreichende Versorgung mit Opiaten zu gewährleisten. Nebenwirkungen einer Dauertherapie mit Opiaten (z. B. Obstipation) sind frühzeitig in geeigneter Weise zu behandeln.</p> <p>Durch ossäre Metastasierung bedingte Schmerzen werden durch den Einsatz von Bisphosphonaten günstig beeinflusst. Ebenso ist der Einsatz einer Strahlentherapie bei Schmerzen durch Knochenmetastasierung zu erwägen (aus Abschnitt 1.7 „Palliativtherapie und Schmerztherapie“).</p>				
SIGN	Patients with breast cancer should have access to input from a specialist palliative care team.	1+	B	[1463-1466]	
AGO	<p>Cytostatic palliative therapy after anthracycline treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Docetaxel</li> <li>▪ Paclitaxel</li> <li>▪ Capecitabine</li> <li>▪ Peg-Liposomal Doxorubicin</li> <li>▪ Vinorelbine</li> </ul>	<p>1a</p> <p>1a</p> <p>2b</p> <p>2b</p> <p>2b</p>	<p>A</p> <p>A</p> <p>B</p> <p>B</p> <p>B</p>	<p>++</p> <p>++</p> <p>++</p> <p>+</p> <p>+</p>	<p>[1337,1339]</p> <p>[1337,1339]</p> <p>Keine Literaturverknüpfung identifizierbar</p> <p>Keine Literaturverknüpfung identifizierbar</p> <p>Keine Literaturverknüpfung identifizierbar</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Empfehlungen zur Palliativtherapie und Schmerztherapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Palliativtherapie und Schmerztherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>		Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gemcitabine</li> </ul>	3b	B	+/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Palliative high dose Therapy High dose therapy (No treatment outside studies)	1a	A	--	[1340]
AGO	Palliative Mastektomie	3a	C	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	In-breast recurrence local treatment <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Palliative surgery in M1-situation (e. g. pain, ulceration, psychosocial)</li> </ul>	5	D	+	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Loco-regional recurrences local treatment <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Palliative situation: Resection of deep parts of the chest wall</li> </ul>	5	D	+/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
<p>1: Für Erläuterungen der Level of Evidence (LoE) und Grade of Recommendation (GoR) siehe Anhang D. M = metastases (Metastasen); Peg = pegylated (pegyliert).</p>					

Tabelle 33: Empfehlungen zur Rehabilitation

Leitlinie	Empfehlung (Rehabilitation)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
Rehabilitation				
DMP Brustkrebs	<p>Im Rahmen des strukturierten Behandlungsprogramms ist im Einzelfall zu prüfen, ob eine Patientin von einer Rehabilitationsleistung profitieren kann.</p> <p>Die ambulante oder stationäre Rehabilitation ist ein Prozess, bei dem brustkrebserkrankte Patientinnen mithilfe eines multidisziplinären Teams darin unterstützt werden, die individuell bestmögliche physische und psychische Gesundheit zu erlangen oder wieder herzustellen und selbstbestimmt und gleichberechtigt am Leben in der Gesellschaft teilzuhaben. Eine Rehabilitationsleistung soll Benachteiligungen durch die Brustkrebserkrankung vermeiden helfen oder ihnen entgegenwirken (aus Abschnitt 1.8 „Rehabilitation“).</p> <p>Integraler Bestandteil der Therapie sind die rechtzeitige Versorgung mit Heil- und Hilfsmitteln (Perücken etc.) sowie die Einleitung von rehabilitationsspezifischen Maßnahmen (Physiotherapie, ggf. Lymphdrainage; sozialmedizinische Maßnahmen) (aus Abschnitt 1.4.1 „Grundsätze der Therapie“).</p>			
DRV	<p>ETM 1: Sport- und Bewegungstherapie Mind.: 75 % Dauer pro Woche: mind. 2 Stunden Häuf.pro Woche: an mind. 3 Tagen</p>	I	n. a.	[1467-1471]
	<p>ETM 4: Information und Motivation Mind.: 80 % Dauer: mind. 1 Stunde Häuf.: mind. 1-mal</p>	I	n. a.	[330,336,338,367,1472-1478]
	<p>ETM 5: Schulung Mind.: 80 % Dauer: mind. 1 Stunde Häuf.: mind. 1-mal</p>	I	n. a.	[330,336,338,367,1472-1478]

(Fortsetzung)



Tabelle 33: Empfehlungen zur Rehabilitation (Fortsetzung)

<b>Leitlinie</b>	<b>Empfehlung (Rehabilitation)</b>	<b>LoE<sup>1</sup></b>	<b>GoR<sup>1</sup></b>	<b>Literatur</b>
	ETM 7a: Entspannungstraining, theoretisch Mind.: 80 % Dauer pro Rehabilitation: 1-mal	I	n. a.	[330,338,367,1472,1479-1481]
	ETM 7b: Entspannungstraining, praktisch Mind.: 50 % Dauer: mind. 1,5 Stunden Häuf.: mind. 2-mal	I	n. a.	[330,338,367,1472,1476,1479-1481]
	ETM 8: Psychologische Beratung und Therapie Mind.: 40 % Dauer: mind. 1,5 Stunden Häuf.: mind. 2-mal	I	n. a.	[330]
	ETM 2: Physiotherapie Mind.: 75 % Dauer: mind. 2 Stunden Häuf.: mind. 3-mal	II	n. a.	[1482-1485]
	ETM 6a: Ernährungsschulung, theoretisch Mind.: 75 % Dauer pro Rehabilitation: mind. 1 Stunde	II	n. a.	[1147,1486-1493]
	ETM 6b: Ernährungsschulung, praktisch Mind.: 10 % Dauer pro Rehabilitation: mind. 3 Stunden	II	n. a.	[1147,1486-1493]

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Empfehlungen zur Rehabilitation (Fortsetzung)

<b>Leitlinie</b>	<b>Empfehlung (Rehabilitation)</b>	<b>LoE<sup>1</sup></b>	<b>GoR<sup>1</sup></b>	<b>Literatur</b>
	ETM 9: Künstlerische Therapien Mind.: 15 % Dauer: mind. 2 Stunden Häuf.: mind. 2-mal	IV	n. a.	[1494-1501]
	ETM 3: Lymphödemtherapie Mind.: 30 % Dauer: mind. 1 Stunde Häuf.: mind. 2-mal	IV	n. a.	[1502-1507]
	ETM 10: Ergotherapie Mind.: 40 % Dauer: mind. 1 Stunde Häuf.: mind. 2-mal	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	ETM 11a: Soziale und sozialrechtliche Beratung Mind.: 60 % Dauer pro Rehabilitation: mind. 15 Minuten Häufigkeit pro Rehabilitation: mind. 1-mal	n. a.	n. a.	[336,1474,1475,1477]
	ETM 11b: Unterstützung der beruflichen Integration Mind.: 15 % Dauer pro Rehabilitation: mind. 30 Minuten Häufigkeit pro Rehabilitation: mind. 2-mal	n. a.	n. a.	[336,1474,1475,1477]

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Empfehlungen zur Rehabilitation (Fortsetzung)

<b>Leitlinie</b>	<b>Empfehlung (Rehabilitation)</b>	<b>LoE<sup>1</sup></b>	<b>GoR<sup>1</sup></b>	<b>Literatur</b>
	ETM 11c: Organisation der Versorgung nach Rehabilitation Mind.: 50 % Dauer pro Rehabilitation: mind. 30 Minuten Häufigkeit pro Rehabilitation: mind. 2-mal	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
<p>1: Für Erläuterungen der Level of Evidence (LoE) und Grade of Recommendation (GoR) siehe Anhang D. ETM = Evidenzbasierte Therapiemodule; Häuf. = Häufigkeit pro Woche; Mind. = Mindestanteil entsprechend zu behandelnder Rehabilitandinnen.</p>				

Tabelle 34: Empfehlungen zur Kooperation der Versorgungssektoren

Leitlinie	Empfehlung (Kooperation der Versorgungssektoren)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
DMP Brustkrebs	Das Behandlungskonzept muss eine interdisziplinäre, professionen- und sektorenübergreifende Betreuung in qualifizierten Einrichtungen mit dem notwendigen logistischen Hintergrund gewährleisten. Eine qualifizierte Behandlung muss über die gesamte Versorgungskette gewährleistet sein. Überweisungserfordernisse müssen in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium der Patientin und der jeweiligen fachlichen Qualifikation des behandelnden Arztes sowie der regionalen Versorgungsstrukturen geprüft werden (aus Abschnitt 1.9 „Kooperation der Versorgungssektoren“).			
Generelle Empfehlungen				
SIGN	Patients should be seen at a one-step, multidisciplinary clinic involving breast clinicians, radiologists and cytology.	3	D	[1508]
SIGN	Clear lines of communication should be maintained between the primary care team and staff in the breast unit.	4	C	[1509]
SIGN	The GP should be made aware of the information given to the patients and relatives.	4	C	[1509]
SIGN	Centres and units should develop an integrated network of cancer care using common clinical guidelines, management protocols and strategies of care.	n. a.	C	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
Kooperation der Versorgungssektoren bei der Diagnostik				
NCCPC	In patients presenting solely with breast pain, with no palpable abnormality, there is no evidence to support the use of mammography as a discriminatory investigation for breast cancer. Therefore, its use in this group of patients is not recommended. Non-urgent referral may be considered in the event of failure of initial treatment and / or unexplained persistent symptoms.	III	B (DS)	[73,74]

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Empfehlungen zur Kooperation der Versorgungssektoren (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Kooperation der Versorgungssektoren)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
NCCPC	A woman's first suspicion that she may have breast cancer is often when she finds a lump in her breast. The primary health professional should examine the lump with the patient's consent. The features of a lump that should make the primary healthcare professional strongly suspect cancer are a discrete, hard lump with fixation, with or without skin tethering. In patients presenting in this way an urgent referral should be made, irrespective of age.	III, IV	C	[73,75-81]
NCCPC	In patients presenting with symptoms and / or signs suggestive of breast cancer, investigation prior to referral is not recommended.	IV	D	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Pretherapeutic assessment of suspicious lesions (BIRADS 4) Interdisciplinary board presentation	5	D	++ Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
NCCPC	In a woman aged 30 years and older with a discrete lump that persists after her next period, or presents after menopause, an urgent referral should be made.	n. a.	C	[75]
NCCPC	In a patient who has previously had histologically confirmed breast cancer, who presents with a further lump or suspicious symptoms, an urgent referral should be made, irrespective of age.	n. a.	C	[1510]
NCCPC	In patients presenting with unilateral eczematous skin or nipple change that does not respond to topical treatment, or with nipple distortion of recent onset, an urgent referral should be made.	n. a.	C	[1510]

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Empfehlungen zur Kooperation der Versorgungssektoren (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung (Kooperation der Versorgungssektoren)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
NCCPC	In patients presenting with spontaneous unilateral bloody nipple discharge, an urgent referral should be made.	n. a.	C	[75,1510]
NCCPC	Breast cancer in women aged younger than 30 years is rare, but does occur. Benign lumps (for example, fibroadenoma) are common, however, and a policy of referring these women urgently would not be appropriate; instead, non-urgent referral should be considered. However, in women aged younger than 30 years with: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ a lump that enlarges, or</li> <li>▪ a lump that has other features associated with cancer (fixed and hard), or</li> <li>▪ in whom there are other reasons for concern such as family history.</li> </ul> an urgent referral should be made.	n. a.	C, D	[1510]
NCCPC	The patient's history should always be taken into account. For example, it may be appropriate, in discussion with a specialist, to agree referral within a few days in patients reporting a lump or other symptom that has been present for several months.	n. a.	D	[1510]
NCCPC	A patient who presents with symptoms suggestive of breast cancer should be referred to a team specialising in the management of breast cancer.	n. a.	D	[1511]

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Empfehlungen zur Kooperation der Versorgungssektoren (Fortsetzung)

<b>Leitlinie</b>	<b>Empfehlung (Kooperation der Versorgungssektoren)</b>	<b>LoE<sup>1</sup></b>	<b>GoR<sup>1</sup></b>	<b>Literatur</b>
SIGN	Patients in whom the tripple assessment has not included cancer should have their case discussed at a mutlidisciplinary meeting involving specialists from surgery, nursing, pathology, oncology and imaging	n.a	√	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
Kooperation der Versorgungssektoren bei der Nachsorge				
SCCPG FU	The responsibility for follow-up should be formally allocated to a single physician.	II	n. a.	[357,1113,1512-1515]
SCCPG FU	Communication between all members of the team must be ensured to avoid duplication of visits and tests.	n. a.	n. a.	[1115]
<p>1: Für Erläuterungen der Level of Evidence (LoE) und Grade of Recommendation (GoR) siehe Anhang D.            BIRADS = Breast Imaging Reporting and Data System; DCIS = Ductal Carcinoma in Situ (duktuales In-situ-Karzinom); DS = Diagnostic studies (bezieht sich auf den vergebenen Evidenzgrad); GP = General practitioner (Allgemeinarzt).</p>				

Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie

Kernempfehlungen (S3-Leitlinie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
<b>Patientinneninformation und –aufklärung</b>			
<b>Statement Info-1</b> Die Bereitstellung qualifizierter und sachkompetenter Informationsmaterialien (Print oder Internetmedien) soll nach den Qualitätsanforderungen der Leitlinie Fraueninformation erfolgen, um Patientinnen durch eine verständliche Risikokommunikation (u. a. Angabe von absoluten Risikoreduktionen statt Relativprozenten) in ihrer selbstbestimmten Entscheidung für oder gegen medizinische Maßnahmen zu unterstützen.	n. a.	GCP	[54,1516]
<b>Statement Info-2</b> Die Art der Vermittlung von Informationen und der Aufklärung der Patientin soll nach folgenden Grundprinzipien einer patientenzentrierten Kommunikation erfolgen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ausdruck von Empathie und aktives Zuhören</li> <li>▪ direktes und einfühlsames Ansprechen schwieriger Themen</li> <li>▪ wenn möglich, Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, ggf. Erklärung von Fachbegriffen</li> <li>▪ Strategien, um das Verständnis zu verbessern (Wiederholung, Zusammenfassung wichtiger Informationen, Nutzung von Graphiken u. a.)</li> <li>▪ Ermutigung, Fragen zu stellen</li> <li>▪ Erlaubnis und Ermutigung, Gefühle auszudrücken</li> <li>▪ weiterführende Hilfe anbieten (s. a. Abschnitt Psychoonkologie)</li> </ul>	1b	A	[1517-1521]

(Fortsetzung)



Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie (Fortsetzung)

Kernempfehlungen (S3-Leitlinie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
<p><b>Statement Info-3</b></p> <p>Als Inhalte eines Therapieaufklärungsgesprächs sollten in jedem Fall folgende Punkte angesprochen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Operative Therapie: Möglichkeiten der brusterhaltenden Therapie (Operation gefolgt von Bestrahlung), Möglichkeiten der Rekonstruktion oder äußeren prothetischen Versorgung bei Mastektomie</li> <li>▪ Systemische Therapie: Prinzipien einer adjuvanten oder palliativen Therapie (Endokrin-, Chemo-, Antikörpertherapie)</li> <li>▪ Strahlentherapie: Prinzipien, Dauer und Nachbeobachtung, mögliche Akut- und Spätfolgen</li> <li>▪ Teilnahme an klinischen Studien, Prinzipien der Behandlung, Dauer und Durchführung der Therapie; angestrebte Behandlungsziele, bisher bekannte Wirkungen und Nebenwirkungen, Besonderheiten (Monitoring, zusätzliche Maßnahmen, Mitwirkung, Datenspeicherung und –verarbeitung)</li> <li>▪ Sonstige: Möglichkeiten der Prophylaxe und Behandlung therapiebedingter Nebenwirkungen (z. B. Emesis, Osteoporose, Lymphödem etc.), Notwendigkeit der Nachsorge, Möglichkeiten der Rehabilitation, psychoonkologische Unterstützung sowie Leistungen der Selbsthilfegruppen, Aspekte der Eigenverantwortung und Mitwirkung (z. B. Mitteilung von Symptomen und Problemen, Therapiecompliance)</li> </ul>	n. a.	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie (Fortsetzung)

Kernempfehlungen (S3-Leitlinie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
<b>Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs</b>			
<p><b>Statement Risk-1</b> Eine multidisziplinäre Beratung und genetische Testung soll in speziellen Zentren angeboten werden, wenn in der Familie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mindestens 3 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind</li> <li>▪ mindestens 2 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind, davon 1 vor dem 51. Lebensjahr</li> <li>▪ mindestens 1 Frau an Brustkrebs und 1 Frau an Eierstockkrebs erkrankt sind</li> <li>▪ mindestens 2 Frauen an Eierstockkrebs erkrankt sind</li> <li>▪ mindestens 1 Frau an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt ist</li> <li>▪ mindestens 1 Frau mit 35 Jahren oder jünger an Brustkrebs erkrankt ist</li> <li>▪ mindestens 1 Frau mit 50 Jahren oder jünger an bilateralem Brustkrebs erkrankt ist</li> <li>▪ mindestens 1 Mann an Brustkrebs und eine Frau an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt sind</li> </ul>	n. a.	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
<p><b>Statement Risk-2</b> Die Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms richtet sich nach den Leitlinien für das sporadische Mammakarzinom.</p> <p>Eine kontralaterale Mastektomie kann zur Reduktion des kontralateralen Zweitkarzinomrisikos durchgeführt werden, ein Überlebensvorteil dadurch ist jedoch nicht belegt.</p> <p>Eine bilaterale Ovariectomie kann zur Reduktion des Zweitkarzinomrisikos der Brust und der Eierstöcke durchgeführt werden. Ein Überlebensvorteil ist bisher ebenfalls nicht belegt.</p>	n. a.	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	3a	0	[1522-1524]
	3a	0	[1525,1526]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie (Fortsetzung)

Kernempfehlungen (S3-Leitlinie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
<p><b>Statement Risk-3</b> BRCA1-assoziierte Mammakarzinome weisen häufig einen charakteristischen histopathologischen und immunhistochemischen Phänotyp auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ invasives Karzinom (NOS) mit einem Wachstumsmuster ähnlich dem medullären Karzinom</li> <li>▪ G3-Morphologie</li> <li>▪ Östrogenrezeptor-, Progesteronrezeptor- und HER-2/neu-Negativität (triple-negativ)</li> </ul> <p>Bei Vorliegen dieser Charakteristika sollte vom Pathologen auf die Möglichkeit eines familiären Hintergrunds hingewiesen werden.</p>	2a	n. a.	[1527-1529]
Bei Vorliegen dieser Charakteristika sollte vom Pathologen auf die Möglichkeit eines familiären Hintergrunds hingewiesen werden.	n. a.	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
<b>Prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik bei symptomatischen Patientinnen</b>			
<p><b>Statement Stag-1: Basisdiagnostik</b> Als notwendige Basisuntersuchungen gelten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Klinische Brustuntersuchung: Inspektion, Palpation von Brust und Lymphabflussgebieten</li> <li>▪ Mammographie</li> <li>▪ Ultraschalldiagnostik</li> </ul> <p>Ergibt die klinische Brustuntersuchung einen auffälligen Befund, soll die Diagnostik durch bildgebende Verfahren und histologischen Nachweis komplettiert werden.</p> <p>Bei symptomatischen Befunden soll bei Frauen unter 40 Jahren die Sonographie als bildgebende Methode der ersten Wahl durchgeführt werden.</p> <p>Die Wirkungen endogener und exogener Hormone sind bei Durchführung und Befundung diagnostischer Maßnahmen zu berücksichtigen.</p>	n. a.	A	[1530-1535]
Bei symptomatischen Befunden soll bei Frauen unter 40 Jahren die Sonographie als bildgebende Methode der ersten Wahl durchgeführt werden.	3b	A	[1536]
Die Wirkungen endogener und exogener Hormone sind bei Durchführung und Befundung diagnostischer Maßnahmen zu berücksichtigen.	2b	B	[31,1530,1533,1537]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie (Fortsetzung)

Kernempfehlungen (S3-Leitlinie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
<p><b>Statement Stag-2: Mammographie</b></p> <p>Die Mammographie ist zurzeit die einzige für die Erkennung von Brustkrebsvorstufen oder frühen Tumorstadien allgemein als wirksam anerkannte Methode.</p>	1a	A	[1530,1532,1534,1535,1538]
<p>Hohe mammographische Dichte (ACR 3 und 4) ist neben der BRCA1/2-Mutation höchster individueller Risikofaktor, sodass die in dieser Situation begrenzte Sensitivität der Mammographie durch eine sie ergänzende Sonographie angehoben werden sollte.</p>	3b	B	[1536]
<p><b>Statement Stag-3: Sonographie</b></p> <p>Die Sonographie ist eine Zusatzuntersuchung für die Abklärung unklarer Befunde.</p>	n. a.	A	[31,1530,1532-1535]
<p>Die Sonographie sollte zur Abklärung klinisch nicht tastbarer, mammographischer Befunde BIRADS 0, III, IV und V eingesetzt werden.</p>	2b	B	[1536]
<p>Das Ziel einer standardisiert durchgeführten Mammasonographie ist die systematische und reproduzierbare Durchuntersuchung beider Mammae und der Axilla.</p>	2b	B	[31,1534,1539]
<p>Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität sollte auch für die Anwendung der Mammasonographie als Voraussetzung nachgewiesen werden.</p>	n. a.	GCP	[1539]
<p><b>Statement Stag-4: Kontrastmittel-MRT</b></p> <p>Eine MRT mit Kontrastmittel (KM-MRT) sollte präoperativ empfohlen werden für das lokale Staging (Exzisionsgrenzen) beim lobulären Mammakarzinom.</p>	3b	B	[1540]
<p>Eine strenge Kopplung zwischen KM-MRT und der Möglichkeit für MRT-gestützte Interventionen soll für die Nutzung der Empfehlungen gewährleistet sein.</p> <p>Bei anderen Indikationen (Multizentrität, okkultes Mammakarzinom u. a. m.) sollte eine KM-MRT nur dann erfolgen, wenn auch die Möglichkeiten für MRT-gestützte Interventionen vorhanden sind.</p>	n. a.	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie (Fortsetzung)

Kernempfehlungen (S3-Leitlinie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
<b>Statement Stag-5: Bildgebungsgesteuerte minimalinvasive Biopsie</b> Die histologische Diagnostik abklärungsbedürftiger Befunde soll durch Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie oder offene Biopsie erfolgen. Perkutane Interventionen sollen nach den Qualitätsempfehlungen durchgeführt werden.	3a	A	[31,1534,1541,1542]
Die Feinnadelbiopsie soll nicht als Standardmethode angewandt werden.	2b	A	[31,1534,1541]
Die interventionell gesteuerte Gewebeprobengewinnung zur histopathologischen Diagnosesicherung und Therapieplanung soll erfolgen bei: mammographischen Befunden BIRADS IV und V und/oder sonographischen Befunden US-BIRADS IV oder V und/oder magnetresonanztomographischen Befunden MRT-BIRADS IV oder V.	3a	A	[31,1534]
Bei der interventionellen, vorzugsweise sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie sollten $\geq 3$ repräsentative Proben bei $\leq 16G$ entnommen werden.	3b-2b	B	[1543,1544]
Bei Vorliegen von Mikrokalk soll vorzugsweise die stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie eingesetzt werden.	3b-2b	B	[1536]
Die Vakuumbiopsie sollte auch bei MRT-gesteuerter Gewebegewinnung eingesetzt werden.	n. a.	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
Nach minimalinvasiver bildgebungsgesteuerter Gewebsentnahme soll die Ergebniskontrolle durch Korrelation der bildgebenden Diagnostik mit dem histopathologischen Befund erfolgen.	n. a.	A	[31,1532,1534,1542,1545]
Bei histopathologisch benignem Befund sollte eine bildgebende Kontrolle mit der entsprechenden Untersuchungsmethode nach 6 Monaten erfolgen.	n. a.	B	[1534,1545]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie (Fortsetzung)

<b>Kernempfehlungen (S3-Leitlinie)</b>	<b>LoE<sup>1</sup></b>	<b>GoR<sup>1</sup></b>	<b>Literatur</b>
Statement Stag-6: Offene Exzisionsbiopsie Die operative Qualitätssicherung für die offene diagnostische Exzision von mammografisch detektierten Läsionen soll in Anlehnung an die Leitlinien der Europäischen Kommission erfolgen. Das Operationsziel (diagnostisch, therapeutisch) sollte eindeutig definiert werden.	n. a.	A	[31,1546]
Bei der präoperativen Drahtmarkierung nicht tastbarer Befunde soll der Draht den Herd penetrieren und den Herd um weniger als 1 cm überragen. Wenn der Draht den Herd nicht penetriert, soll die Entfernung zwischen Draht und Herdrand $\leq 1$ cm sein. Bei nicht raumfordernden Prozessen kann eine Markierung des operationsrelevanten Zielvolumens sinnvoll sein.	3b	A	[31,1546]
Die präoperative Markierung und der bildgebende Nachweis einer adäquaten Resektion sollen bei nicht tastbaren Veränderungen grundsätzlich erfolgen.	3b	A	[31,1531,1546]
Das Operationsmaterial soll topographisch eindeutig markiert und ohne Inzision am gewonnenen Gewebematerial an den Pathologen gesandt werden.	n. a.	A	[31,1542,1547]
Die intraoperative Dignitätsfestlegung durch Schnellschnitt soll nur ausnahmsweise erfolgen. Voraussetzungen für einen Schnellschnitt an Operationspräparaten der Mamma sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ die Läsion ist intraoperativ und im Präparat palpabel</li> <li>▪ die Läsion ist groß genug (im Allgemeinen <math>&gt; 10</math> mm)</li> </ul>	n. a.	A	[31,1546]
<b>Statement Stag-7</b> Bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen und bei klinischem Verdacht auf Metastasierung sollte bereits prätherapeutisch ein Staging mit folgenden Einzeluntersuchungen erfolgen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Röntgen-Thorax-Untersuchung</li> <li>▪ Leberultraschall</li> <li>▪ Skelettszintigraphie</li> </ul>	5	B	[123,124]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie (Fortsetzung)

Kernempfehlungen (S3-Leitlinie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
<b>Präinvasive Läsionen</b>			
<b>Statement DCIS-1</b> Das therapeutische Konzept bei radiologischem Verdacht oder dem Nachweis einer potenziellen Vorläuferläsion und präinvasiven Läsionen in einer Stanz-/Vakuumbiopsie sollte interdisziplinär (Radiodiagnostik, Operateur, gegebenenfalls Pathologie) erstellt werden.	n. a.	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
<b>Statement DCIS-2</b> Bei der Behandlung der Patientin mit duktalem Carcinoma in situ (DCIS) müssen der Patientin die Pro- und Kontra-Argumente der einzelnen Therapien bzw. deren Kombination einschließlich möglicher Nebenwirkungen, Folgetherapien sowie der Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit und den fehlenden Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit erläutert und ihr ein individuelles Therapiekonzept angeboten werden (Houghton, J et al. 2003).	n. a.	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
<b>Statement DCIS-3</b> Ein axilläres Staging (Sentinel-Node-Biopsie oder Axilladissektion) ist beim DCIS in der Regel nicht indiziert.	n. a.	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
<b>Statement DCIS-4</b> Eine postoperative Bestrahlungsbehandlung nach brusterhaltender Operation wegen eines DCIS senkt die Rate an invasiven und nichtinvasiven Lokalrezidiven.	1a	n. a.	[612,979,1548]
Es liegen Hinweise dafür vor, dass der Effekt einer Strahlenbehandlung von individuellen Faktoren abhängt, wie Alter der Patientin, Ausdehnung des Tumors, Grading, operatives Vorgehen und Resektionsstatus.	n. a.	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie (Fortsetzung)

Kernempfehlungen (S3-Leitlinie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
<b>Operative Therapie des invasiven Karzinoms</b>			
<b>Statement Allg-1</b> Als Basis der Therapie für alle nicht fortgeschrittenen Mammakarzinome muss der Tumor mit einem tumorfreien Resektionsrand (R0) exstirpiert werden.	1b	A	[377,379]
<b>Statement Allg-2</b> Der mikroskopisch gemessene Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand sollte 1 mm oder mehr für das invasive Karzinom betragen.	n. a.	GCP	[1546,1549-1551]
<b>Statement Allg-3</b> Der mikroskopisch gemessene Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand sollte 5 mm oder mehr für das intraduktale Karzinom (DCIS) betragen.	n. a.	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
<b>Statement Allg-4</b> Ziel der operativen Therapie ist die Tumorentfernung. Dabei ist eine brusterhaltende Therapie (BET) mit nachfolgender Bestrahlung bezüglich des Überlebens der alleinigen modifiziert radikalen Mastektomie (MRM) gleichwertig.	1a	n. a.	[380,384,602,603,1552]
Deshalb sollen alle Patientinnen über die Möglichkeit der brusterhaltenden Therapie (BET) und der modifiziert radikalen Mastektomie (MRM) mit der Möglichkeit einer primären oder sekundären Rekonstruktion aufgeklärt werden. Der Wunsch der Patientin ist entscheidend.	n. a.	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)



Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie (Fortsetzung)

Kernempfehlungen (S3-Leitlinie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
<p><b>Statement Allg-5</b></p> <p>Eine modifiziert radikale Mastektomie soll bei nachstehenden Indikationen erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ diffuse, ausgedehnte Kalzifikation vom malignen Typ</li> <li>▪ Multizentrität</li> <li>▪ inkomplette Entfernung des Tumors (inkl. Intraduktale Komponente), auch nach Nachresektion</li> <li>▪ inflammatorisches Mammakarzinom, ggf. nach Vorbehandlung</li> <li>▪ voraussichtlich nicht zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis bei brusterhaltender Therapie</li> <li>▪ klinische Kontraindikationen zur Nachbestrahlung nach brusterhaltender Therapie</li> <li>▪ Wunsch der aufgeklärten Patientin</li> </ul>	2b	A	[390,391]
<p><b>Statement Allg-6</b></p> <p>Jede Patientin, bei der eine Brustamputation durchgeführt wird, sollte über die Möglichkeit einer sofortigen oder späteren Brustrekonstruktion oder den Verzicht auf rekonstruktive Maßnahmen aufgeklärt werden; dabei sollte auch der Kontakt zu einer Selbsthilfegruppe angeboten werden.</p>	n. a.	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
<p><b>Statement Allg-7</b></p> <p>Die Bestimmung des histologischen Nodalstatus (pN-Status) ist Bestandteil der operativen Therapie des invasiven Mammakarzinoms. Diese soll mit Hilfe der Sentinellymphknoten-Entfernung (SLNE) erfolgen.</p> <p>Die SLNE ist hinsichtlich der lokalen Kontrolle der Axilladissektion gleichwertig.</p> <p>Die Morbidität nach SLNE ist im Vergleich zur Axilladissektion signifikant reduziert.</p> <p>Bei Patientinnen, die keine SLNE erhalten können oder die einen positiven SLN aufweisen, muss eine axilläre Dissektion mit Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten aus den Levels I und II erfolgen.</p>	GCP	A	[40,479,556]
Die SLNE ist hinsichtlich der lokalen Kontrolle der Axilladissektion gleichwertig.	1b	n. a.	[1553-1556]
Die Morbidität nach SLNE ist im Vergleich zur Axilladissektion signifikant reduziert.	1a	n. a.	[556,1557,1558]
Bei Patientinnen, die keine SLNE erhalten können oder die einen positiven SLN aufweisen, muss eine axilläre Dissektion mit Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten aus den Levels I und II erfolgen.	n. a.	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie (Fortsetzung)

Kernempfehlungen (S3-Leitlinie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
<p><b>Statement Allg-8</b></p> <p>Wenn die Entfernung des Sentinellymphknotens durchgeführt wird, müssen die Qualitätskriterien der Fachgesellschaften eingehalten werden.</p>	n. a.	n. a.	[40,479]
<b>Pathomorphologische Untersuchung</b>			
<p><b>Statement Patho-1: Allgemeine Grundsätze für Operationsmaterial</b></p> <p>Das Operationsmaterial ist im Regelfall eindeutig topografisch markiert und ohne vorherige Gewebeentnahme durch den Kliniker/Operateur (oder andere) an den Pathologen zu übersenden.</p>	n. a.	GCP	[125,1547]
<p><b>Statement Patho-2: Histologische Klassifikation invasiver Karzinome</b></p> <p>Alle invasiven Karzinome werden histologisch klassifiziert (nach WHO 2003).</p>	n. a.	GCP	[125,135,1549,1559]
<p><b>Statement Patho-3: Grading invasiver Karzinome</b></p> <p>Bei allen invasiven Mammakarzinomen ist ein Grading nach WHO (Elston und Ellis-Modifikation des Bloom und Richardson-Gradings; Elston und Ellis 1991) durchzuführen.</p>	n. a.	GCP	[125,135,1549,1559]
<p><b>Statement Patho-4: Hormonrezeptor- (ER bzw. PgR) und HER2-Status invasiver Karzinome</b></p> <p>Beim invasiven Mammakarzinom sind in der Primärdiagnostik der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie der HER2-Status zu bestimmen.</p>	2a	A	Hormonrezeptorstatus: [1547,1549,1560] HER-2-Status: [304,1547,1560,1561]
<p>Die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus soll immunhistochemisch erfolgen, vorzugsweise bereits in der Stanzbiopsie. Es ist jeweils der Prozentsatz positiver Tumorzellkerne anzugeben, wobei Summations-Scores unter Nennung des Verfahrens (Allred (Quick)-Score, Immunreaktiver Score nach Remmele und Stegner) gebildet werden können.</p>	n. a.	GCP	[161]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie (Fortsetzung)

Kernempfehlungen (S3-Leitlinie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
Als Voraussetzung für die Trastuzumab-Therapie wird HER2-Positivität definiert als eine immunhistochemisch nachgewiesene Protein-Überexpression mit einem Score 3+ oder eine vorzugsweise mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder Chromogenein-situ-Hybridisierung (CISH) nachgewiesene Genamplifikation.	1b	A	[304,1547,1561-1563]
Bei der Bestimmung des Hormonrezeptor- und HER2-Status muss die Zuverlässigkeit der eingesetzten Nachweisverfahren sichergestellt sein. Dies beinhaltet die interne Testvalidierung, die Verwendung standardisierter Protokolle und interner Kontrollen sowie die regelmäßige erfolgreiche Teilnahme an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen.	n. a.	GCP	[304,1562]
<b>Statement Patho-5</b> Zur Einschätzung des Erkrankungsverlaufs (Prognose) und der voraussichtlichen Wirkung systemischer Therapien (Prädiktion) sind die Eigenschaften des Tumors und die Situation der Patientin zu dokumentieren.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
Als Prognosefaktoren sind zu erheben:	1a	A	[141-145,1564]
▪ pTNM-Status (Tumorgroße, axillärer Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung)			
▪ Resektionsrand (R-Klassifikation) LOE 1b, Empfehlungsgrad A und Sicherheitsabstände GCP	1b	A, GCP	[141,150,1565]
▪ histologischer Typ	2b	A	[151]
▪ Grading	2a	A	[132]
▪ Lymphgefäß- und Gefäßeinbruch (Lx, Vx)	2b	B	[1566-1569]
▪ Alter	n. a.	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie (Fortsetzung)

Kernempfehlungen (S3-Leitlinie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
Als obligate prädiktive Faktoren sind zu erheben:			
▪ Östrogen- / Progesteronrezeptorstatus für eine Hormontherapie.	1a	A	[141,1570-1572]
▪ HER2/neu-Status für eine Behandlung mit Trastuzumab	1b	A	[141,285,302,604,901]
▪ Menopausenstatus für den Einsatz von GnRH-Analoga	1c	A	[1573]
Beim nodalnegativen Mammakarzinom können die Invasionsfaktoren uPA und PAI-1 weitere prognostische Informationen liefern.	1a	n. a.	[41,162,272]
Der Einsatz von Analysen der Genexpression – PCR-basiert oder mittels Microarrays – zur Beurteilung der Prognose oder des Therapieansprechens (Prädiktion) ist für den Routineeinsatz noch nicht validiert und kann daher nicht empfohlen werden.	5	B	[156,1574]
<b>Statement Patho-6: Schnellschnittuntersuchung</b>	n. a.	GCP	[125,1549,1551]
Die intraoperative Dignitätsfestlegung durch Schnellschnitt soll nur ausnahmsweise erfolgen. Voraussetzungen für einen Schnellschnitt an Operationspräparaten der Mamma sind:			
▪ die Läsion ist intraoperativ und im Präparat palpabel			
▪ die Läsion ist groß genug (im Allgemeinen > 10 mm)			
<b>Statement Patho-7: Lymphknotenstatus</b>	n. a.	GCP	[134,1549,1559,1560]
Der Lymphknotenstatus wird anhand der histologischen Untersuchung aller entfernten Lymphknoten erhoben. Folgende Angaben sind dabei obligat: Zahl entfernter und befallener Lymphknoten, Kapseldurchbruch, pN-Kategorie (nach TNM-Klassifikation, 6. Auflage UICC 2002).			

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie (Fortsetzung)

Kernempfehlungen (S3-Leitlinie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
<b>Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms</b>			
<b>Statement RT-1: Radiotherapie nach BET (allgemein)</b> Bei invasivem Karzinom ist eine Bestrahlung der betroffenen Brust nach brusterhaltender Operation indiziert.	1a	A	[599,612,1535,1538,1549,1575]
Die perkutane Hochvolt-Bestrahlungsbehandlung bewirkt Verbesserungen der lokalen Tumorkontrolle und des Gesamtüberlebens.	1a	n. a.	[13,599,600,626,1576-1578]
<b>Statement RT-2: Durchführung der Radiotherapie nach BET</b> Das Zielvolumen der perkutanen Nachbestrahlung soll die gesamte verbliebene Brust und die angrenzende Thoraxwand einschließen.	1a	A	[600,1535,1549,1575,1578,1579]
Die Dosis soll ca. 50 Gy in konventioneller Fraktionierung betragen (5 x 1,8–2,0 Gy/Woche).	1a	A	[13,589,1535,1549,1575,1578,1579]
Eine lokale Dosisaufsättigung (Boost-Bestrahlung) des Tumorbettes senkt die lokale Rezidivrate in der Brust in allen Altersgruppen, ohne dadurch einen Überlebensvorteil zu bewirken (Antonini, N et al. 2007; Bartelink, H et al. 2007; Romestaing, P et al. 1997). Die Boost-Bestrahlung ist in der Regel indiziert. Die empfohlene Boost-Dosis beträgt 10-16 Gy in konventioneller Fraktionierung (5 x 1,8–2,0 Gy/Woche).	1b	B	[57,607,1580]
Bei postmenopausalen Patientinnen mit sehr niedrigem Lokalrezidivrisiko (insbes. Alter > 60 Jahre und kleinen Tumoren) ist der absolute Vorteil der Boost-Bestrahlung gering. In dieser Subgruppe sollte ggfs. Auf eine Boost-Bestrahlung verzichtet werden.	2a	B	[1535,1537,1538,1579]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie (Fortsetzung)

Kernempfehlungen (S3-Leitlinie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
<p><b>Statement RT-3: Teilbrustbestrahlung</b> Die Teilbrustbestrahlung als alleinige intra- oder postoperative Bestrahlungsbehandlung unter Verzicht auf eine Homogenbestrahlung der gesamten Brust stellt derzeit ein experimentelles Vorgehen dar und soll nicht außerhalb von Studien erfolgen.</p>	3	A	[1538,1579]
<p><b>Statement RT-4: Radiotherapie nach Mastektomie</b> Die postoperative Radiotherapie der Brustwand nach Mastektomie senkt das Risiko eines lokoregionalen Rezidivs.</p>	1a	n. a.	[13,626,1535,1538,1549,1575,1576,1578,1579]
Bei Patientinnen mit hohem Lokalrezidivrisiko wird auch das Gesamtüberleben verbessert.	1a	n. a.	[13,601,626,1578]
Bei folgenden Situationen ist daher die postoperative Strahlentherapie der Brustwand nach Mastektomie indiziert:			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ T3/T4</li> </ul>	2a	A	[1535,1579,1581]
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ R1-/R2-Resektion</li> </ul>	2a	A	[1535,1579,1581]
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pN+(&gt;3)</li> </ul>	1a	A	[1535,1538,1579,1581]
Patientinnen mit 1-3 befallenen Lymphknoten können von einer Radiotherapie profitieren.	1a	0	[626,1579,1582]
Nach primärer (neoadjuvanter) systemischer Therapie soll sich die Indikation zur Radiotherapie nach der prätherapeutischen T- und N-Kategorie richten, unabhängig vom Ausmaß des Ansprechens auf die primäre systemische Therapie.	2a	A	[136,1579,1583]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie (Fortsetzung)

Kernempfehlungen (S3-Leitlinie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
<b>Statement RT-5: Radiotherapie des regionalen Lymphabflusses</b> Der Wert einer Nachbestrahlung des regionalen Lymphabflusses ist bisher nicht durch prospektive und randomisierte Studien eindeutig belegt und muss individuell entschieden werden.	3b	n. a.	[639,1535,1549,1575,1579,1581]
Bei negativer Sentinel-Node-Biopsie ist eine Bestrahlung der Axilla nicht indiziert.	1b	A	[1555,1584]
Eine Strahlentherapie der Axilla wird nur empfohlen bei:			
▪ Resttumor in der Axilla	2b	A	[1535,1579,1581,1582]
▪ eindeutigem klinischen Befall oder positivem SN-Status und nicht erfolgter oder inkompletter Axilladissektion	3b	A	[448,1535,1579,1581]
Es gibt keine ausreichenden Daten, die einen Vorteil der Strahlentherapie der Axilla bei histologisch extrakapsulärem Wachstum belegen konnten. Sie ist damit in dieser Situation nicht indiziert. Eine Strahlentherapie der Mammaria-interna-Lymphabflussregion wird generell nicht empfohlen (NCCN 2007).	n. a.	n. a.	[1579]
Eine Strahlentherapie der supra-/infraklavikulären Lymphabflusswege wird empfohlen bei:			
▪ > 3 befallenen axillären Lymphknoten	2a	B	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
▪ Befall des Level III der Achselhöhle	3b	B	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie (Fortsetzung)

Kernempfehlungen (S3-Leitlinie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bei Indikation zur Bestrahlung der Achselhöhle</li> </ul>	3b	B	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
Falls die Indikation zur Bestrahlung von Lymphabflussgebieten gestellt wird, erfolgt die Strahlentherapie mit ca. 50 Gy in konventioneller Fraktionierung (5 x 1,8–2,0 Gy/Woche). Bei der Bestrahlung der supraklavikulären Lymphabflussregion sollte eine Einzeldosis von 1,8 Gy bevorzugt werden.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
<p><b>Statement RT-6: Radiotherapie bei lokal weit fortgeschrittenem Tumor und bei primärer Inoperabilität</b></p> <p>Für Patientinnen mit primär inoperablen Karzinomen (Stadium IIIB) wird eine primäre Systemtherapie, gefolgt von Operation und postoperativer Strahlentherapie, empfohlen.</p>	1b	B	[136,1535,1579,1581,1585]
Wird durch die Systemtherapie keine Operabilität erreicht, ist eine Strahlentherapie – eventuell auch in Kombination mit simultaner Systemtherapie – indiziert.	n. a.	B	[136,1579,1581,1585]
<p><b>Statement RT-7: Therapiesequenz von Chemo- und Radiotherapie</b></p> <p>Die Überlegenheit einer speziellen zeitlichen Sequenz von Chemo- und Radiotherapie ist nicht ausreichend belegt. Grundsätzlich ist die Sequenz postoperativ von dem dominierenden Rezidivrisiko abhängig, zumal der optimale Zeitpunkt nicht ausreichend abgesichert ist.</p>	1a	B	[590,596,759,1586,1587]
<p><b>Statement RT-8: Therapiesequenz von Antikörper- und Radiotherapie</b></p> <p>Es liegen noch keine ausreichenden Daten zur Sequenz von Trastuzumab und Radiotherapie vor. Die simultane Applikation von Trastuzumab zur Strahlentherapie scheint die Nebenwirkungen der Strahlentherapie nicht gravierend zu erhöhen und kann verantwortet werden, sofern keine Bestrahlung des Mammaria-interna-Lymphabflusses vorgesehen ist.</p>	3a	n. a.	[303,897,1588,1589]

(Fortsetzung)



Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie (Fortsetzung)

<b>Kernempfehlungen (S3-Leitlinie)</b>	<b>LoE<sup>1</sup></b>	<b>GoR<sup>1</sup></b>	<b>Literatur</b>
<p><b>Statement RT-9: Therapiesequenz von Tamoxifen und Radiotherapie</b>            Antiöstrogene Therapieformen können simultan zur Radiotherapie oder sequenziell durchgeführt werden.</p>	1a	n. a.	[1590-1594]
<b>Systemische adjuvante Therapie (endokrine, Chemo-, Antikörpertherapie)</b>			
<p><b>Statement Adj-1</b>            Die medikamentöse Behandlung der Primärerkrankung wird in Form einer Chemotherapie, einer endokrinen Therapie, einer Immuntherapie oder in einer Kombination dieser Therapieformen vor oder nach der Operation durchgeführt.</p>	1a	n. a.	[176,1547,1595]
<p><b>Statement Adj-2</b>            Durch die systemische Therapie lassen sich die Rezidivrate und die Mortalität reduzieren. Dies gilt für die Polychemotherapie, insbesondere bei Gabe von Anthrazyklinen und Taxanen, die medikamentöse Ausschaltung der Ovarialfunktion, Tamoxifen, Aromatasehemmer und Trastuzumab. Das absolute Ausmaß dieser Effekte ist abhängig vom Risiko der Erkrankung.</p>	1a	n. a.	[176,736,1596]
<p><b>Statement Adj-3</b>            Integraler Bestandteil aller systemischer Therapien ist eine optimale supportive Begleittherapie (z. B. Antiemesis, Versorgung mit Perücken etc.). Alle Patientinnen müssen über mögliche Nebenwirkungen und Spätfolgen aufgeklärt werden und Prophylaxemaßnahmen angeboten bekommen.</p>	n. a.	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
<p><b>Statement Adj-4</b>            Ältere Patientinnen sollten eine den jüngeren Patientinnen vergleichbare systemische adjuvante Therapie erhalten. Die veränderte Organfunktion und Komorbiditäten sind bei der Indikationsstellung und Durchführung adjuvanter Therapiemaßnahmen zu berücksichtigen.</p>	n. a.	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie (Fortsetzung)

Kernempfehlungen (S3-Leitlinie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
<p><b>Statement Adj-5</b> Bei Patientinnen mit Östrogen- und / oder Progesteronrezeptor-positiven Tumoren ist eine endokrine Behandlung indiziert.</p> <p>Diese sollte erst nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden.</p>	1a  2	A  B	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar  [736,1597,1598]
<p><b>Statement Adj-6</b> Die adjuvante Antiöstrogen-Therapie mit Tamoxifen 20 mg pro Tag erfolgt über eine Zeitdauer von 5 Jahren bzw. bis zum Rezidiv.</p> <p>Ist die Therapiedauer deutlich kürzer als 5 Jahre gewesen, ist die Reinitiierung zur Komplettierung der 5 Jahre sinnvoll.</p>	1a  2a	A  B	[1373]  [689,692,1599,1600]
<p><b>Statement Adj-7</b> Bei prämenopausalen Frauen kann die Ausschaltung der Ovarialfunktion durch GnRH-Analoga, Ovariectomie oder Radiomenolyse die Krankheit günstig beeinflussen. Die Wirksamkeit ist vergleichbar zu einer CMF-Chemotherapie. Eine Therapie mit GnRH-Analoga soll über mindestens 2 Jahre durchgeführt werden.</p> <p>Die Wirksamkeit der Ovarialfunktionsausschaltung nach Chemotherapie ist ungewiss.</p>	1b	A	[1601]  Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
<p><b>Statement Adj-8</b> Bei der sicher postmenopausalen Frau sind Aromatasehemmer der 3. Generation dem Tamoxifen überlegen. Bei entsprechender Risikokonstellation können diese primär für 5 Jahre, für 2–3 Jahre im Wechsel nach 2–3 Jahren Tamoxifen oder für 5 Jahre nach 5 Jahren Tamoxifen verabreicht werden.</p>	1b	A	[694,698,706,712,1602,1603]
<p><b>Statement Adj-9</b> <b>Eine Chemotherapie ist in den empfohlenen Dosierungen zu verabreichen.</b></p>	1a	A	[784,1604-1606]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie (Fortsetzung)

<b>Kernempfehlungen (S3-Leitlinie)</b>	<b>LoE<sup>1</sup></b>	<b>GoR<sup>1</sup></b>	<b>Literatur</b>
Bei Unterdosierung oder Reduktion der Zyklen droht ein Effektivitätsverlust.	1a	A	[763,784,1604,1607,1608]
Eine Dosissteigerung von Cyclophosphamid oder Doxorubicin führt zu keiner Verbesserung der Effektivität.	1b	A	[776,1606,1609]
<b>Statement Adj-10</b> Zytostatika können zeitlich simultan oder sequenziell verabreicht werden. Bei erhöhtem Rezidivrisiko sollten dosisdichte Therapien eingesetzt werden, die jedoch nur in erfahrenen Zentren verabreicht werden sollten.	1b	B	[776,807,1596,1607,1610]
<b>Statement Adj-11</b> Eine adjuvante Kombinationschemotherapie sollte ein Anthrazyklin enthalten. Die Indikationsstellung ist vom Nodalstatus und Rezeptorstatus unabhängig.	1a	A	[176,1595,1596,1611]
<b>Statement Adj-12</b> Patientinnen mit befallenen axillären Lymphknoten sollten eine adjuvante Kombinationstherapie mit Taxanen erhalten.	1b	B	[776,800,801,807,1612-1614]
<b>Statement Adj-13</b> Eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie wird heute als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes angesehen.	1c	A	[833,987,1615]
<b>Statement Adj-14</b> Die neoadjuvante Chemotherapie stellt eine alternative Behandlungsmöglichkeit für Frauen dar, bei denen eine Indikation für eine Mastektomie vorliegt, die aber eine brusterhaltende Operation wünschen.	1b	0	[1615]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie (Fortsetzung)

<b>Kernempfehlungen (S3-Leitlinie)</b>	<b>LoE<sup>1</sup></b>	<b>GoR<sup>1</sup></b>	<b>Literatur</b>
Der Effekt ist bei hormonrezeptornegativen Karzinomen am größten.	2b		[389,1616]
Eine Resektion in den neuen Tumorgrenzen ist möglich, wenn dadurch eine R0-Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand erreicht werden kann.	3b	0	[136]
<b>Statement Adj-15</b> Eine primäre Hormontherapie stellt eine Option für postmenopausale Patientinnen mit rezeptorpositivem Tumor dar, bei denen eine Operation kontraindiziert ist oder eine Operation abgelehnt wird.	n. a.	0	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
<b>Statement Adj-16</b> Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren (immunhistochemisch Score 3+ und/oder FISH-positiv) sollen eine Behandlung mit Trastuzumab über 1 Jahr erhalten. Dies kann simultan zu einem Taxan oder sequenziell zu einer Anthrazyklin(Taxan)-haltigen Chemotherapie verabreicht werden.	1b	A	[302,303,894,1617]
<b>Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs</b>			
<b>Statement Rez-1</b> Beim intramammären Rezidiv (DCIS/invasives Karzinom) wird durch die sekundäre Mastektomie die beste lokale Tumorkontrolle erzielt.	3b	n. a.	[1267,1618]
Bei günstiger Ausgangssituation, z. B. DCIS oder invasives Karzinom mit langem rezidivfreien Intervall, fehlendem Hautbefall, großem räumlichen Abstand zur ersten Tumorlokalisation kann in vertretbaren Fällen organerhaltend operiert werden.	4	0	[1271,1272,1619,1620]
Bei organerhaltender Operation muss die Patientin auf ein erhöhtes Risiko für ein erneutes intramammäres Rezidiv hingewiesen werden.	n. a.	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie (Fortsetzung)

<b>Kernempfehlungen (S3-Leitlinie)</b>	<b>LoE<sup>1</sup></b>	<b>GoR<sup>1</sup></b>	<b>Literatur</b>
<b>Statement Rez-2</b> Ein isoliertes Thoraxwandrezidiv ist nach Möglichkeit operativ vollständig (R0) zu entfernen.	2a	A	[1266]
<b>Statement Rez-3</b> Im Fall eines isolierten regionalen Rezidivs sollte eine lokale Kontrolle der Erkrankung durch Operation / Radiotherapie angestrebt werden.	n. a.	A	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
<b>Statement Rez-4</b> Der Wert einer postoperativen Systemtherapie nach Resektion eines lokoregionalen Rezidivs ist hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht ausreichend belegt. Es liegen Hinweise vor, dass das krankheitsfreie Intervall durch eine Systemtherapie verlängert werden kann.	1b	B	[1271,1621]
<b>Statement Rez-5</b> Eine Bestrahlung nach Rezidivoperation sollte interdisziplinär diskutiert und entschieden werden. Eine postoperative Radiotherapie ist indiziert, wenn keine vorangegangene Radiotherapie erfolgt war oder das Lokalrezidiv nicht radikal operiert wurde (R1-2). Bei inoperablem Lokalrezidiv kann eine palliative Radiotherapie sinnvoll sein.	4	0	[1622]
<b>Fernmetastasen</b>			
<b>Statement Met-1</b> Die Patientin mit nachgewiesenen Fernmetastasen des Mammakarzinoms ist besonders ausführlich über Therapieoptionen aufzuklären und in die Entscheidung mit einzubeziehen. Einer Forderung der Patientin nach Informationen über alle relevanten verfügbaren Maßnahmen, inklusive supportiver und komplementärer Behandlungsmöglichkeiten, sollte nachgekommen werden.	n. a.	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie (Fortsetzung)

Kernempfehlungen (S3-Leitlinie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
<p><b>Statement Met-2</b></p> <p>Die Therapiewahl erfolgt krankheitsadaptiert und individualisiert nach den Erwartungen, Wertvorstellungen und Wünschen der Patientin, dem Beschwerdebild, der Komorbidität, dem Alter und Allgemeinzustand, der Aggressivität der Erkrankung und Lokalisation der Metastasen, der Art der adjuvanten und palliativen Vorbehandlung, dem HER2-Status, dem Hormonrezeptorstatus und dem Menopausenstatus.</p>	n. a.	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
<p><b>Statement Met-3</b></p> <p>Folgende prognostische und prädiktive Faktoren sollten vor dem Einsatz einer palliativen Therapie erhoben werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ der Hormonrezeptorstatus für eine Hormontherapie</li> <li>▪ der HER2-Status für eine Therapie mit Trastuzumab oder Lapatinib</li> <li>▪ eine Knochenmetastasierung für den Einsatz von Bisphosphonaten</li> <li>▪ die vorausgegangene Wirkung einer chemo-endokrinen Therapie für weitere systemische und lokale Therapien</li> <li>▪ der Performance-Status für den Effekt einer Chemotherapie</li> </ul>	2	B	[590,1623,1624]
<p><b>Statement Met-4</b></p> <p>Die endokrine Therapie ist die Therapie der Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus. Generell sollte einer Hormontherapie vor Einsatz einer Chemotherapie der Vorzug gegeben werden.</p>	2b	B	[771,1625,1626]
<p><b>Statement Met-5</b></p> <p>Die endokrine Therapie ist nicht indiziert bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ der Notwendigkeit der Erreichung einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs,</li> <li>▪ negativem Hormonrezeptorstatus,</li> <li>▪ Hirnmetastasierung (keine ausreichende/suffiziente Therapie).</li> </ul>	2b	A	[771,1625,1626]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie (Fortsetzung)

<b>Kernempfehlungen (S3-Leitlinie)</b>	<b>LoE<sup>1</sup></b>	<b>GoR<sup>1</sup></b>	<b>Literatur</b>
<p><b>Statement Met-6</b></p> <p>Eine kombinierte chemo-endokrine Therapie wird nicht empfohlen. Sie kann zwar die Remissionsraten erhöhen, führt aber auch zu gesteigerter Toxizität ohne Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens.</p>	1a	B	[1370]
<p><b>Statement Met-7</b></p> <p>Erster endokriner Behandlungsschritt bei Metastasierung ist bei postmenopausalen Patientinnen nach adjuvanter Therapie mit Tamoxifen oder keiner Hormontherapie der Einsatz eines Aromatasehemmers.</p>	1a	A	[771,890,1627,1628]
<p><b>Statement Met-8</b></p> <p>Weitere Schritte in der endokrinen Behandlungskaskade bei postmenopausalen Patientinnen stellen je nach antihormoneller Vorbehandlung der Einsatz von Antiöstrogenen, Östrogenrezeptor-Antagonisten, hoch dosierten Gestagenen oder der Wechsel des Aromataseinhibitors von einem steroidal auf einen nicht steroidal Aromataseinhibitor oder vice versa dar.</p>	3b	0	[771,1629]
<p><b>Statement Met-9</b></p> <p>Bei prämenopausalen Patientinnen ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion (GnRH-Analoga, Ovariectomie, Radiomenolyse) in Kombination mit Tamoxifen die Therapie der ersten Wahl.</p>	1b	A	[669]
<p><b>Statement Met-10</b></p> <p>In der Folge kann in der Prämenopause eine Ovarialsuppression in Kombination mit einem Aromatasehemmer zum Einsatz kommen. Einen weiteren Schritt stellt die Behandlung mit hochdosierten Gestagenen (MA/MPA) dar.</p>	2c	0	[668,1630]
<p><b>Statement Met-11</b></p> <p>Vor Durchführung einer Chemotherapie muss der Allgemeinzustand der Patientin erhoben und die Compliance abgeschätzt werden.</p>	n. a.	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie (Fortsetzung)

Kernempfehlungen (S3-Leitlinie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
<p><b>Statement Met-12</b></p> <p>Während der Therapie muss eine regelmäßige Toxizitätsbeurteilung (subjektiv und objektiv) erfolgen. Die Dosierung soll ebenso wie die angestrebten Zeitintervalle gemäß generell akzeptierten Standard- bzw. aktuell publizierten Therapieregime erfolgen. Nach Bestimmung eines geeigneten und repräsentativen Messparameters (Symptome, Tumormarker, Leitmetastase) vor Therapiebeginn sollte eine Evaluation des Therapieeffektes mindestens alle 3 Monate erfolgen. Eine zytostatische Erhaltungstherapie verbessert nicht das Überleben, erhöht aber die Toxizität. Daher wird nur bei Progress (Zunahme der Symptomatik und/oder Progression des Tumorgeschehens) eine zytostatische Therapie empfohlen.</p>	n. a.	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
<p><b>Statement Met-13</b></p> <p>Eine sofortige Beendigung der Therapie sollte bei Progress oder nicht tolerabler Toxizität erfolgen.</p>	n. a.	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
<p><b>Statement Met-14</b></p> <p>Eine Polychemotherapie kann gegenüber einer Monochemotherapie zu einem geringen Überlebensvorteil führen, ist jedoch häufig mit einer höheren Rate an Toxizitäten verbunden.</p> <p>Bei geringen Beschwerden und langsamem Tumorwachstum bzw. Ineffektivität einer endokrinen Therapie ist eine zytostatische Monochemotherapie sinnvoll.</p> <p>Bei stärkeren Beschwerden und raschem Wachstum bzw. aggressivem Tumorverhalten, d. h. bei hohem Remissionsdruck, kann eine Polychemotherapie indiziert sein.</p>	1a	0	[771]
<p><b>Statement Met-15</b></p> <p>Als Monotherapie können z. B. folgende Substanzen zum Einsatz kommen: Anthrazykline (auch in liposomaler Form), Anthrachinone, Taxane, Vinorelbin, Fluorpyrimidine. Bei einer Polychemotherapie können diese Zytostatika untereinander bzw. mit weiteren Substanzen kombiniert werden. Die höchsten Remissionsraten werden mit einem Taxan in Kombination mit einem Anthrazyklin oder Antimetaboliten erreicht.</p>	1b	B	[771]

(Fortsetzung)



Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie (Fortsetzung)

<b>Kernempfehlungen (S3-Leitlinie)</b>	<b>LoE<sup>1</sup></b>	<b>GoR<sup>1</sup></b>	<b>Literatur</b>
<b>Statement Met-16</b> Nach Ausschöpfung von Anthrazyklin- und Taxan-Therapien sollten der Patientin weitere Chemotherapien, z. B. zur Stabilisierung des Krankheitsgeschehens oder Linderung von Beschwerden, nicht vorenthalten werden.	2b	B	[1631,1632]
<b>Statement Met-17</b> Dosisintensivierte und Hochdosistherapien zeigen keine Verbesserung des Überlebens.	1b	n. a.	[1335]
<b>Statement Met-18</b> Die Bestimmung des HER2-Status ist im Vorfeld einer potenziellen Therapie mit HER2-Inhibitoren indiziert. Die Bestimmung kann am Primärtumor oder an einer neuen Biopsie durchgeführt werden.	1c	A	[1633]
<b>Statement Met-19</b> Eine Indikationsstellung für HER2-Inhibitoren ergibt sich bei HER2-überexprimierenden Tumoren in Kombination mit einer Chemotherapie oder als Monotherapie nach Vorbehandlung mit Taxanen und Anthrazyklinen.	1b	B	[901,1314,1315]
<b>Statement Met-20</b> Eine Überwachung der Herzfunktion ist vor Beginn und während einer Therapie mit potenziell kardiotoxischen Substanzen unerlässlich.	n. a.	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
<b>Statement Met-21</b> Bei Einsatz von Paclitaxel als zytostatische Erstlinientherapie bei metastasiertem Mammakarzinom kann zur Verbesserung des Therapieerfolges Bevacizumab eingesetzt werden.	n. a.	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie (Fortsetzung)

Kernempfehlungen (S3-Leitlinie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
<p><b>Statement Met-22</b></p> <p>Die Strahlentherapie ist bei symptomatischen oder frakturgefährdeten Knochenmetastasen die lokale Therapie der Wahl. Indikationen zur Strahlentherapie sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ lokale Schmerzsymptomatik</li> <li>▪ Stabilitätsgefährdung (ggf. in Kombination mit operativer Stabilisierung)</li> <li>▪ Mobilitäts- und Funktionseinschränkungen, insbesondere neurologische Symptome (Notfall: Rückenmarkskompression)</li> <li>▪ pathologische Frakturen (sofern nicht operativ versorgbar)</li> <li>▪ postoperativ nach chirurgischer Behandlung von Knochenmetastasen, sofern lediglich nicht resezierende Verfahren angewendet wurden</li> </ul>	1a	B	[1389,1391,1392]
<p><b>Statement Met-23</b></p> <p>Die operative Therapie von Skelettmetastasen erfolgt zur Schmerzbehandlung, zur Wiederherstellung oder zum Erhalt von Funktion und Stabilität sowie der Lebensqualität. Die Entscheidung zur Operation ist in Abhängigkeit von der Dringlichkeit und vom Therapieziel ggf. interdisziplinär durch Operateur (Chirurg, Orthopäde, Neurochirurg), Radioonkologen, den betreuenden onkologisch versierten Facharzt und Schmerztherapeuten festzulegen.</p>	1c	B	[1634,1635]
<p><b>Statement Met-24</b></p> <p>Indikationen zur operativen Therapie sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pathologische Frakturen (vor allem im Bereich der unteren Extremitäten und des Azetabulums)</li> <li>▪ instabile pathologische Wirbelkörperfrakturen</li> <li>▪ progrediente spinale oder radikuläre Kompressionen (strahlentherapeutische Option beachten)</li> <li>▪ drohende Frakturen der unteren Extremitäten</li> </ul>	1c	B	[1399,1634-1640]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie (Fortsetzung)

<b>Kernempfehlungen (S3-Leitlinie)</b>	<b>LoE<sup>1</sup></b>	<b>GoR<sup>1</sup></b>	<b>Literatur</b>
Statement Met-25 Indikationen zur Bisphosphonat-Therapie sind: Hyperkalzämie, metastasenbedingter Knochenschmerz, osteolytische Metastasen und die tumortheraieinduzierte manifeste Osteoporose.	1b	A	[1641-1645]
<b>Statement Met-26</b> Eine isolierte Hirnmetastase kann, insbesondere bei kontrollierter extrazerebraler Erkrankung, durch Operation oder stereotaktische Einzeitbestrahlung (RC) bzw. fraktionierte Bestrahlung (SFRT) behandelt werden.	2a	0	[71,123,1646]
<b>Statement Met-27</b> Bei multiplen Hirnmetastasen ist die perkutane Bestrahlungsbehandlung des gesamten Hirnschädels (Ganzhirnbestrahlung), unterstützt durch Steroidmedikation bei Vorliegen eines perifokalen Ödems, indiziert, um bestehende neurologische Symptome zu kontrollieren. Wesentliche (passager vollständige) Besserungen von Symptomen werden bei Kopfschmerzen in 50–70 %, bei Paresen in 30–40 % und bei zerebralen Dysfunktionen in 40–50 % erreicht.	2a	A	[71]
<b>Statement Met-28</b> Bei Vorliegen viszeraler Metastasen (Leber/Lunge/andere) kann in Einzelfällen eine lokale Therapie indiziert sein, Voraussetzungen dafür sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine disseminierten Metastasen</li> <li>▪ kein Lokalrezidiv oder Zweitkarzinom</li> <li>▪ Metastasen in lediglich einem Lungen- oder Leberlappen; bei Befall beider Lappen keine Operationsindikation</li> <li>▪ Auftreten der Metastase nicht vor einem Jahr nach Primärbehandlung</li> </ul>	3b	0	[1647,1648]
<b>Statement Met-29</b> Bei Auftreten einer Pleurakarzinose mit symptomatischer Ergussbildung kann eine Pleurodese indiziert sein.	2b	0	[1649]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie (Fortsetzung)

Kernempfehlungen (S3-Leitlinie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
<b>Psychosoziale Aspekte und Psychoonkologie</b>			
<b>Statement Psych-1</b> Psychoonkologische Behandlungsmaßnahmen sollten in das Gesamtkonzept der onkologischen Therapie integriert werden.	1	B	[1476,1481]
Alle Patientinnen sollten von ärztlicher Seite frühzeitig über Möglichkeiten psychoonkologischer Hilfestellungen informiert werden.		GCP	[1650,1651]
<b>Statement Psych-2</b> Psychoonkologische Interventionen sind am individuellen Bedarf der Patientinnen auszurichten und sollten im Bedarfsfall frühestmöglich angeboten werden. Zur Bedarfsfeststellung können neben dem klinischen Urteilsbild validierte Messinstrumente wie die psychoonkologische Basisdokumentation (PO BaDo), die deutsche Version der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), der Hornheider Fragebogen oder das Distress Thermometer hilfreich sein.	1b	B	[1481,1652]
<b>Statement Psych-3</b> Zur Gewährleistung einer Kontinuität der psychoonkologischen Betreuung nach der stationären Behandlung soll die Patientin über weiterführende ambulante und nachsorgende Angebote informiert werden (Krebsberatungsstellen, niedergelassene Psychotherapeuten, Selbsthilfegruppen, Sozialberatung etc.).	n. a.	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
<b>Statement Psych-4</b> Die Lebensqualität der Patientin sollte im Krankheitsverlauf regelmäßig beurteilt werden. Hilfreich hierbei können standardisierte Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität eingesetzt werden.	2	B	[1653,1654]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie (Fortsetzung)

Kernempfehlungen (S3-Leitlinie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
<b>Rehabilitation</b>			
<p><b>Statement Reha-1</b></p> <p>Operation, Strahlentherapie und systemische Therapie einer Patientin mit Brustkrebs können zu Therapiefolgestörungen unterschiedlichen Schweregrades führen, die gezielte rehabilitative Maßnahmen im somatischen und psychosozialen Bereich erfordern. Die Patientinnen sollen über die Möglichkeiten ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen sowie weiterer Ansprüche, die sich aus dem Sozialrecht ergeben, frühzeitig informiert werden. Bei der Indikationsstellung und der Empfehlung zur Rehabilitationsart sollen die Wünsche der Patientinnen berücksichtigt werden.</p>	n. a.	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
<b>Nachsorge mit Rezidiv- und Metastasendiagnostik und Therapiebegleitung</b>			
<p><b>Statement Nach-1</b></p> <p>Die Nachsorge zum Mammakarzinom beginnt mit der abgeschlossenen lokalen Primärbehandlung. Sie besteht aus Anamnese, körperlicher Untersuchung sowie ärztlicher Beratung, Betreuung und Begleitung.</p>	1c	A	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
Bei Bedarf ist die Nachsorge symptomorientiert zu konzipieren.	n. a.	A	[321,1095,1111,1133,1655-1658]
<p><b>Statement Nach-2</b></p> <p>Die Patientin benötigt im Rahmen der Nachsorge eine intensive interdisziplinäre Betreuung und Begleitung. Dabei sind nach Bedarf onkologisch versierte Fachärzte und auch andere Berufsgruppen, zum Beispiel Psychoonkologen, Physiotherapeuten, onkologische Fachkrankenschwestern u. a. m., mit einzubeziehen. Der Patientin sind je nach individuellem Bedarf Informationen über die Möglichkeiten der weiteren Behandlung und Betreuung zu vermitteln.</p>	2a	B	[1659]
<p><b>Statement Nach-3</b></p> <p>Bei symptomfreien Frauen nach abgeschlossener brusterhaltender Therapie ist die apparative Diagnostik (z. B. Mammographie, Sonographie) im Bereich der ipsilateralen Brust unverzichtbar.</p>	n. a.	GCP	[321,1121,1660]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie (Fortsetzung)

Kernempfehlungen (S3-Leitlinie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
<b>Statement Nach-4</b> Bei allen Patientinnen sind jährlich Mammographiekontrollen der kontralateralen Brust durchzuführen.	1a	A	[1122-1124,1661]
<b>Statement Nach-5</b> Labor- und apparative Diagnostik sind bei anamnestischem oder klinischem Verdacht auf Rezidiv oder Metastasen einzusetzen.	1a	B	[1108,1658,1662-1664]
Eine routinemäßige Suche nach Fernmetastasen ist aufgrund der Unsicherheit der eingesetzten Methoden und der Untersuchungsintervalle bei symptomfreien Patientinnen nicht indiziert. Die Betroffene mit Symptomen sollte bei Persistenz dieser gezielt abgeklärt werden.	n. a.	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
<b>Statement Nach-6</b> Alle Patientinnen mit axillärer Lymphadenektomie müssen über die Optionen der Erkennung, Prophylaxe und Behandlung eines Lymphödems postoperativ aufgeklärt werden.	2b	A	[1507,1665-1668]
<b>Statement Nach-7</b> Die Sentinellymphknoten-Biopsie ohne weitergehende axilläre Lymphadenektomie ist für Brustkrebspatientinnen eine primäre Prophylaxe des Lympharmödems. Diese Patientinnen sind über den normalen Gebrauch des Armes postoperativ zu informieren und sollten beim Eintreten von Funktionsstörungen oder Anzeichen eines Lymphödems den betreuenden Facharzt/Fachärztin aufsuchen.	1b	A	[1669-1672]
<b>Statement Nach-8</b> Die Nachsorgeuntersuchungen sollen in den ersten 3 Jahren nach der lokalen Primärtherapie vierteljährlich, im 4. und 5. Jahr halbjährlich und ab dem 6. Jahr jährlich erfolgen. Früherkennungsuntersuchungen sind miteinzuschließen.	2a	A	[321]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Kernempfehlungen der S3-Leitlinie (Fortsetzung)

1: Die Level of Evidence (LoE) und Grade of Recommendation (GoR) der S3-Leitlinie werden im Anschluss an die Tabelle erläutert.

ACR = American College of Radiology; BET = brusterhaltende Therapie; BIRADS = Breast Imaging Reporting and Data System; BRCA = Breast Cancer Gene Type (Brustkrebsgen); CISH = Chromogene-in-situ-Hybridisierung; DCIS = Ductales carcinoma in situ (duktales In-situ-Karzinom); FISH = Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; GnRH = Gonadotropin-Releasing-Hormon; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HER-2 = Human epidermal growth factor receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2); KM-MRT = Kontrastmittel-Magnetresonanztomographie; MA/MPA = Megestrolacetat / Medroxyprogesteronazetat; MRM = modifiziert radikale Mastektomie; MRT = Magnetresonanztomographie; NOS = not otherwise specified (nicht näher bezeichnet); PAI-1 = Plasminogen activator inhibitor (Plasminogenaktivatorinhibitor); PCR = Polymerase Chain Reaction (Polymerase Kettenreaktion); PO BaDo = psychoonkologische Basisdokumentation; RC = stereotaktische Einzeitbestrahlung; pTNM-Status = Tumor, Nodes, Metastasen (Tumorgröße, axillärer Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung); SFRT = Stereotactic fractionated radiotherapy (fraktionierte Bestrahlung); SLNE = Sentinellymphknoten-Entfernung; UPA = Urokinase plasminogen activator (Urokinaseplasminogenaktivator); WHO = World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation).

## 9 Literatur

- 1 Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung. Sozialgesetzbuch SGB (SGB V): Gesetzliche Krankenversicherung – § 137f. Absatz 2 [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 09. Mai 2007]. Gelesen unter: [http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/sgb\\_5/gesamt.pdf](http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf).
- 2 Bundesministerium für Gesundheit. Glossar zur Gesundheitsreform. Strukturierte Behandlungsprogramme: Erläuterungen und Informationen [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 09. Mai 2007]. Gelesen unter: [http://www.gesundheitsglossar.de/glossar/strukturierte\\_behandlungsprogramme.html](http://www.gesundheitsglossar.de/glossar/strukturierte_behandlungsprogramme.html).
- 3 Bundesministerium für Gesundheit. Vierte Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (RSAV) [Online-Text]. 2002 [Zugriff am 09. Mai 2007]. Gelesen unter: [http://www.bmg.bund.de/cln\\_040/nn\\_603200/SharedDocs/Gesetzestexte/GKV/46-Verordnungstext-.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/46-Verordnungstext-.pdf](http://www.bmg.bund.de/cln_040/nn_603200/SharedDocs/Gesetzestexte/GKV/46-Verordnungstext-.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/46-Verordnungstext-.pdf).
- 4 Gemeinsamer Bundesausschuss. „Anforderungen“ an die Ausgestaltung von Disease-Management-Programmen für Patientinnen mit Brustkrebs. Beschluss des Koordinierungsausschusses vom 13. Juni 2002 [Online-Text]. 2002 [Zugriff am 09. Mai 2007]. Gelesen unter: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-47/2002-06-13-dmp-Brustkrebs.pdf>.
- 5 Bundesministerium für Gesundheit. Dreizehnte Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (13. RSA-ÄndV) [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 09. Mai 2007]. Gelesen unter: [http://www.bmg.bund.de/cln\\_040/nn\\_603200/SharedDocs/Gesetzestexte/GKV/13-RSA-AendV.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/13-RSA-AendV.pdf](http://www.bmg.bund.de/cln_040/nn_603200/SharedDocs/Gesetzestexte/GKV/13-RSA-AendV.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/13-RSA-AendV.pdf).
- 6 Gemeinsamer Bundesausschuss. Aktualisierung der „Anforderungen“ an die Ausgestaltung von Disease-Management-Programmen für Patientinnen mit Brustkrebs. Beschluss des Koordinierungsausschusses vom 21. Juni 2005 [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 09. Mai 2007]. Gelesen unter: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-213/2005-06-21-dmp-Brustkrebs.pdf>.
- 7 Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GeKiD). Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. Saarbrücken: 2006.



- 8 Statistisches Bundesamt. Sterbefälle nach den 10 häufigsten Todesursachen insgesamt und nach Geschlecht 2005 [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 09. Sep. 2007]. Gelesen unter: <http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab20.htm>.
- 9 Sauer H (Ed). Manual Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt; 2005.
- 10 Deutsche Krebsgesellschaft, Informationszentrum für Standards in der Onkologie (Ed). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau. München: Zuckschwerdt; 2004.
- 11 Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235(4785): 177-182.
- 12 Press MF, Bernstein L, Thomas PA, Meisner LF, Zhou JY, Ma Y et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1997; 15(8): 2894-2904.
- 13 Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366(9503): 2087-2106.
- 14 Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80(8 Suppl): 1588-1594.
- 15 Schmidt-Matthiesen H, Bastert G, Wallwiener D. Gynäkologische Onkologie. Stuttgart: Schattauer; 2002.
- 16 Jacobson AF, Shapiro CL, Van den Abbeele AD, Kaplan WD. Prognostic significance of the number of bone scan abnormalities at the time of initial bone metastatic recurrence in breast carcinoma. *Cancer* 2001; 91(1): 17-24.
- 17 Sherry MM, Greco FA, Johnson DH, Hainsworth JD. Metastatic breast cancer confined to the skeletal system. An indolent disease. *Am J Med* 1986; 81(3): 381-386.
- 18 Leone BA, Romero A, Rabinovich MG, Vallejo CT, Bianco A, Perez JE et al. Stage IV breast cancer: clinical course and survival of patients with osseous versus extraosseous metastases at initial diagnosis. The GOCS (Grupo Oncologico Cooperativo del Sur) experience. *Am J Clin Oncol* 1988; 11(6): 618-622.

- 19 Pentheroudakis G, Fountzilas G, Bafaloukos D, Koutsoukou V, Pectasides D, Skarlos D et al. Metastatic breast cancer with liver metastases: a registry analysis of clinicopathologic, management and outcome characteristics of 500 women. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 97(3): 237-244.
- 20 Field MJ, Lohr KN, Institute of Medicine, Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines. Clinical practice guidelines: Directions for a new program [Online-Text]. 1990 [Zugriff am 09. Mai 2007]. Gelesen unter: <http://books.nap.edu/openbook.php?isbn=0309043468>.
- 21 Council of Europe. Developing a Methodology for Drawing-Up Guidelines on Best Medical Practices. Recommendation Rec(2001)13 adopted by the Committee of Ministers of the Council of Europe on 10 October 2001 and explanatory memorandum [Online-Text]. 2002 [Zugriff am 09. Mai 2007]. Gelesen unter: <http://www.g-i-n.net/download/files/COErec1301.pdf>.
- 22 Europarat. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis: Empfehlung Rec(2001)13 des Europarates und Erläuterndes Memorandum [Deutschsprachige Ausgabe]. *Z Artzl Fortbild Qualitätssich* 2002; 96(Suppl III): 1-60.
- 23 Kreienberg R, Kopp I, Albert U, Bartsch HH, Beckmann MW, Berg D et al. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. München: Zuckschwerdt; 2008.
- 24 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Methoden: Version 2.0 [Online-Text]. 19. Dez. 2006 [Zugriff am 13. Mär 2008]. Gelesen unter: [http://www.iqwig.de/download/Methoden\\_IQWiG\\_V-2-0.pdf](http://www.iqwig.de/download/Methoden_IQWiG_V-2-0.pdf).
- 25 Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI): Fassung 2005/2006. *Z Artzl Fortbild Qualitätssich* 2005; 99(8): 468-519.
- 26 The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation. AGREE Instrument [Online-Text]. 2001 [Zugriff am 09. Mai 2007]. Gelesen unter: <http://www.agreecollaboration.org/pdf/agreeinstrumentfinal.pdf>.
- 27 Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, Latreille J, Mlika-Cabanne N, Paquet L et al. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. *Int J Qual Health Care* 2006; 18(3): 167-176.

- 28 Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Kommission Mamma. Diagnostic And Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer Guidelines of AGO Breast Commission: Version 07.1.0 (Slides). Erlangen: AGO; 2007.
- 29 Deutsche Rentenversicherung Bund. Leitlinie für die Rehabilitation von Patientinnen mit Brustkrebs. Pilotversion. Modulare Therapiestandards zur Reha-Qualitätssicherung. Berlin: DRV-Bund; 2007.
- 30 Organgruppe Mammakarzinom der DEGRO. Methodenreport zur Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) e.V. „Radiotherapie des Mammakarzinoms - Version 2005“. Berlin: DEGRO; 2005.
- 31 Schulz KD, Albert US, Konzertierte Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. Stufe-3-Leitlinie. Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. München: Zuckschwerdt; 2004.
- 32 Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Kommission Mamma. Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome. State of the Art 2007. München: Zuckschwerdt; 2007.
- 33 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of breast cancer in women. A national clinical guideline [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 05. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign84.pdf>.
- 34 Organgruppe Mammakarzinom der DEGRO. Radiotherapy of breast carcinoma. 2005 version. Strahlenther Onkol 2005; 182(Suppl 1): 4-28.
- 35 Delaloye JF, Wight E, Fink D, Otto R, Steiner R, Groupe de travail coordonne par la Federation des Medecins Suisses. A practice guideline for diagnosis and treatment of ductal in situ carcinoma of the breast. Gynakol Geburtshilfliche Rundsch 2006; 46(1-2): 64-67.
- 36 Saint Paul de Vence. „Cancer du sein“: Recommendation pour la pratique clinique St-Paul-De-Vence [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 28. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://cours-saint-paul.fr/9/recommandations.pdf>.
- 37 Bourguet P, Hitzel A, Houvenaeghel G, Vinatier D, Bosquet L, Bonichon F et al. Utilisation de la TEP-FDG dans les cancers du sein, de l'ovarie et de l'utérus. Bulletin de synthèse de veille 2005. Paris: FNCLCC; 2006.

- 38 National Collaborating Centre for Primary Care. Referral guidelines for suspected cancer in adults and children [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 05. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&r=true&o=10968>.
- 39 Labreze L, Dixmieras-Iskandar F, Monnin D, Bussieres E, Delahaye E, Bernard D et al. Postmastectomy pain syndrome evidence based guidelines and decision trees. Bull Cancer 2007; 94(3): 275-285.
- 40 Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB,3rd, Bodurka DC, Burstein HJ et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23(30): 7703-7720.
- 41 Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S et al. ASCO 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. J Clin Oncol 2007; 25(33): 1-26.
- 42 Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. Cancer 2006; 106(2): 237-246.
- 43 Eisen A, Trudeau M, Sinclair S, Breast Cancer Disease Site Group. The role of aromatase inhibitors in adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: a clinical practice guideline [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 04. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc1-18f.pdf>.
- 44 Trudeau M, Eisen A, Messersmith H, Sinclair S, Pritchard K, Breast Cancer Disease Site Group. Adjuvant taxane therapy for women with early-stage, invasive breast cancer [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 04. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc1-7f.pdf>.
- 45 Shelley W, McCready D, Holloway C, Trudeau M, Sinclair S, Breast Cancer Disease Site Group. Management of ductal carcinoma in situ of the breast: a clinical practice guideline [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 04. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc1-10f.pdf>.
- 46 Myers R, Minuk T, Johnston M, Diagnostic Imaging Guidelines Panel. Diagnostic imaging in breast cancer: recommendations report [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 04. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebcdibrf.pdf>.
- 47 Dent S, Messersmith H, Trudeau M, Breast Cancer Disease Site Group. The role of gemcitabine in the management of metastatic breast cancer: a clinical practice guideline

- [Online-Text]. 2007 [Zugriff am 04. Jun. 2007]. Gelesen unter:  
<http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc1-12f.pdf>.
- 48 Dhesy-Thind B, Pritchard KI, Messersmith H, O'Malley F, Elavathil L, Trudeau M et al. The role of HER2/neu in systemic and radiation therapy for women with breast cancer: a clinical practice guideline [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 04. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc1-17f.pdf>.
- 49 Trudeau M, Madarnas Y, McCready D, Pritchard KI, Messersmith H, Breast Cancer Disease Site Group. The role of trastuzumab in adjuvant and neoadjuvant therapy in women with HER2/neu-overexpressing breast cancer: a clinical practice guideline [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 04. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc1-24f.pdf>.
- 50 National Breast Cancer Centre (NBCC). Recommendations for aromatase inhibitors as adjuvant endocrine therapy for post-menopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 13. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.nbcc.org.au/resources/resource.php?code=HTG>.
- 51 National Breast Cancer Centre (NBCC). Recommendations for use of Trastuzumab (Herceptin®) for the treatment of HER2-positive breast cancer [Online-Text]. 2007 [Zugriff am 13. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.nbcc.org.au/resources/resource.php?code=HERG>.
- 52 Grunfeld E, Dhesy-Thind S, Levine M, Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 9. Follow-up after treatment for breast cancer (2005 update) [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 29. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.cmaj.ca/cgi/data/172/10/1319/DC1/2>.
- 53 European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use 24-27 April 2006. Press release [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 05. Nov. 2007]. Gelesen unter: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/15260806en.pdf>.
- 54 Albert US, (eds.). Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. 1. Aktualisierung. München: Zuckschwerdt; 2008.
- 55 Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Kommission Mamma. Diagnostic And Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer Guidelines of AGO Breast Commission: Version 08.1.0 (Slides). Erlangen: AGO; 2008.

- 56 Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18(6): 1220-1229.
- 57 Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J.Clin.Oncol.* 2007; 25(22): 3259-3265.
- 58 Reitsamer R, Peintinger F, Kopp M, Menzel C, Kogelnik HD, Sedlmayer F. Local recurrence rates in breast cancer patients treated with intraoperative electron-boost radiotherapy versus postoperative external-beam electron-boost irradiation. A sequential intervention study. *Strahlenther.Onkol.* 2004; 180(1): 38-44.
- 59 Tobias JS, Vaidya JS, Keshtgar M, Douek M, Metaxas M, Stacey C et al. Breast-conserving surgery with intra-operative radiotherapy: the right approach for the 21st century? *Clin.Oncol.(R.Coll.Radiol)* 2006; 18(3): 220-228.
- 60 Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2008; 9(1): 45-53.
- 61 Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007; 25(5): 486-492.
- 62 Goss PE, Ingle JN, Pater JL, Martino S, Robert NJ, Muss HB et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J.Clin.Oncol.* 2008; 26(12): 1948-1955.
- 63 Hadji P, Body JJ, Aapro MS, Brufsky A, Coleman RE, Guise T et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann.Oncol.* 2008;
- 64 Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res.Treat.* 2008.

- 65 Geyer CE, Forster J, Lindquist D. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *New Engl J Med* 2006; 355: 2733-2743.
- 66 Lin NU, Carey LA, Liu MC, Younger J, Come SE, Ewend M et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 2008; 26(12): 1993-1999.
- 67 Geyer CE, Martin A, Newstat B, Casey MA, Berger MS, Oliva CR et al. Lapatinib (L) plus capecitabine I in HER2+ advanced breast cancer (ABC): Genomic and updated efficacy data. *ASCO Annual Meeting Proceedings* 2007; 25(18S): 1035.
- 68 European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use summary of positive opinion for TYVERB [Online-Text]. 2008 [Zugriff am 29. Jul. 2008]. Gelesen unter:  
[http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Tyverb\\_38267507en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Tyverb_38267507en.pdf).
- 69 Rades D, Kieckebusch S, Haatanen T, Lohynska R, Dunst J, Schild SE. Surgical resection followed by whole brain radiotherapy versus whole brain radiotherapy alone for single brain metastasis. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2008; 70(5): 1319-1324.
- 70 Sanghavi SN, Miranpuri SS, Chappell R, Buatti JM, Sneed PK, Suh JH et al. Radiosurgery for patients with brain metastases: a multi-institutional analysis, stratified by the RTOG recursive partitioning analysis method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(2): 426-434.
- 71 Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(2): 427-434.
- 72 Morris KT, Pommier RF, Morris A, Schmidt WA, Beagle G, Alexander PW et al. Usefulness of the triple test score for palpable breast masses; discussion 1012-3. *Arch Surg* 2001; 136(9): 1008-1012.
- 73 Austoker J, Mansell R. Guidelines for the Referral of Patients with Breast Problems. Sheffield: NHS Breast Sreening Programme; 2003.
- 74 Duijm LE, Guit GL, Hendriks JH, Zaat JO, Mali WP. Value of breast imaging in women with painful breasts: observational follow up study. *BMJ* 1998; 317(7171): 1492-1495.
- 75 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Breast Cancer In Women (Guideline). Sheffield: NHS Breast Screening Programme; 1998.

- 76 Levine C, Armstrong K, Chopra S, Estok R, Zhang S, Ross S. Diagnosis and Management of Specific Breast Abnormalities [Online-Text]. 2001 [Zugriff am 27. Aug. 2007]. Gelesen unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?highlight=&rid=hstat1.chapter.47217>.
- 77 Barton MB, Elmore JG, Fletcher SW. Breast symptoms among women enrolled in a health maintenance organization: frequency, evaluation, and outcome. *Ann Intern Med* 1999; 130(8): 651-657.
- 78 Seltzer MH. Breast complaints, biopsies, and cancer correlated with age in 10,000 consecutive new surgical referrals. *Breast J* 2004; 10(2): 111-117.
- 79 Campbell C, Durning P, Cheema I, Naisby G. A simple tool for rapid access to a symptomatic breast clinic. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30(3): 248-251.
- 80 Patel RS, Smith DC, Reid I. One stop breast clinics--victims of their own success? A prospective audit of referrals to a specialist breast clinic. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26(5): 452-454.
- 81 Barclay M, Carter D, Horobin JM, Preece PE, Wood RA. Patterns of presentation of breast disease over ten years in a specialised clinic. *Health Bull (Edinb)* 1991; 49(4): 229-236.
- 82 Brar HS, Sisley JF, Johnson RH, Jr. Value of preoperative bone and liver scans and alkaline phosphatase in the evaluation of breast cancer patients. *Am J Surg* 1993; 165(2): 221-224.
- 83 Perry NM, EUSOMA Working Party. Quality assurance in the diagnosis of breast disease. EUSOMA Working Party. *Eur J Cancer* 2001; 37(2): 159-172.
- 84 Holland R, Hendriks JH. Microcalcifications associated with ductal carcinoma in situ: mammographic-pathologic correlation. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11(3): 181-192.
- 85 Breast Cancer Disease Site Group. Baseline staging tests in primary breast cancer [Online-Text]. 2003 [Zugriff am 30. Jul. 2007]. Gelesen unter: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc1-14f.pdf>.
- 86 Ravaioli A, Pasini G, Polselli A, Papi M, Tassinari D, Arcangeli V et al. Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 72(1): 53-60.



- 87 Snelling JD, Abdullah N, Brown G, King DM, Moskovic E, Gui GP. Measurement of tumour size in case selection for breast cancer therapy by clinical assessment and ultrasound. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30(1): 5-9.
- 88 Park JM, Yoon GS, Kim SM, Ahn SH. Sonographic detection of multifocality in breast carcinoma. *J Clin Ultrasound* 2003; 31(6): 293-298.
- 89 Schelfhout K, Van Goethem M, Kersschot E, Colpaert C, Schelfhout AM, Leyman P et al. Contrast-enhanced MR imaging of breast lesions and effect on treatment. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30(5): 501-507.
- 90 Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Tan LK. MR imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180(4): 901-910.
- 91 Zhang Y, Fukatsu H, Naganawa S, Satake H, Sato Y, Ohiwa M et al. The role of contrast-enhanced MR mammography for determining candidates for breast conservation surgery. *Breast Cancer* 2002; 9(3): 231-239.
- 92 Azzarelli A, Guzzon A, Pilotti S, Quagliuolo V, Bono A, Di Pietro S. Accuracy of breast cancer diagnosis by physical, radiologic and cytologic combined examinations. *Tumori* 1983; 69(2): 137-141.
- 93 Dixon JM, Anderson TJ, Lamb J, Nixon SJ, Forrest AP. Fine needle aspiration cytology, in relationships to clinical examination and mammography in the diagnosis of a solid breast mass. *Br J Surg* 1984; 71(8): 593-596.
- 94 Di Pietro S, Fariselli G, Bandieramonte G, Lepera P, Coopmans de Yoldi G, Viganotti G et al. Diagnostic efficacy of the clinical-radiological-cytological triad in solid breast lumps: results of a second prospective study on 631 patients. *Eur J Surg Oncol* 1987; 13(4): 335-340.
- 95 Hermansen C, Skovgaard Poulsen H, Jensen J, Langfeldt B, Steenskov V, Frederiksen P et al. Diagnostic reliability of combined physical examination, mammography, and fine-needle puncture („triple-test“) in breast tumors. A prospective study. *Cancer* 1987; 60(8): 1866-1871.
- 96 Butler JA, Vargas HI, Worthen N, Wilson SE. Accuracy of combined clinical-mammographic-cytologic diagnosis of dominant breast masses. A prospective study. *Arch Surg* 1990; 125(7): 893-896.

- 97 Martelli G, Pilotti S, Coopmans de Yoldi G, Viganotti G, Fariselli G, Lepera P et al. Diagnostic efficacy of physical examination, mammography, fine needle aspiration cytology (triple-test) in solid breast lumps: an analysis of 1708 consecutive cases. *Tumori* 1990; 76(5): 476-479.
- 98 Madjar H, Ladner HA, Sauerbrei W, Oberstein A, Prompeler H, Pfliederer A. Preoperative staging of breast cancer by palpation, mammography and high-resolution ultrasound. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 1993; 3(3): 185-190.
- 99 Harms SE, Flamig DP. MR imaging of the breast. *J Magn Reson Imaging* 1993; 3(1): 277-283.
- 100 Stelling CB. MR imaging of the breast for cancer evaluation. Current status and future directions. *Radiol Clin North Am* 1995; 33(6): 1187-1204.
- 101 Weinreb JC, Newstead G. MR imaging of the breast. *Radiology* 1995; 196(3): 593-610.
- 102 Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology* 1999; 213(3): 881-888.
- 103 Bedrosian I, Mick R, Orel SG, Schnall M, Reynolds C, Spitz FR et al. Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging. *Cancer* 2003; 98(3): 468-473.
- 104 Hlawatsch A, Teifke A, Schmidt M, Thelen M. Preoperative assessment of breast cancer: sonography versus MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179(6): 1493-1501.
- 105 Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. *JAMA* 2004; 292(22): 2735-2742.
- 106 Orel SG, Schnall MD, Powell CM, Hochman MG, Solin LJ, Fowble BL et al. Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR-guided biopsy. *Radiology* 1995; 196(1): 115-122.
- 107 Abraham DC, Jones RC, Jones SE, Cheek JH, Peters GN, Knox SM et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging. *Cancer* 1996; 78(1): 91-100.

- 108 Cocquyt VF, Villeirs GM, Blondeel PN, Depypere HT, Mortier MM, Serreyn RF. Assessment of response to preoperative chemotherapy in patients with stage II and III breast cancer: the value of MRI. *Breast* 2002; 11(4): 306-315.
- 109 Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, Esserman LJ, Sudilovsky D, Hylton NM. Accuracy of MR imaging for revealing residual breast cancer in patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179(5): 1193-1199.
- 110 Bodini M, Berruti A, Bottini A, Allevi G, Fiorentino C, Brizzi MP et al. Magnetic resonance imaging in comparison to clinical palpation in assessing the response of breast cancer to epirubicin primary chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 85(3): 211-218.
- 111 Martincich L, Montemurro F, De Rosa G, Marra V, Ponzzone R, Cirillo S et al. Monitoring response to primary chemotherapy in breast cancer using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 83(1): 67-76.
- 112 Heinisch M, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E, Kumnig G, Gomez I et al. Comparison of FDG-PET and dynamic contrast-enhanced MRI in the evaluation of suggestive breast lesions. *Breast* 2003; 12(1): 17-22.
- 113 Walter C, Scheidhauer K, Scharl A, Goering UJ, Theissen P, Kugel H et al. Clinical and diagnostic value of preoperative MR mammography and FDG-PET in suspicious breast lesions. *Eur Radiol* 2003; 13(7): 1651-1656.
- 114 Zornoza G, Garcia-Velloso MJ, Sola J, Regueira FM, Pina L, Beorlegui C. 18F-FDG PET complemented with sentinel lymph node biopsy in the detection of axillary involvement in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30(1): 15-19.
- 115 Barranger E, Grahek D, Antoine M, Montravers F, Talbot JN, Uzan S. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of axillary lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(6): 622-627.
- 116 Fehr MK, Hornung R, Varga Z, Burger D, Hess T, Haller U et al. Axillary staging using positron emission tomography in breast cancer patients qualifying for sentinel lymph node biopsy. *Breast J* 2004; 10(2): 89-93.
- 117 Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG, PET Study Group. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22(2): 277-285.

- 118 Eubank WB, Mankoff D, Bhattacharya M, Gralow J, Linden H, Ellis G et al. Impact of FDG PET on defining the extent of disease and on the treatment of patients with recurrent or metastatic breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183(2): 479-486.
- 119 Inoue T, Yutani K, Taguchi T, Tamaki Y, Shiba E, Noguchi S. Preoperative evaluation of prognosis in breast cancer patients by [(18)F]2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose-positron emission tomography. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130(5): 273-278.
- 120 van der Hoeven JJ, Krak NC, Hoekstra OS, Comans EF, Boom RP, van Geldere D et al. 18F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in staging of locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(7): 1253-1259.
- 121 van Oost FJ, van der Hoeven JJ, Hoekstra OS, Voogd AC, Coebergh JW, van de Poll-Franse LV. Staging in patients with locoregionally recurrent breast cancer: current practice and prospects for positron emission tomography. *Eur J Cancer* 2004; 40(10): 1545-1553.
- 122 Kim SJ, Kim SK, Lee ES, Ro J, Kang S. Predictive value of [18F]FDG PET for pathological response of breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2004; 15(9): 1352-1357.
- 123 Alderson PO, Adams DF, McNeil BJ, Sanders R, Siegelman SS, Finberg HJ et al. Computed tomography, ultrasound, and scintigraphy of the liver in patients with colon or breast carcinoma: a prospective comparison. *Radiology* 1983; 149(1): 225-230.
- 124 Crump M, Goss PE, Prince M, Girouard C. Outcome of extensive evaluation before adjuvant therapy in women with breast cancer and 10 or more positive axillary lymph nodes. *J Clin Oncol* 1996; 14(1): 66-69.
- 125 Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP. Quality assurance guidelines for pathology: Open biopsy and resectionspecimens. In: Perry N., Broders M., de Wolf C., Törnberg S., Holland R., von Karsa L. et al (Ed). *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2006. S. 256-311.
- 126 Fitzgibbons PL, Connolly JL, Page DL. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the breast. Cancer Committee. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124(7): 1026-1033.
- 127 Morrow M, Strom EA, Bassett LW, Dershaw DD, Fowble B, Giuliano A et al. Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2002; 52(5): 277-300.

- 128 Morrow M, Venta L, Stinson T, Bennett C. Prospective comparison of stereotactic core biopsy and surgical excision as diagnostic procedures for breast cancer patients. *Ann Surg* 2001; 233(4): 537-541.
- 129 Cheng MS, Fox J, Hart SA. Impact of core biopsy on the management of screen-detected ductal carcinoma in situ of the breast. *ANZ J Surg* 2003; 73(6): 404-406.
- 130 Sullivan DC. Needle core biopsy of mammographic lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162(3): 601-608.
- 131 Connolly JL, Boyages J, Nixon AJ, Peiro G, Gage I, Silver B et al. Predictors of breast recurrence after conservative surgery and radiation therapy for invasive breast cancer. *Mod Pathol* 1998; 11(2): 134-139.
- 132 Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19(5): 403-410.
- 133 Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, Silver B, Recht A, Troyan SL et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996; 78(9): 1921-1928.
- 134 Sobin LH, Wittekind C (Ed). *TNM classification of malignant tumours*. New York: Wiley-Liss., Inc.,; 2002.
- 135 Tavassoli FA, Devilee P (Ed). *WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Press; 2003.
- 136 Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, Valero V, Gianni L, Eiermann W et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003; 21(13): 2600-2608.
- 137 Sinn HP, Schmid H, Junkermann H, Huober J, Leppien G, Kaufmann M et al. Histologic regression of breast cancer after primary (neoadjuvant) chemotherapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1994; 54(10): 552-558.
- 138 Cserni G. Surgical pathological staging of breast cancer by sentinel lymph node biopsy with special emphasis on the histological work-up of axillary sentinel lymph nodes. *Breast Cancer* 2004; 11(3): 242-266.

- 139 Grabau DA, Rank F, Friis E. Intraoperative frozen section examination of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer. *APMIS* 2005; 113(1): 7-12.
- 140 Viale G, Zurrida S, Maiorano E, Mazzarol G, Pruneri G, Paganelli G et al. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *Cancer* 2005; 103(3): 492-500.
- 141 Bundred NJ. Prognostic and predictive factors in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2001; 27(3): 137-142.
- 142 Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63(1): 181-187.
- 143 Page DL, Jensen RA, Simpson JF. Routinely available indicators of prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 51(3): 195-208.
- 144 Page DL, Rogers LW. Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum Pathol* 1992; 23(10): 1095-1097.
- 145 Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993; 11(11): 2090-2100.
- 146 Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol* 1989; 7(9): 1239-1251.
- 147 Clark GM. Prognostic and predictive factors. In: Harris J. R., Lippman M. E., Morrow M., Hellman S. (Ed). *Diseases of the Breast*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. S. 461-485.
- 148 Knight WA, Livingston RB, Gregory EJ, McGuire WL. Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. *Cancer Res* 1977; 37(12): 4669-4671.
- 149 Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Hans D et al. Risk factors for breast recurrence in premenopausal and postmenopausal patients with ductal cancers treated by conservation therapy. *Cancer* 1990; 65(8): 1867-1878.
- 150 Park CC, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer:

- influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 2000; 18(8): 1668-1675.
- 151 Fisher ER, Redmond C, Fisher B, Bass G. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (NSABP). Prognostic discriminants for 8-year survival for node-negative invasive breast cancer patients. *Cancer* 1990; 65(9 Suppl): 2121-2128.
- 152 Cronin M, Pho M, Dutta D, Stephans JC, Shak S, Kiefer MC et al. Measurement of gene expression in archival paraffin-embedded tissues: development and performance of a 92-gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay. *Am J Pathol* 2004; 164(1): 35-42.
- 153 Hornberger J, Cosler LE, Lyman GH. Economic analysis of targeting chemotherapy using a 21-gene RT-PCR assay in lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer. *Am J Manag Care* 2005; 11(5): 313-324.
- 154 Esteva FJ, Sahin AA, Cristofanilli M, Coombes K, Lee SJ, Baker J et al. Prognostic role of a multigene reverse transcriptase-PCR assay in patients with node-negative breast cancer not receiving adjuvant systemic therapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11(9): 3315-3319.
- 155 Gianni L, Zambetti M, Clark K, Baker J, Cronin M, Wu J et al. Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(29): 7265-7277.
- 156 Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(23): 3726-3734.
- 157 Colozza M, Azambuja E, Cardoso F, Sotiriou C, Larsimont D, Piccart MJ. Proliferative markers as prognostic and predictive tools in early breast cancer: where are we now? *Ann Oncol* 2005; 16(11): 1723-1739.
- 158 Wang L, Shao ZM. Cyclin e expression and prognosis in breast cancer patients: a meta-analysis of published studies. *Cancer Invest* 2006; 24(6): 581-587.
- 159 Porter PL, Barlow WE, Yeh IT, Lin MG, Yuan XP, Donato E et al. p27(Kip1) and cyclin E expression and breast cancer survival after treatment with adjuvant chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(23): 1723-1731.

- 160 Keyomarsi K, Tucker SL, Buchholz TA, Callister M, Ding Y, Hortobagyi GN et al. Cyclin E and survival in patients with breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(20): 1566-1575.
- 161 Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16(10): 1569-1583.
- 162 Look MP, van Putten WL, Duffy MJ, Harbeck N, Christensen IJ, Thomssen C et al. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(2): 116-128.
- 163 Janicke F, Prechtel A, Thomssen C, Harbeck N, Meisner C, Untch M et al. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(12): 913-920.
- 164 Qin W, Zhu W, Wagner-Mann C, Folk W, Sauter ER. Association of uPA, PAT-1, and uPAR in nipple aspirate fluid (NAF) with breast cancer. *Cancer J* 2003; 9(4): 293-301.
- 165 Duffy MJ. Urokinase plasminogen activator and its inhibitor, PAI-1, as prognostic markers in breast cancer: from pilot to level 1 evidence studies. *Clin Chem* 2002; 48(8): 1194-1197.
- 166 Foekens JA, Schmitt M, van Putten WL, Peters HA, Kramer MD, Janicke F et al. Plasminogen activator inhibitor-1 and prognosis in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12(8): 1648-1658.
- 167 De Witte H, Sweep F, Brunner N, Heuvel J, Beex L, Grebenschikov N et al. Complexes between urokinase-type plasminogen activator and its receptor in blood as determined by enzyme-linked immunosorbent assay. *Int J Cancer* 1998; 77(2): 236-242.
- 168 Nijziel MR, Van Oerle R, Hellenbrand D, Van Pampus EC, Hillen HF, Hamulyak K. The prognostic value of the soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (s-uPAR) in plasma of breast cancer patients with and without metastatic disease. *J Thromb Haemost* 2003; 1(5): 982-986.
- 169 Pedersen AN, Brunner N, Hoyer-Hansen G, Hamer P, Jarosz D, Larsen B et al. Determination of the complex between urokinase and its type-1 inhibitor in plasma from healthy donors and breast cancer patients. *Clin Chem* 1999; 45(8 Pt 1): 1206-1213.



- 170 Bouchet C, Hacene K, Martin PM, Becette V, Tubiana-Hulin M, Lasry S et al. Dissemination risk index based on plasminogen activator system components in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(10): 3048-3057.
- 171 Bouchet C, Spyrtos F, Martin PM, Hacene K, Gentile A, Oglobine J. Prognostic value of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitors PAI-1 and PAI-2 in breast carcinomas. *Br J Cancer* 1994; 69(2): 398-405.
- 172 Duffy MJ, O'Grady P, Devaney D, O'Siorain L, Fennelly JJ, Lijnen HJ. Urokinase-plasminogen activator, a marker for aggressive breast carcinomas. Preliminary report. *Cancer* 1988; 62(3): 531-533.
- 173 Eppenberger U, Kueng W, Schlaeppli JM, Roesel JL, Benz C, Mueller H et al. Markers of tumor angiogenesis and proteolysis independently define high- and low-risk subsets of node-negative breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1998; 16(9): 3129-3136.
- 174 Harbeck N, Schmitt M, Kates RE, Kiechle M, Zemzoum I, Janicke F et al. Clinical utility of urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 determination in primary breast cancer tissue for individualized therapy concepts. *Clin Breast Cancer* 2002; 3(3): 196-200.
- 175 Zemzoum I, Kates RE, Ross JS, Dettmar P, Dutta M, Henrichs C et al. Invasion factors uPA/PAI-1 and HER2 status provide independent and complementary information on patient outcome in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(6): 1022-1028.
- 176 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (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(9472): 1687-1717.
- 177 Clark GM, McGuire WL, Hubay CA, Pearson OH, Carter AC. The importance of estrogen and progesterone receptor in primary breast cancer. *Prog Clin Biol Res* 1983; 132E: 183-190.
- 178 Ravdin PM, Green S, Dorr TM, McGuire WL, Fabian C, Pugh RP et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992; 10(8): 1284-1291.
- 179 Diaz LK, Sneige N. Estrogen receptor analysis for breast cancer: current issues and keys to increasing testing accuracy. *Adv Anat Pathol* 2005; 12(1): 10-19.

- 180 Mandard AM, Denoux Y, Herlin P, Duigou F, van De Vijver MJ, Clahsen PC et al. Prognostic value of DNA cytometry in 281 premenopausal patients with lymph node negative breast carcinoma randomized in a control trial: multivariate analysis with Ki-67 index, mitotic count, and microvessel density. *Cancer* 2000; 89(8): 1748-1757.
- 181 Michels JJ, Duigou F, Marnay J. Flow cytometry in primary breast carcinomas. Prognostic impact of proliferative activity. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 62(2): 117-126.
- 182 Chassevent A, Jourdan ML, Romain S, Descotes F, Colonna M, Martin PM et al. S-phase fraction and DNA ploidy in 633 T1T2 breast cancers: a standardized flow cytometric study. *Clin Cancer Res* 2001; 7(4): 909-917.
- 183 Malmstrom P, Bendahl PO, Boiesen P, Brunner N, Idvall I, Ferno M et al. S-phase fraction and urokinase plasminogen activator are better markers for distant recurrences than Nottingham Prognostic Index and histologic grade in a prospective study of premenopausal lymph node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(7): 2010-2019.
- 184 Lackowska B, Niezabitowski A, Rys J, Skolyszewski J, Stelmach A, Gruchala A et al. S-phase fraction and menopausal status as the most important prognostic factors of disease-free survival for node negative patients with breast cancer. A prospective study. *Pol J Pathol* 2003; 54(2): 101-110.
- 185 Pinto AE, Andre S, Soares J. Short-term significance of DNA ploidy and cell proliferation in breast carcinoma: a multivariate analysis of prognostic markers in a series of 308 patients. *J Clin Pathol* 1999; 52(8): 604-611.
- 186 Prasad AR, Divine G, Zarbo RJ. Two-color, cytokeratin-labeled dna flow cytometric analysis of 332 breast cancers: lack of prognostic value with 12-year follow-up. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125(3): 364-374.
- 187 Harbeck N, Dettmar P, Thomssen C, Berger U, Ulm K, Kates R et al. Risk-group discrimination in node-negative breast cancer using invasion and proliferation markers: 6-year median follow-up. *Br J Cancer* 1999; 80(3-4): 419-426.
- 188 Reed W, Hannisdal E, Boehler PJ, Gundersen S, Host H, Marthin J. The prognostic value of p53 and c-erb B-2 immunostaining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors in 613 patients with a follow-up of 14-30 years. *Cancer* 2000; 88(4): 804-813.

- 189 Paik S, Hazan R, Fisher ER, Sass RE, Fisher B, Redmond C et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: prognostic significance of erbB-2 protein overexpression in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8(1): 103-112.
- 190 van de Vijver MJ, Mooi WJ, Wisman P, Peterse JL, Nusse R. Immunohistochemical detection of the neu protein in tissue sections of human breast tumors with amplified neu DNA. *Oncogene* 1988; 2(2): 175-178.
- 191 Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME, Sutherland D, Mak C, Sidlofsky S et al. neu/erbB-2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. Toronto Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16(4): 1340-1349.
- 192 Paterson MC, Dietrich KD, Danyluk J, Paterson AH, Lees AW, Jamil N et al. Correlation between c-erbB-2 amplification and risk of recurrent disease in node-negative breast cancer. *Cancer Res* 1991; 51(2): 556-567.
- 193 Colomer R, Montero S, Lluch A, Ojeda B, Barnadas A, Casado A et al. Circulating HER2 extracellular domain and resistance to chemotherapy in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6(6): 2356-2362.
- 194 Fehm T, Maimonis P, Weitz S, Teramoto Y, Katalinic A, Jager W. Influence of circulating c-erbB-2 serum protein on response to adjuvant chemotherapy in node-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 43(1): 87-95.
- 195 Stender MJ, Neuberger D, Wood W. Correlation of circulating c-erbB-2 extracellular domain (HER 2) with clinical outcome in patients with metastatic breast cancer (MBC). [Abstract 541]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 451a.
- 196 Kandl H, Seymour L, Bezwoda WR. Soluble c-erbB-2 fragment in serum correlates with disease stage and predicts for shortened survival in patients with early-stage and advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1994; 70(4): 739-742.
- 197 Willsher PC, Beaver J, Pinder S, Bell JA, Ellis IO, Blamey RW et al. Prognostic significance of serum c-erbB-2 protein in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 40(3): 251-255.
- 198 Mehta RR, McDermott JH, Hieken TJ, Marler KC, Patel MK, Wild LD et al. Plasma c-erbB-2 levels in breast cancer patients: prognostic significance in predicting response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998; 16(7): 2409-2416.

- 199 Fehm T, Maimonis P, Katalinic A, Jager WH. The prognostic significance of c-erbB-2 serum protein in metastatic breast cancer. *Oncology* 1998; 55(1): 33-38.
- 200 Leitzel KE, Ali MS, Chinchili V. Serum markers add to traditional prognostic factors in metastatic breast cancer. [Abstract 1700]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 426a.
- 201 Pharoah PD, Day NE, Caldas C. Somatic mutations in the p53 gene and prognosis in breast cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 1999; 80(12): 1968-1973.
- 202 Olivier M, Langerod A, Carrieri P, Bergh J, Klaar S, Eyfjord J et al. The clinical value of somatic TP53 gene mutations in 1,794 patients with breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12(4): 1157-1167.
- 203 Joensuu H, Isola J, Lundin M, Salminen T, Holli K, Kataja V et al. Amplification of erbB2 and erbB2 expression are superior to estrogen receptor status as risk factors for distant recurrence in pT1N0M0 breast cancer: a nationwide population-based study. *Clin Cancer Res* 2003; 9(3): 923-930.
- 204 Reed DN, Jr, Johnson J, Richard P, McCormick S, Shannon N, Mikhail RA et al. DNA flow cytometry does not predict 5- or 10-year recurrence rates for T1-2 node-negative breast cancer. *Arch Surg* 2000; 135(12): 1422-1426.
- 205 Gion M, Boracchi P, Dittadi R, Biganzoli E, Peloso L, Gatti C et al. Quantitative measurement of soluble cytokeratin fragments in tissue cytosol of 599 node negative breast cancer patients: a prognostic marker possibly associated with apoptosis. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 59(3): 211-221.
- 206 Liu S, Edgerton SM, Moore DH, 2nd, Thor AD. Measures of cell turnover (proliferation and apoptosis) and their association with survival in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7(6): 1716-1723.
- 207 Ferrero JM, Ramaoli A, Formento JL, Francoual M, Etienne MC, Peyrottes I et al. P53 determination alongside classical prognostic factors in node-negative breast cancer: an evaluation at more than 10-year follow-up. *Ann Oncol* 2000; 11(4): 393-397.
- 208 Rudolph P, Alm P, Olsson H, Heidebrecht HJ, Ferno M, Baldetorp B et al. Concurrent overexpression of p53 and c-erbB-2 correlates with accelerated cycling and concomitant poor prognosis in node-negative breast cancer. *Hum Pathol* 2001; 32(3): 311-319.

- 209 Kato T, Kameoka S, Kimura T, Nishikawa T, Kasajima T. Angiogenesis and blood vessel invasion as prognostic indicators for node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65(3): 203-215.
- 210 Bull SB, Ozcelik H, Pinnaduwege D, Blackstein ME, Sutherland DA, Pritchard KI et al. The combination of p53 mutation and neu/erbB-2 amplification is associated with poor survival in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(1): 86-96.
- 211 Goffin JR, Chappuis PO, Begin LR, Wong N, Brunet JS, Hamel N et al. Impact of germline BRCA1 mutations and overexpression of p53 on prognosis and response to treatment following breast carcinoma: 10-year follow up data. *Cancer* 2003; 97(3): 527-536.
- 212 Linderholm B, Lindh B, Tavelin B, Grankvist K, Henriksson R. p53 and vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) expression predicts outcome in 833 patients with primary breast carcinoma. *Int J Cancer* 2000; 89(1): 51-62.
- 213 Overgaard J, Yilmaz M, Guldberg P, Hansen LL, Alsner J. TP53 mutation is an independent prognostic marker for poor outcome in both node-negative and node-positive breast cancer. *Acta Oncol* 2000; 39(3): 327-333.
- 214 Cuny M, Kramar A, Courjal F, Johannsdottir V, Iacopetta B, Fontaine H et al. Relating genotype and phenotype in breast cancer: an analysis of the prognostic significance of amplification at eight different genes or loci and of p53 mutations. *Cancer Res* 2000; 60(4): 1077-1083.
- 215 Foekens JA, Look MP, Bolt-de Vries J, Meijer-van Gelder ME, van Putten WL, Klijn JG. Cathepsin-D in primary breast cancer: prognostic evaluation involving 2810 patients. *Br J Cancer* 1999; 79(2): 300-307.
- 216 Billgren AM, Tani E, Liedberg A, Skoog L, Rutqvist LE. Prognostic significance of tumor cell proliferation analyzed in fine needle aspirates from primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 71(2): 161-170.
- 217 Fowler LJ, Lovell MO, Izbicka E. Fine-needle aspiration in PreservCyt: a novel and reproducible method for possible ancillary proteomic pattern expression of breast neoplasms by SELDI-TOF. *Mod Pathol* 2004; 17(8): 1012-1020.
- 218 Pawlik TM, Fritsche H, Coombes KR, Xiao L, Krishnamurthy S, Hunt KK et al. Significant differences in nipple aspirate fluid protein expression between healthy women and those with breast cancer demonstrated by time-of-flight mass spectrometry. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89(2): 149-157.

- 219 Pawlik TM, Hawke DH, Liu Y, Krishnamurthy S, Fritsche H, Hunt KK et al. Proteomic analysis of nipple aspirate fluid from women with early-stage breast cancer using isotope-coded affinity tags and tandem mass spectrometry reveals differential expression of vitamin D binding protein. *BMC Cancer* 2006; 6: 68.
- 220 Sauter ER, Shan S, Hewett JE, Speckman P, Du Bois GC. Proteomic analysis of nipple aspirate fluid using SELDI-TOF-MS. *Int J Cancer* 2005; 114(5): 791-796.
- 221 Abd El-Rehim DM, Ball G, Pinder SE, Rakha E, Paish C, Robertson JF et al. High-throughput protein expression analysis using tissue microarray technology of a large well-characterised series identifies biologically distinct classes of breast cancer confirming recent cDNA expression analyses. *Int J Cancer* 2005; 116(3): 340-350.
- 222 Makretsov NA, Huntsman DG, Nielsen TO, Yorida E, Peacock M, Cheang MC et al. Hierarchical clustering analysis of tissue microarray immunostaining data identifies prognostically significant groups of breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10(18 Pt 1): 6143-6151.
- 223 Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10(16): 5367-5374.
- 224 Hu Y, Zhang S, Yu J, Liu J, Zheng S. SELDI-TOF-MS: the proteomics and bioinformatics approaches in the diagnosis of breast cancer. *Breast* 2005; 14(4): 250-255.
- 225 Becker S, Cazares LH, Watson P, Lynch H, Semmes OJ, Drake RR et al. Surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight (SELDI-TOF) differentiation of serum protein profiles of BRCA-1 and sporadic breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(10): 907-914.
- 226 Li J, Zhang Z, Rosenzweig J, Wang YY, Chan DW. Proteomics and bioinformatics approaches for identification of serum biomarkers to detect breast cancer. *Clin Chem* 2002; 48(8): 1296-1304.
- 227 Vlahou A, Laronga C, Wilson L, Gregory B, Fournier K, McGaughey D et al. A novel approach toward development of a rapid blood test for breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2003; 4(3): 203-209.
- 228 Bloomston M, Zhou JX, Rosemurgy AS, Frankel W, Muro-Cacho CA, Yeatman TJ. Fibrinogen gamma overexpression in pancreatic cancer identified by large-scale proteomic analysis of serum samples. *Cancer Res* 2006; 66(5): 2592-2599.

- 229 Shi Q, Harris LN, Lu X, Li X, Hwang J, Gentleman R et al. Declining plasma fibrinogen alpha fragment identifies HER2-positive breast cancer patients and reverts to normal levels after surgery. *J Proteome Res* 2006; 5(11): 2947-2955.
- 230 Wulfschlegel JD, Sgroi DC, Krutzsch H, McLean K, McGarvey K, Knowlton M et al. Proteomics of human breast ductal carcinoma in situ. *Cancer Res* 2002; 62(22): 6740-6749.
- 231 Somiari RI, Sullivan A, Russell S, Somiari S, Hu H, Jordan R et al. High-throughput proteomic analysis of human infiltrating ductal carcinoma of the breast. *Proteomics* 2003; 3(10): 1863-1873.
- 232 Jacquemier J, Ginestier C, Rougemont J, Bardou VJ, Charafe-Jauffret E, Geneix J et al. Protein expression profiling identifies subclasses of breast cancer and predicts prognosis. *Cancer Res* 2005; 65(3): 767-779.
- 233 van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415(6871): 530-536.
- 234 van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(25): 1999-2009.
- 235 Dai H, van't Veer L, Lamb J, He YD, Mao M, Fine BM et al. A cell proliferation signature is a marker of extremely poor outcome in a subpopulation of breast cancer patients. *Cancer Res* 2005; 65(10): 4059-4066.
- 236 Breast International Group. Breast International Group and TRANSBIG [Online-Text]. 2007 [Zugriff am 5. Nov. 2007]. Gelesen unter: <http://www.breastinternationalgroup.org/Splash.aspx>.
- 237 Buyse M, Loi S, van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas AM et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(17): 1183-1192.
- 238 Desmedt C, Piette F, Loi S, Wang Y, Lallemand F, Haibe-Kains B et al. Strong time dependence of the 76-gene prognostic signature for node-negative breast cancer patients in the TRANSBIG multicenter independent validation series. *Clin Cancer Res* 2007; 13(11): 3207-3214.

- 239 Janssen TK, Hovig E. Gene-expression profiling in breast cancer. *Lancet* 2005; 365(9460): 634-635.
- 240 Ransohoff DF. Rules of evidence for cancer molecular-marker discovery and validation. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(4): 309-314.
- 241 Espinosa E, Vara JA, Redondo A, Sanchez JJ, Hardisson D, Zamora P et al. Breast cancer prognosis determined by gene expression profiling: a quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction study. *J Clin Oncol* 2005; 23(29): 7278-7285.
- 242 Foekens JA, Atkins D, Zhang Y, Sweep FC, Harbeck N, Paradiso A et al. Multicenter validation of a gene expression-based prognostic signature in lymph node-negative primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(11): 1665-1671.
- 243 Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, Sieuwerts AM, Look MP, Yang F et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet* 2005; 365(9460): 671-679.
- 244 Goetz MP, Suman VJ, Ingle JN, Nibbe AM, Visscher DW, Reynolds CA et al. A two-gene expression ratio of homeobox 13 and interleukin-17B receptor for prediction of recurrence and survival in women receiving adjuvant tamoxifen. *Clin Cancer Res* 2006; 12(7 Pt 1): 2080-2087.
- 245 Jansen MP, Sieuwerts AM, Look MP, Ritstier K, Meijer-van Gelder ME, van Staveren IL et al. HOXB13-to-IL17BR expression ratio is related with tumor aggressiveness and response to tamoxifen of recurrent breast cancer: a retrospective study. *J Clin Oncol* 2007; 25(6): 662-668.
- 246 Braun S, Pantel K, Muller P, Janni W, Hepp F, Kantenich CR et al. Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II, or III breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 342(8): 525-533.
- 247 Braun S, Cevatli BS, Assemi C, Janni W, Kantenich CR, Schindlbeck C et al. Comparative analysis of micrometastasis to the bone marrow and lymph nodes of node-negative breast cancer patients receiving no adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2001; 19(5): 1468-1475.
- 248 Braun S, Kantenich C, Janni W, Hepp F, de Waal J, Willgeroth F et al. Lack of effect of adjuvant chemotherapy on the elimination of single dormant tumor cells in bone marrow of high-risk breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18(1): 80-86.



- 249 Braun S, Muller M, Hepp F, Schlimok G, Riethmuller G, Pantel K. Re: Micrometastatic breast cancer cells in bone marrow at primary surgery: prognostic value in comparison with nodal status. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(14): 1099-1101.
- 250 Cote RJ, Rosen PP, Lesser ML, Old LJ, Osborne MP. Prediction of early relapse in patients with operable breast cancer by detection of occult bone marrow micrometastases. *J Clin Oncol* 1991; 9(10): 1749-1756.
- 251 Diel IJ, Cote RJ. Bone marrow and lymph node assessment for minimal residual disease in patients with breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2000; 26(1): 53-65.
- 252 Diel IJ, Kaufmann M, Costa SD, Holle R, von Minckwitz G, Solomayer EF et al. Micrometastatic breast cancer cells in bone marrow at primary surgery: prognostic value in comparison with nodal status. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(22): 1652-1658.
- 253 Funke I, Schraut W. Meta-analyses of studies on bone marrow micrometastases: an independent prognostic impact remains to be substantiated. *J Clin Oncol* 1998; 16(2): 557-566.
- 254 Gebauer G, Fehm T, Merkle E, Jaeger W, Mitze M. Micrometastases in axillary lymph nodes and bone marrow of lymph node-negative breast cancer patients--prognostic relevance after 10 years. *Anticancer Res* 2003; 23(5b): 4319-4324.
- 255 Harbeck N, Untch M, Pache L, Eiermann W. Tumour cell detection in the bone marrow of breast cancer patients at primary therapy: results of a 3-year median follow-up. *Br J Cancer* 1994; 69(3): 566-571.
- 256 Mansi JL, Gogas H, Bliss JM, Gazet JC, Berger U, Coombes RC. Outcome of primary-breast-cancer patients with micrometastases: a long-term follow-up study. *Lancet* 1999; 354(9174): 197-202.
- 257 Merkle E, Bahr J, Henke A, Buhner M, Martus P. Immunocytochemical detection of tumor cells in bone marrow as a prognostic factor in breast carcinoma. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1994; 54(12): 662-669.
- 258 Molino A, Pelosi G, Micciolo R, Turazza M, Nortilli R, Pavanel F et al. Bone marrow micrometastases in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 58(2): 123-130.
- 259 Quan ML, Cody HS, 3rd. Missed micrometastatic disease in breast cancer. *Semin Oncol* 2004; 31(3): 311-317.

- 260 Singletary SE, Larry L, Tucker SL, Spitzer G. Detection of micrometastatic tumor cells in bone marrow of breast carcinoma patients. *J Surg Oncol* 1991; 47(1): 32-36.
- 261 Yu JJ, Brennan M, Christos P, Osborne MP, Hoda S, Simmons RM. Bone marrow micrometastases and adjuvant treatment of breast cancer. *Breast J* 2004; 10(3): 181-185.
- 262 Braun S, Vogl FD, Naume B, Janni W, Osborne MP, Coombes RC et al. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(8): 793-802.
- 263 Gaforio JJ, Serrano MJ, Sanchez-Rovira P, Sirvent A, Delgado-Rodriguez M, Campos M et al. Detection of breast cancer cells in the peripheral blood is positively correlated with estrogen-receptor status and predicts for poor prognosis. *Int J Cancer* 2003; 107(6): 984-990.
- 264 Weigelt B, Bosma AJ, Hart AA, Rodenhuis S, van 't Veer LJ. Marker genes for circulating tumour cells predict survival in metastasized breast cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 88(7): 1091-1094.
- 265 Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(8): 781-791.
- 266 Terstappen LW, Rao C, Gross S, Weiss AJ. Peripheral blood tumor cell load reflects the clinical activity of the disease in patients with carcinoma of the breast. *Int J Oncol* 2000; 17(3): 573-578.
- 267 Demel U, Tilz GP, Foeldes-Papp Z, Gutierrez B, Albert WH, Bocher O. Detection of tumour cells in the peripheral blood of patients with breast cancer. Development of a new sensitive and specific immunomolecular assay. *J Exp Clin Cancer Res* 2004; 23(3): 465-468.
- 268 Cristofanilli M, Hayes DF, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Reuben JM et al. Circulating tumor cells: a novel prognostic factor for newly diagnosed metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(7): 1420-1430.
- 269 Hayes DF, Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Miller MC et al. Circulating tumor cells at each follow-up time point during therapy of metastatic breast cancer patients predict progression-free and overall survival. *Clin Cancer Res* 2006; 12(14 Pt 1): 4218-4224.

- 270 Budd GT, Cristofanilli M, Ellis MJ, Stopeck A, Borden E, Miller MC et al. Circulating tumor cells versus imaging--predicting overall survival in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12(21): 6403-6409.
- 271 Xenidis N, Perraki M, Kafousi M, Apostolaki S, Bolonaki I, Stathopoulou A et al. Predictive and prognostic value of peripheral blood cytokeratin-19 mRNA-positive cells detected by real-time polymerase chain reaction in node-negative breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24(23): 3756-3762.
- 272 Janicke F, Prechtel A, Thomssen C, Harbeck N, Meisner C, Untch M et al. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(12): 913-920.
- 273 Menard S, Valagussa P, Pilotti S, Gianni L, Biganzoli E, Boracchi P et al. Response to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in lymph node-positive breast cancer according to HER2 overexpression and other tumor biologic variables. *J Clin Oncol* 2001; 19(2): 329-335.
- 274 Moliterni A, Menard S, Valagussa P, Biganzoli E, Boracchi P, Balsari A et al. HER2 overexpression and doxorubicin in adjuvant chemotherapy for resectable breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(3): 458-462.
- 275 Harris LN, Liotcheva V, Broadwater G, Ramirez MJ, Maimonis P, Anderson S et al. Comparison of methods of measuring HER-2 in metastatic breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19(6): 1698-1706.
- 276 Muss HB, Thor AD, Berry DA, Kute T, Liu ET, Koerner F et al. c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med* 1994; 330(18): 1260-1266.
- 277 Paik S, Bryant J, Park C, Fisher B, Tan-Chiu E, Hyams D et al. erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(18): 1361-1370.
- 278 Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, Yothers G, Park C, Wickerham DL et al. HER2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-15. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(24): 1991-1998.

- 279 Petit T, Ghnassia J, Rodier J. Relationship between erB-2-status and neoadjuvant chemotherapy response is dependent on anthracycline dose intensity. [Abstract 370]. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 96a.
- 280 Ravdin PM, Green S, Albain KS, Boucher V, Ingle J, Pritchard K et al. Initial report of the SWOG biological correlative study of c-erb B-2 expression as a predictor of outcome in a trial comparing adjuvant CAFT with tamoxifen alone. [Abstract 374]. Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17: 97a.
- 281 Vera R, Albanell J, Lirola JL, Bermejo B, Sole LA, Baselga J. HER2 overexpression as a predictor of survival in a trial comparing adjuvant FAC and CMF in breast cancer [abstract 265]. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 71a.
- 282 Gianni L, Capri G, Mezzelani A, Valagussa P, Greco M, Bertuzzi A. HER-2/neu (HER-2) amplification and response to doxorubicin/paclitaxel (AT) in women with metastatic breast cancer [Abstract 491]. Proc Am Soc Clin Oncol 1997; 16: 139a.
- 283 Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP, Andrulis IL, Tu D, Bramwell VH et al. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. N Engl J Med 2006; 354(20): 2103-2111.
- 284 Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, Baughman S, Benz CC, Dantis L et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996; 14(3): 737-744.
- 285 Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. J Clin Oncol 1999; 17(9): 2639-2648.
- 286 Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2002; 20(3): 719-726.
- 287 Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. Mod Pathol 1998; 11(2): 155-168.
- 288 Beck T, Weikel W, Brumm C, Wilkens C, Pollow K, Knapstein PG. Immunohistochemical detection of hormone receptors in breast carcinomas (ER-ICA,

- PgR-ICA): prognostic usefulness and comparison with the biochemical radioactive-ligand-binding assay (DCC). *Gynecol Oncol* 1994; 53(2): 220-227.
- 289 Remmele W, Stegner HE. Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Pathologe* 1987; 8(3): 138-140.
- 290 von Wasielewski R, Mengel M, Wiese B, Rudiger T, Muller-Hermelink HK, Kreipe H. Tissue array technology for testing interlaboratory and interobserver reproducibility of immunohistochemical estrogen receptor analysis in a large multicenter trial. *Am J Clin Pathol* 2002; 118(5): 675-682.
- 291 Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, Barnes MJ, Schnitt SJ. HER-2/neu protein expression in breast cancer evaluated by immunohistochemistry. A study of interlaboratory agreement. *Am J Clin Pathol* 2000; 113(2): 251-258.
- 292 Penault-Llorca F, Balaton A, Sabourin JC, Le Doussal V, Groupe d'evaluation des facteurs pronostiques par immunohistochimie dans les cancers du sein (GEFPICS). Immunohistochemistry evaluation of HER2 status in infiltration breast cancer: technical protocol and interpretation guidelines. *Ann Pathol* 2002; 22(2): 150-157.
- 293 Zarbo RJ, Jones BA, Friedberg RC, Valenstein PN, Renner SW, Schiffman RB et al. Q-tracks: a College of American Pathologists program of continuous laboratory monitoring and longitudinal tracking. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126(9): 1036-1044.
- 294 Bilous M, Dowsett M, Hanna W, Isola J, Lebeau A, Moreno A et al. Current perspectives on HER2 testing: a review of national testing guidelines. *Mod Pathol* 2003; 16(2): 173-182.
- 295 Yaziji H, Goldstein LC, Barry TS, Werling R, Hwang H, Ellis GK et al. HER-2 testing in breast cancer using parallel tissue-based methods. *JAMA* 2004; 291(16): 1972-1977.
- 296 Penault-Llorca F, Cayre A. Assessment of HER2 status in breast cancer. *Bull Cancer* 2004; 91(Suppl 4): S211-S215.
- 297 Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, Barnes MJ, Schnitt SJ. Specificity of HercepTest in determining HER-2/neu status of breast cancers using the United States Food and Drug Administration-approved scoring system. *J Clin Oncol* 1999; 17(7): 1983-1987.
- 298 Zarbo RJ, Hammond ME. Conference summary, Strategic Science symposium. Her-2/neu testing of breast cancer patients in clinical practice. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127(5): 549-553.

- 299 Ellis IO, Bartlett J, Dowsett M, Humphreys S, Jasani B, Miller K et al. Best Practice No 176: Updated recommendations for HER2 testing in the UK. *J Clin Pathol* 2004; 57(3): 233-237.
- 300 Vincent-Salomon A, MacGrogan G, Couturier J, Arnould L, Denoux Y, Fiche M et al. Calibration of immunohistochemistry for assessment of HER2 in breast cancer: results of the French multicentre GEFPICS study. *Histopathology* 2003; 42(4): 337-347.
- 301 Menard S, Casalini P, Campiglio M, Pupa S, Agresti R, Tagliabue E. HER2 overexpression in various tumor types, focussing on its relationship to the development of invasive breast cancer. *Ann Oncol* 2001; 12(Suppl 1): S15-S19.
- 302 Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1659-1672.
- 303 Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr, Davidson NE et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1673-1684.
- 304 Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(1): 118-145.
- 305 Harris GC, Denley HE, Pinder SE, Lee AH, Ellis IO, Elston CW et al. Correlation of histologic prognostic factors in core biopsies and therapeutic excisions of invasive breast carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(1): 11-15.
- 306 Leitzel K, Teramoto Y, Konrad K, Chinchilli VM, Volas G, Grossberg H et al. Elevated serum c-erbB-2 antigen levels and decreased response to hormone therapy of breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13(5): 1129-1135.
- 307 Lipton A, Ali SM, Leitzel K, Demers L, Harvey HA, Chaudri-Ross HA et al. Serum HER-2/neu and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2003; 21(10): 1967-1972.
- 308 Yamauchi H, O'Neill A, Gelman R, Carney W, Tenney DY, Hosch S et al. Prediction of response to antiestrogen therapy in advanced breast cancer patients by pretreatment circulating levels of extracellular domain of the HER-2/c-neu protein. *J Clin Oncol* 1997; 15(7): 2518-2525.

- 309 Nunes R, Burstein H, Gakhar R. Serum HER-2 in breast cancer patients treated with preoperative therapy with Herceptin and Taxol [Abstract 131]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 34a.
- 310 Esteva FJ, Valero V, Booser D, Guerra LT, Murray JL, Pusztai L et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(7): 1800-1808.
- 311 Volas GH, Leitzel K, Teramoto Y, Grossberg H, Demers L, Lipton A. Serial serum c-erbB-2 levels in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1996; 78(2): 267-272.
- 312 Gong Y, Booser DJ, Sneige N. Comparison of HER-2 status determined by fluorescence in situ hybridization in primary and metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2005; 103(9): 1763-1769.
- 313 Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, Lester SC, Nunes RA, Kaelin CM et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. *J Clin Oncol* 2003; 21(1): 46-53.
- 314 Nunes RA, Harris LN. The HER2 extracellular domain as a prognostic and predictive factor in breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2002; 3(2): 125-37.
- 315 Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, Lambert-Falls R, Havlin K, Overmoyer B et al. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol* 2003; 21(15): 2889-2895.
- 316 Ebeling FG, Stieber P, Untch M, Nagel D, Konecny GE, Schmitt UM et al. Serum CEA and CA 15-3 as prognostic factors in primary breast cancer. *Br J Cancer* 2002; 86(8): 1217-1222.
- 317 Gion M, Boracchi P, Dittadi R, Biganzoli E, Peloso L, Mione R et al. Prognostic role of serum CA15.3 in 362 node-negative breast cancers. An old player for a new game. *Eur J Cancer* 2002; 38(9): 1181-1188.
- 318 Kumpulainen EJ, Kesikuru RJ, Johansson RT. Serum tumor marker CA 15.3 and stage are the two most powerful predictors of survival in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76(2): 95-102.

- 319 Martin A, Corte MD, Alvarez AM, Rodriguez JC, Andicoechea A, Bongera M et al. Prognostic value of pre-operative serum CA 15.3 levels in breast cancer. *Anticancer Res* 2006; 26(5B): 3965-3971.
- 320 Molina R, Filella X, Alicarte J, Zanon G, Pahisa J, Munoz M et al. Prospective evaluation of CEA and CA 15.3 in patients with locoregional breast cancer. *Anticancer Res* 2003; 23(2A): 1035-1041.
- 321 Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG et al. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 2006; 24(31): 5091-5097.
- 322 Molina R, Barak V, van Dalen A, Duffy MJ, Einarsson R, Gion M et al. Tumor markers in breast cancer- European Group on Tumor Markers recommendations. *Tumour Biol* 2005; 26(6): 281-293.
- 323 Deadman JM, Leinster SJ, Owens RG, Dewey ME, Slade PD. Taking responsibility for cancer treatment. *Soc Sci Med* 2001; 53(5): 669-677.
- 324 Fallowfield LJ, Hall A, Maguire P, Baum M, A'Hern RP. A question of choice: results of a prospective 3-year follow-up study of women with breast cancer. *Breast* 1994; 3(4): 202-208.
- 325 Sepucha KR, Belkora JK, Mutchnick S, Esserman LJ. Consultation planning to help breast cancer patients prepare for medical consultations: effect on communication and satisfaction for patients and physicians. *J Clin Oncol* 2002; 20(11): 2695-2700.
- 326 Bruera E, Sweeney C, Willey J, Palmer JL, Tolley S, Rosales M et al. Breast cancer patient perception of the helpfulness of a prompt sheet versus a general information sheet during outpatient consultation: a randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25(5): 412-419.
- 327 Whelan T, Sawka C, Levine M, Gafni A, Reyno L, Willan A et al. Helping patients make informed choices: a randomized trial of a decision aid for adjuvant chemotherapy in lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(8): 581-587.
- 328 Fellowes D, Wilkinson S, Moore P. Communication skills training for health care professionals working with cancer patients, their families and/or carers. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD003751.



- 329 McPherson CJ, Higginson IJ, Hearn J. Effective methods of giving information in cancer: a systematic literature review of randomized controlled trials. *J Public Health Med* 2001; 23(3): 227-234.
- 330 Kissane DW, Burke S. Psychosocial support for breast cancer patients: a review of interventions by specialist providers. A summary of the literature 1976-1996. Canberra: NHMRC; 1996.
- 331 Ambler N, Rumsey N, Harcourt D, Khan F, Cawthorn S, Barker J. Specialist nurse counsellor interventions at the time of diagnosis of breast cancer: comparing 'advocacy' with a conventional approach. *J Adv Nurs* 1999; 29(2): 445-453.
- 332 Liebert B, Parle M, Roberts C, Redman S, Carrick S, Gallagher J et al. An evidence-based specialist breast nurse role in practice: a multicentre implementation study. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2003; 12(1): 91-97.
- 333 Royal College of Nursing. A framework for adult cancer nursing.[Online-Text]. 2005 [Zugriff am 03. Aug. 2007]. Gelesen unter: <http://www.rcn.org.uk/members/downloads/RCNCancerFrameworkAug2003.pdf>.
- 334 Centre for Reviews and Dissemination. The Management of Primary Breast Cancer. *Eff Health Care Bull* 1996; 2(6): 1-16.
- 335 Breakthrough Breast Cancer. Integrating Women's views into the development of breast cancer services in the UK. London: Breakthrough Breast Cancer; 2002.
- 336 Meyer TJ, Mark MM. Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments. *Health Psychol* 1995; 14(2): 101-108.
- 337 Greer S, Mooney S, Baruch JD, Watson M, Robertson BM, Mason A et al. Adjuvant psychological therapy for patients with cancer: a prospective randomised trial. *BMJ* 1992; 304(6828): 675-680.
- 338 Devine EC, Westlake SK. The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies. *Oncol Nurs Forum* 1995; 22(9): 1369-1381.
- 339 Nezu AM, Nezu CM, Felgoise SH, McClure KS, Houts PS. Project Genesis: assessing the efficacy of problem-solving therapy for distressed adult cancer patients. *J Consult Clin Psychol* 2003; 71(6): 1036-1048.

- 340 Morrow GR, Dobkin PL. Anticipatory nausea and vomiting in cancer patients undergoing chemotherapy treatment: Prevalence, etiology, and behavioral interventions. *Clin Psychol Rev* 1988; 8: 517-556.
- 341 Burish TG, Snyder SL, Jenkins RA. Preparing patients for cancer chemotherapy: effect of coping preparation and relaxation interventions. *J Consult Clin Psychol* 1991; 59(4): 518-525.
- 342 Allen SM, Shah AC, Nezu AM, Nezu CM, Ciambrone D, Hogan J et al. A problem-solving approach to stress reduction among younger women with breast carcinoma: a randomized controlled trial. *Cancer* 2002; 94(12): 3089-3100.
- 343 Classen C, Butler LD, Koopman C, Miller E, DiMiceli S, Giese-Davis J et al. Supportive-expressive group therapy and distress in patients with metastatic breast cancer: a randomized clinical intervention trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58(5): 494-501.
- 344 Goodwin PJ, Leszcz M, Ennis M, Koopmans J, Vincent L, Guther H et al. The effect of group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(24): 1719-1726.
- 345 Edmonds CV, Lockwood GA, Cunningham AJ. Psychological response to long-term group therapy: a randomized trial with metastatic breast cancer patients. *Psychooncology* 1999; 8(1): 74-91.
- 346 Simpson JS, Carlson LE, Trew ME. Effect of group therapy for breast cancer on healthcare utilization. *Cancer Pract* 2001; 9(1): 19-26.
- 347 Edelman S, Bell DR, Kidman AD. Group CBT versus supportive therapy with patients who have Primary Breast Cancer. *J Cognitive Psychother* 1999; 13(3): 189-202.
- 348 Edelman S, Bell DR, Kidman AD. A group cognitive behaviour therapy programme with metastatic breast cancer patients. *Psychooncology* 1999; 8(4): 295-305.
- 349 Kissane DW, Bloch S, Smith GC, Miach P, Clarke DM, Ikin J et al. Cognitive-existential group psychotherapy for women with primary breast cancer: a randomised controlled trial. *Psychooncology* 2003; 12(6): 532-546.
- 350 Rustoen T, Wiklund I, Hanestad BR, Moum T. Nursing intervention to increase hope and quality of life in newly diagnosed cancer patients. *Cancer Nurs* 1998; 21(4): 235-245.

- 351 Harcourt D, Ambler N, Rumsey N, Cawthorn SJ. Evaluation of a one-stop breast clinic: a randomised controlled trial. *Breast* 1998; 7(6): 314-319.
- 352 Dey P, Bundred N, Gibbs A, Hopwood P, Baildam A, Boggis C et al. Costs and benefits of a one stop clinic compared with a dedicated breast clinic: randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 324(7336): 507.
- 353 Gustafson DH, Hawkins R, Pingree S, McTavish F, Arora NK, Mendenhall J et al. Effect of computer support on younger women with breast cancer. *J Gen Intern Med* 2001; 16(7): 435-445.
- 354 Rawl SM, Given BA, Given CW, Champion VL, Kozachik SL, Kozachik SL et al. Intervention to improve psychological functioning for newly diagnosed patients with cancer. *Oncol Nurs Forum* 2002; 29(6): 967-975.
- 355 Sandgren AK, McCaul KD, King B, O'Donnell S, Foreman G. Telephone therapy for patients with breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 2000; 27(4): 683-688.
- 356 Newell SA, Sanson-Fisher RW, Savolainen NJ. Systematic review of psychological therapies for cancer patients: overview and recommendations for future research. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(8): 558-584.
- 357 Grunfeld E, Mant D, Yudkin P, Adewuyi-Dalton R, Cole D, Stewart J et al. Routine follow up of breast cancer in primary care: randomised trial. *BMJ* 1996; 313(7058): 665-669.
- 358 Bryan S, Holmes S, Postlethwaite D, Carty N. A breast unit care pathway: enhancing the role of the nurse. *Prof Nurse* 2002; 18(3): 151-154.
- 359 National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines: Distress management [Online-Text]. 2007 [Zugriff am 03. Aug. 2007]. Gelesen unter: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/distress.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/distress.pdf).
- 360 The National Breast Cancer Centre and Cancer Control Initiative. Clinical Practice Guidelines for the Psychosocial Care of Adults with Cancer. Camperdown: National Breast Cancer Centre; 2003.
- 361 Morasso G, Costantini M, Viterbori P, Bonci F, Del Mastro L, Musso M et al. Predicting mood disorders in breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2001; 37(2): 216-223.
- 362 McLachlan SA, Devins GM, Goodwin PJ. Validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) as a

- measure of psychosocial function in breast cancer patients. *Eur J Cancer* 1998; 34(4): 510-517.
- 363 Gilbody SM, House AO, Sheldon TA. Routinely administered questionnaires for depression and anxiety: systematic review. *BMJ* 2001; 322(7283): 406-409.
- 364 Love AW, Kissane DW, Bloch S, Clarke D. Diagnostic efficiency of the Hospital Anxiety and Depression Scale in women with early stage breast cancer. *Aust N Z J Psychiatry* 2002; 36(2): 246-250.
- 365 Maguire GP, Lee EG, Bevington DJ, Kuchemann CS, Crabtree RJ, Cornell CE. Psychiatric problems in the first year after mastectomy. *Br Med J* 1978; 1(6118): 963-965.
- 366 Irvine D, Brown B, Crooks D, Roberts J, Browne G. Psychosocial adjustment in women with breast cancer. *Cancer* 1991; 67(4): 1097-1117.
- 367 Kissane DW, Clarke DM, Ikin J, Bloch S, Smith GC, Vitetta L et al. Psychological morbidity and quality of life in Australian women with early-stage breast cancer: a cross-sectional survey. *Med J Aust* 1998; 169(4): 192-196.
- 368 Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC, Gottheil E. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1989; 2(8668): 888-891.
- 369 Goodwin PJ, Leszcz M, Ennis M, Koopmans J, Vincent L, Guther H et al. The effect of group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(24): 1719-1726.
- 370 McArdle JM, George WD, McArdle CS, Smith DC, Moodie AR, Hughson AV et al. Psychological support for patients undergoing breast cancer surgery: a randomised study. *BMJ* 1996; 312(7034): 813-816.
- 371 Allen SM, Shah AC, Nezu AM, Nezu CM, Ciambrone D, Hogan J et al. A problem-solving approach to stress reduction among younger women with breast carcinoma: a randomized controlled trial. *Cancer* 2002; 94(12): 3089-3100.
- 372 Fukui S, Koike M, Ooba A, Uchitomi Y. The effect of a psychosocial group intervention on loneliness and social support for Japanese women with primary breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 2003; 30(5): 823-830.
- 373 Taylor KL, Lamdan RM, Siegel JE, Shelby R, Moran-Klimi K, Hrywna M. Psychological adjustment among African American breast cancer patients: one-year

- follow-up results of a randomized psychoeducational group intervention. *Health Psychol* 2003; 22(3): 316-323.
- 374 Heiney SP, McWayne J, Hurley TG, Lamb LS, Jr, Bryant LH, Butler W et al. Efficacy of therapeutic group by telephone for women with breast cancer. *Cancer Nurs* 2003; 26(6): 439-447.
- 375 Fallowfield L. Psychosocial interventions in cancer. *BMJ* 1995; 311(7016): 1316-1317.
- 376 Gottlieb BH, Selby PM. Social support and mental health: a review of the literature. Ottawa: Health and Welfare Canada; 1989.
- 377 Blichert-Toft M, Smola MG, Cataliotti L, O'Higgins N. Principles and guidelines for surgeons--management of symptomatic breast cancer. European Society of Surgical Oncology. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23(2): 101-109.
- 378 Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, Connolly JL, Recht A, Duda RB et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994; 74(6): 1746-1751.
- 379 Renton SC, Gazet JC, Ford HT, Corbishley C, Sutcliffe R. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22(1): 17-22.
- 380 Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(16): 1233-1241.
- 381 Asgeirsson KS, McCulley SJ, Pinder SE, Macmillan RD. Size of invasive breast cancer and risk of local recurrence after breast-conservation therapy. *Eur J Cancer* 2003; 39(17): 2462-2469.
- 382 Janes SE, Stankhe M, Singh S, Isgar B. Systematic cavity shaves reduces close margins and re-excision rates in breast conserving surgery. *Breast* 2006; 15(3): 326-330.
- 383 Cancer Care Ontario. Breast Cancer Disease Group. Surgical Management of Early-Stage Invasive Breast Cancer (Practice Guideline Report #1-1 Version 2.2003) [Online-Text]. 2003 [Zugriff am 22. Aug. 2007]. Gelesen unter: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc1-1f.pdf>.

- 384 Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(16): 1227-1232.
- 385 Curran D, van Dongen JP, Aaronson NK, Kiebert G, Fentiman IS, Mignolet F et al. Quality of life of early-stage breast cancer patients treated with radical mastectomy or breast-conserving procedures: results of EORTC Trial 10801. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Breast Cancer Co-operative Group (BCCG). *Eur J Cancer* 1998; 34(3): 307-314.
- 386 Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001; 12(7): 997-1003.
- 387 Holli K, Saaristo R, Isola J, Joensuu H, Hakama M. Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomized study. *Br J Cancer* 2001; 84(2): 164-169.
- 388 Fisher ER, Anderson S, Tan-Chiu E, Fisher B, Eaton L, Wolmark N. Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06. *Cancer* 2001; 91(8 Suppl): 1679-1687.
- 389 von Minckwitz G, Blohmer JU, Raab G, Lohr A, Gerber B, Heinrich G et al. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. *Ann Oncol* 2005; 16(1): 56-63.
- 390 Fisher B, Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *World J Surg* 1994; 18(1): 63-69.
- 391 Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19(6): 1688-1697.
- 392 Gerber B, Krause A, Reimer T, Muller H, Kuchenmeister I, Makovitzky J et al. Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure. *Ann Surg* 2003; 238(1): 120-127.
- 393 Bistoni G, Rulli A, Izzo L, Noya G, Alfano C, Barberini F. Nipple-sparing mastectomy. Preliminary results. *J Exp Clin Cancer Res* 2006; 25(4): 495-497.

- 394 Howard MA, Polo K, Pusic AL, Cordeiro PG, Hidalgo DA, Mehrara B et al. Breast cancer local recurrence after mastectomy and TRAM flap reconstruction: incidence and treatment options. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117(5): 1381-1386.
- 395 Greenway RM, Schlossberg L, Dooley WC. Fifteen-year series of skin-sparing mastectomy for stage 0 to 2 breast cancer. *Am J Surg* 2005; 190(6): 918-922.
- 396 Salmon RJ, Ansquer Y, Asselain B. Preservation versus section of intercostal-brachial nerve (IBN) in axillary dissection for breast cancer--a prospective randomized trial. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24(3): 158-161.
- 397 Abdullah TI, Iddon J, Barr L, Baidam AD, Bundred NJ. Prospective randomized controlled trial of preservation of the intercostobrachial nerve during axillary node clearance for breast cancer. *Br J Surg* 1998; 85(10): 1443-1445.
- 398 Moskovitz AH, Anderson BO, Yeung RS, Byrd DR, Lawton TJ, Moe RE. Axillary web syndrome after axillary dissection. *Am J Surg* 2001; 181(5): 434-439.
- 399 Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Recommandations pour la pratique clinique. Standards, Options et Recommandations pour l'évaluation de la douleur chez l'adulte et l'enfant atteints d'un cancer. Paris: FNCLCC; 2003.
- 400 Cendan JC, Coco D, Copeland EM, 3rd. Accuracy of intraoperative frozen-section analysis of breast cancer lumpectomy-bed margins. *J Am Coll Surg* 2005; 201(2): 194-198.
- 401 Rietjens M, Urban CA, Rey PC, Mazzarol G, Maisonneuve P, Garusi C et al. Long-term oncological results of breast conservative treatment with oncoplastic surgery. *Breast* 2007; 16(4): 387-395.
- 402 Petit JY, Garusi C, Greuse M, Rietjens M, Youssef O, Luini A et al. One hundred and eleven cases of breast conservation treatment with simultaneous reconstruction at the European Institute of Oncology (Milan). *Tumori* 2002; 88(1): 41-47.
- 403 van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11(11): 15-18.
- 404 De Los Santos J, Opeitum A, Wang W, Fix J, Vasconez L, Bland K et al. Delaying breast reconstruction does not improve aesthetic satisfaction over immediate reconstruction in patients requiring postmastectomy radiation. [Abstract 2115]. San Antonio: SABCs; 2006.

- 405 Codner A, Bostwick J. A review of breast reconstruction after mastectomy. *Breast* 1995; 4: 4-10.
- 406 Thomas PR, Ford HT, Gazet JC. Use of silicone implants after wide local excision of the breast. *Br J Surg* 1993; 80(7): 868-870.
- 407 Abbes M, Huss M. Breast and chest wall reconstruction by latissimus dorsi myocutaneous flap (238 cases). *Breast* 1995; 4: 33-39.
- 408 Lemperle G, Nievergelt J, Park F. Nipple-areola reconstruction. In: Lemperle G. and Nievergelt J. (Ed). *Atlas of Plastic and Reconstructive Breast Surgery*. Berlin: Springer; 1991. S. 141-155.
- 409 Watson JD, Sainsbury JR, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast reconstruction after surgery. *BMJ* 1995; 310(6972): 117-121.
- 410 Malata CM, Sharpe DT. On the safety of breast implants. *Breast* 1992; 1: 62-75.
- 411 Henriksen TF, Fryzek JP, Holmich LR, McLaughlin JK, Krag C, Karlsen R et al. Reconstructive breast implantation after mastectomy for breast cancer: clinical outcomes in a nationwide prospective cohort study. *Arch Surg* 2005; 140(12): 1152-1161.
- 412 Kronowitz SJ, Hunt KK, Kuerer HM, Babiera G, McNeese MD, Buchholz TA et al. Delayed-immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113(6): 1617-1628.
- 413 Carlson GW, Losken A, Moore B, Thornton J, Elliott M, Bolitho G et al. Results of immediate breast reconstruction after skin-sparing mastectomy. *Ann Plast Surg* 2001; 46(3): 222-228.
- 414 Bleicher RJ, Hansen NM, Giuliano AE. Skin-sparing mastectomy. specialty bias and worldwide lack of consensus. *Cancer* 2003; 98(11): 2316-2321.
- 415 Crowe JP, Jr, Kim JA, Yetman R, Banbury J, Patrick RJ, Baynes D. Nipple-sparing mastectomy: technique and results of 54 procedures. *Arch Surg* 2004; 139(2): 148-150.
- 416 Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, Rey P, Didier F, Giraldo A et al. The nipple-sparing mastectomy: early results of a feasibility study of a new application of perioperative radiotherapy (ELIOT) in the treatment of breast cancer when mastectomy is indicated. *Tumori* 2003; 89(3): 288-291.



- 417 Behranwala KA, Dua RS, Ross GM, Ward A, A'Hern R, Gui GP. The influence of radiotherapy on capsule formation and aesthetic outcome after immediate breast reconstruction using biodimensional anatomical expander implants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006; 59(10): 1043-1051.
- 418 Benediktsson K, Perbeck L. Capsular contracture around saline-filled and textured subcutaneously-placed implants in irradiated and non-irradiated breast cancer patients: five years of monitoring of a prospective trial. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006; 59(1): 27-34.
- 419 Ascherman JA, Hanasono MM, Newman MI, Hughes DB. Implant reconstruction in breast cancer patients treated with radiation therapy. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117(2): 359-365.
- 420 Vandeweyer E, Deraemaecker R. Radiation therapy after immediate breast reconstruction with implants. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106(1): 56-60.
- 421 Krueger EA, Wilkins EG, Strawderman M, Cederna P, Goldfarb S, Vicini FA et al. Complications and patient satisfaction following expander/implant breast reconstruction with and without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(3): 713-721.
- 422 Tallet AV, Salem N, Moutardier V, Ananian P, Braud AC, Zalta R et al. Radiotherapy and immediate two-stage breast reconstruction with a tissue expander and implant: complications and esthetic results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(1): 136-142.
- 423 Cordeiro PG, Pusic AL, Disa JJ, McCormick B, VanZee K. Irradiation after immediate tissue expander/implant breast reconstruction: outcomes, complications, aesthetic results, and satisfaction among 156 patients. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113(3): 877-881.
- 424 McCarthy CM, Pusic AL, Disa JJ, McCormick BL, Montgomery LL, Cordeiro PG. Unilateral postoperative chest wall radiotherapy in bilateral tissue expander/implant reconstruction patients: a prospective outcomes analysis. *Plast Reconstr Surg* 2005; 116(6): 1642-1647.
- 425 Kronowitz SJ, Robb GL. Breast reconstruction with postmastectomy radiation therapy: current issues. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114(4): 950-960.
- 426 Brunnert K. Der TRAM-Lappen – vom Ausnahmeingriff zur Standardoperation in der Onkoplastik beim Mammakarzinom. Lugano: Schweizerische Gesellschaft für Senologie; 2000.

- 427 Kroll SS. Fat necrosis in free transverse rectus abdominis myocutaneous and deep inferior epigastric perforator flaps. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106(3): 576-583.
- 428 Chevray PM. Breast reconstruction with superficial inferior epigastric artery flaps: a prospective comparison with TRAM and DIEP flaps. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114(5): 1077-1085.
- 429 Altman S. Morbidity of the abdominal wall after BR and elective abdominalplasty. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2004; 36: 6.
- 430 Ng RL, Youssef A, Kronowitz SJ, Lipa JE, Potochny J, Reece GP. Technical variations of the bipediced TRAM flap in unilateral breast reconstruction: effects of conventional versus microsurgical techniques of pedicle transfer on complications rates. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114(2): 374-388.
- 431 Williams JK, Carlson GW, Bostwick J,3rd, Bried JT, Mackay G. The effects of radiation treatment after TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100(5): 1153-1160.
- 432 Allen RJ, Levine JL, Granzow JW. The in-the-crease inferior gluteal artery perforator flap for breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118(2): 333-339.
- 433 Gill PS, Hunt JP, Guerra AB, Dellacroce FJ, Sullivan SK, Boraski J et al. A 10-year retrospective review of 758 DIEP flaps for breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113(4): 1153-1160.
- 434 Nahabedian MY. Secondary nipple reconstruction using local flaps and AlloDerm. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115(7): 2056-2061.
- 435 Blondeel PN. One hundred free DIEP flap breast reconstructions: a personal experience. *Br J Plast Surg* 1999; 52(2): 104-111.
- 436 De Greef C. Breast reconstruction by DIEP free flap: about 100 cases. *Ann Chir Plast Esthet* 2005; 50(1): 56-61.
- 437 Garvey PB, Buchel EW, Pockaj BA, Casey WJ,3rd, Gray RJ, Hernandez JL et al. DIEP and pedicled TRAM flaps: a comparison of outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117(6): 1711-1721.
- 438 Watterson PA, Bostwick J,3rd, Hester TR,Jr, Bried JT, Taylor GI. TRAM flap anatomy correlated with a 10-year clinical experience with 556 patients. *Plast Reconstr Surg* 1995; 95(7): 1185-1194.

- 439 Lacotte B, Lejour M, Abboud M, Zielonka E. Analysis of 156 breast reconstructions by transverse rectus abdominis muscle flap (TRAM). *Ann Chir Plast Esthet* 1994; 39(1): 77-86.
- 440 Clugston PA, Gingrass MK, Azurin D, Fisher J, Maxwell GP. Ipsilateral pedicled TRAM flaps: the safer alternative? *Plast Reconstr Surg* 2000; 105(1): 77-82.
- 441 Petit JY, Rietjens M, Ferreira MA, Montrucoli D, Lifrange E, Martinelli P. Abdominal sequelae after pedicled TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1997; 99(3): 723-729.
- 442 Simon AM, Bouwense CL, McMillan S, Lamb S, Hammond DC. Comparison of unipedicled and bipedicled TRAM flap breast reconstructions: assessment of physical function and patient satisfaction. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113(1): 136-140.
- 443 Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Marchini S, Sacchini V, Rilke F. Extent of metastatic axillary involvement in 1446 cases of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16(2): 127-133.
- 444 Chetty U, Jack W, Prescott RJ, Tyler C, Rodger A. Management of the axilla in operable breast cancer treated by breast conservation: a randomized clinical trial. *Edinburgh Breast Unit. Br J Surg* 2000; 87(2): 163-169.
- 445 Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, Merson M, Greco M, Luini A. Prognostic significance of number and level of axillary node metastases in breast cancer. *Breast* 1993; 2: 224-228.
- 446 Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983; 52(9): 1551-1557.
- 447 Fisher ER, Fisher B, Sass R, Wickerham L. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No. 4). XI. Bilateral breast cancer. *Cancer* 1984; 54(12): 3002-3011.
- 448 Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, Vilcoq JR, Salmon RJ, Campana F et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2004; 22(1): 97-101.

- 449 Dewar JA, Sarrazin D, Benhamou E, Petit JY, Benhamou S, Arriagada R et al. Management of the axilla in conservatively treated breast cancer: 592 patients treated at Institut Gustave-Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13(4): 475-481.
- 450 Recht A, Pierce SM, Abner A, Vicini F, Osteen RT, Love SM et al. Regional nodal failure after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1991; 9(6): 988-996.
- 451 Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer: a review. *Cancer* 1995; 76(9): 1491-1512.
- 452 Maibenco DC, Weiss LK, Pawlish KS, Severson RK. Axillary lymph node metastases associated with small invasive breast carcinomas. *Cancer* 1999; 85(7): 1530-1536.
- 453 Axelsson CK, Rank F, Blichert-Toft M, Mouridsen HT, Jensen MB. Impact of axillary dissection on staging and regional control in breast tumors  $\leq 10$  mm--the DBCG experience. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG), Rigshisoutalet, Copenhagen, Denmark. *Acta Oncol* 2000; 39(3): 283-289.
- 454 Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, Senofsky GM, Colburn WJ, Gamagami P. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma. Is it indicated? *Cancer* 1994; 73(3): 664-667.
- 455 Olivotto IA, Jackson JS, Mates D, Andersen S, Davidson W, Bryce CJ et al. Prediction of axillary lymph node involvement of women with invasive breast carcinoma: a multivariate analysis. *Cancer* 1998; 83(5): 948-955.
- 456 Barth A, Craig PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1997; 79(10): 1918-1922.
- 457 Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2(6): 335-340.
- 458 Krag DN, Julian TB, Harlow SP, Weaver DL, Ashikaga T, Bryant J et al. NSABP-32: Phase III, randomized trial comparing axillary resection with sentinel lymph node dissection: a description of the trial. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(3 Suppl): 208S-210S.
- 459 Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220(3): 391-401.

- 460 Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U, Consensus Conference Committee. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002; 94(10): 2542-2551.
- 461 Anaes. The technique of sentinel node for breast cancer: interim report of the ANAES (October 2002). *Gynecol Obstet Fertil* 2003; 31(6): 567-571.
- 462 Rietman JS, Dijkstra PU, Geertzen JH, Baas P, de Vries J, Dolsma WV et al. Treatment-related upper limb morbidity 1 year after sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection for stage I or II breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(11): 1018-1024.
- 463 Langer I, Marti WR, Guller U, Moch H, Harder F, Oertli D et al. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. *Ann Surg* 2005; 241(1): 152-158.
- 464 Schrenk P, Hatzl-Griesenhofer M, Shamiyeh A, Waynad W. Follow-up of sentinel node negative breast cancer patients without axillary lymph node dissection. *J Surg Oncol* 2001; 77(3): 165-170.
- 465 Zervos EE, Badgwell BD, Abdessalam SF, Farrar WB, Walker MJ, Yee LD et al. Selective analysis of the sentinel node in breast cancer. *Am J Surg* 2001; 182(4): 372-376.
- 466 Roumen RM, Kuijt GP, Liem IH, van Beek MW. Treatment of 100 patients with sentinel node-negative breast cancer without further axillary dissection. *Br J Surg* 2001; 88(12): 1639-1643.
- 467 Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, Petrek J et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg* 2004; 240(3): 462-471.
- 468 Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW, Beattie EJ. Discontinuous or „skip“ metastases in breast carcinoma. Analysis of 1228 axillary dissections. *Ann Surg* 1983; 197(3): 276-283.
- 469 Lang JE, Esserman LJ, Ewing CA, Rugo HS, Lane KT, Leong SP et al. Accuracy of selective sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy: effect of clinical node status at presentation. *J Am Coll Surg* 2004; 199(6): 856-862.

- 470 Patel NA, Piper G, Patel JA, Malay MB, Julian TB. Accurate axillary nodal staging can be achieved after neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer. *Am Surg* 2004; 70(8): 696-700.
- 471 Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ et al. The effect of prior breast biopsy method and concurrent definitive breast procedure on success and accuracy of sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(3): 272-277.
- 472 Tafra L, Lannin DR, Swanson MS, Van Eyk JJ, Verbanac KM, Chua AN et al. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg* 2001; 233(1): 51-59.
- 473 Tafra L. The learning curve and sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2001; 182(4): 347-350.
- 474 Bobin JY, Carrier P, Constantinesco A. Recommandation pour le marquage lymphatique et la biopsie du GS dans le cancer du sein T0 T1 T2 N0 M0. In: Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (Ed). *Nouvelles techniques, nouvelles thérapeutiques: nouvelles stratégies*. XXVes Journées Nationales. Berlin: Springer; 2003.
- 475 Cox CE, Salud CJ, Cantor A, Bass SS, Peltz ES, Ebert MD et al. Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis. *J Am Coll Surg* 2001; 193(6): 593-600.
- 476 Lucci A, Jr, Kelemen PR, Miller C, 3rd, Chardkoff L, Wilson L. National practice patterns of sentinel lymph node dissection for breast carcinoma. *J Am Coll Surg* 2001; 192(4): 453-458.
- 477 Simmons RM. Review of sentinel lymph node credentialing: how many cases are enough? *J Am Coll Surg* 2001; 193(2): 206-209.
- 478 Kühn T, Bembenek A, Büchels H, Decker T, Dunst J, Müllerleile U et al. Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom - Interdisziplinär abgestimmter Konsensus der deutschen Gesellschaft für Senologie für eine qualitätsgesicherte Anwendung in der klinischen Routine. *Onkologie* 2003; 9: 1011-1016.
- 479 Kuehn T, Bembenek A, Decker T, Munz DL, Sautter-Bihl ML, Untch M et al. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer* 2005; 103(3): 451-461.

- 480 Nori J, Vanzi E, Bazzocchi M, Bufalini FN, Distante V, Branconi F et al. Role of axillary ultrasound examination in the selection of breast cancer patients for sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2007; 193(1): 16-20.
- 481 Martin RC, Derossis AM, Fey J, Yeung H, Yeh SD, Akhurst T et al. Intradermal isotope injection is superior to intramammary in sentinel node biopsy for breast cancer. *Surgery* 2001; 130(3): 432-438.
- 482 Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(4): 368-373.
- 483 McMasters KM, Wong SL, Martin RC, 2nd, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD et al. Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: results of a multiinstitutional study. *Ann Surg* 2001; 233(5): 676-687.
- 484 Kern KA. Concordance and validation study of sentinel lymph node biopsy for breast cancer using subareolar injection of blue dye and technetium 99m sulfur colloid. *J Am Coll Surg* 2002; 195(4): 467-475.
- 485 Klimberg VS, Rubio IT, Henry R, Cowan C, Colvert M, Korourian S. Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Ann Surg* 1999; 229(6): 860-865.
- 486 Kumar R, Jana S, Heiba SI, Dakhel M, Axelrod D, Siegel B et al. Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multicentric, palpable, or nonpalpable breast cancer. *J Nucl Med* 2003; 44(1): 7-10.
- 487 Schrenk P, Wayand W. Sentinel-node biopsy in axillary lymph-node staging for patients with multicentric breast cancer. *Lancet* 2001; 357(9250): 122.
- 488 Tousimis E, Van Zee KJ, Fey JV, Hoque LW, Tan LK, Cody HS, 3rd et al. The accuracy of sentinel lymph node biopsy in multicentric and multifocal invasive breast cancers. *J Am Coll Surg* 2003; 197(4): 529-535.
- 489 Knauer M, Konstantiniuk P, Haid A, Wenzl E, Riegler-Keil M, Postlberger S et al. Multicentric breast cancer: a new indication for sentinel node biopsy--a multi-institutional validation study. *J Clin Oncol* 2006; 24(21): 3374-3380.
- 490 McMahan LE, Gray RJ, Pockaj BA. Is breast cancer sentinel lymph node mapping valuable for patients in their seventies and beyond? *Am J Surg* 2005; 190(3): 366-370.

- 491 Cody HS,3rd, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumdar M, Yeung H et al. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol* 2001; 8(1): 13-19.
- 492 Cox CE, Dupont E, Whitehead GF, Ebert MD, Nguyen K, Peltz ES et al. Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer. *Breast J* 2002; 8(2): 88-91.
- 493 Boughey JC, Bedrosian I, Meric-Bernstam F, Ross MI, Kuerer HM, Akins JS et al. Comparative analysis of sentinel lymph node operation in male and female breast cancer patients. *J Am Coll Surg* 2006; 203(4): 475-480.
- 494 Mullan MH, Kissin MW. Positive sentinel node biopsy in male breast carcinoma. *ANZ J Surg* 2001; 71(7): 438-440.
- 495 Hill AD, Borgen PI, Cody HS,3rd. Sentinel node biopsy in male breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25(4): 442-443.
- 496 Gennari R, Renne G, Travaini L, Bassi F, Zurrada S. Sentinel node biopsy in male breast cancer: future standard treatment? *Eur J Surg* 2001; 167(6): 461-462.
- 497 Port ER, Fey JV, Cody HS,3rd, Borgen PI. Sentinel lymph node biopsy in patients with male breast carcinoma. *Cancer* 2001; 91(2): 319-323.
- 498 Albo D, Ames FC, Hunt KK, Ross MI, Singletary SE, Kuerer HM. Evaluation of lymph node status in male breast cancer patients: a role for sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 77(1): 9-14.
- 499 Haigh PI, Hansen NM, Qi K, Giuliano AE. Biopsy method and excision volume do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000; 7(1): 21-27.
- 500 Port ER, Fey J, Gemignani ML, Heerdt AS, Montgomery LL, Petrek JA et al. Reoperative sentinel lymph node biopsy: a new option for patients with primary or locally recurrent breast carcinoma. *J Am Coll Surg* 2002; 195(2): 167-172.
- 501 Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Valagussa P, Zucali R. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial. *Eur J Cancer* 1999; 35(9): 1320-1325.



- 502 Veronesi U, Cascinelli N, Bufalino R, Morabito A, Greco M, Galluzzo D et al. Risk of internal mammary lymph node metastases and its relevance on prognosis of breast cancer patients. *Ann Surg* 1983; 198(6): 681-684.
- 503 Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, Bufalino R, Morabito A, Galluzzo D et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg* 1985; 202(6): 702-707.
- 504 Klauber-DeMore N, Bevilacqua JL, Van Zee KJ, Borgen P, Cody HS,3rd. Comprehensive review of the management of internal mammary lymph node metastases in breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001; 193(5): 547-555.
- 505 Klauber-DeMore N, Tan LK, Liberman L, Kaptain S, Fey J, Borgen P et al. Sentinel lymph node biopsy: is it indicated in patients with high-risk ductal carcinoma-in-situ and ductal carcinoma-in-situ with microinvasion? *Ann Surg Oncol* 2000; 7(9): 636-642.
- 506 Cody HS,3rd, Klauber-Demore N, Borgen PI, Van Zee KJ. Is it really duct carcinoma in situ? *Ann Surg Oncol* 2001; 8(8): 617-619.
- 507 Stearns V, Ewing CA, Slack R, Penannen MF, Hayes DF, Tsangaris TN. Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(3): 235-242.
- 508 Newman LA, Pernick NL, Adsay V, Carolin KA, Philip PA, Sipierski S et al. Histopathologic evidence of tumor regression in the axillary lymph nodes of patients treated with preoperative chemotherapy correlates with breast cancer outcome. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(7): 734-739.
- 509 Buchholz TA, Hunt KK, Whitman GJ, Sahin AA, Hortobagyi GN. Neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma: multidisciplinary considerations of benefits and risks. *Cancer* 2003; 98(6): 1150-1160.
- 510 Miller AR, Thomason VE, Yeh IT, Alrahwan A, Sharkey FE, Stauffer J et al. Analysis of sentinel lymph node mapping with immediate pathologic review in patients receiving preoperative chemotherapy for breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(3): 243-247.
- 511 Nason KS, Anderson BO, Byrd DR, Dunnwald LK, Eary JF, Mankoff DA et al. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer* 2000; 89(11): 2187-2194.

- 512 Tafta L, Verbanac KM, Lannin DR. Preoperative chemotherapy and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg* 2001; 182(4): 312-315.
- 513 Julian TB, Patel N, Dusi D, Olson P, Nathan G, Jasnosz K et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg* 2001; 182(4): 407-410.
- 514 Haid A, Tausch C, Lang A, Lutz J, Fritzsche H, Peschina W et al. Is sentinel lymph node biopsy reliable and indicated after preoperative chemotherapy in patients with breast carcinoma? *Cancer* 2001; 92(5): 1080-1084.
- 515 Fernandez A, Cortes M, Benito E, Azpeitia D, Prieto L, Moreno A et al. Gamma probe sentinel node localization and biopsy in breast cancer patients treated with a neoadjuvant chemotherapy scheme. *Nucl Med Commun* 2001; 22(4): 361-366.
- 516 Balch GC, Mithani SK, Richards KR, Beauchamp RD, Kelley MC. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy after preoperative therapy for stage II and III breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(6): 616-621.
- 517 Mamounas EP, Brown A, Smith R, Julian T, Miller B, Anderson S et al. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: updated results from NSABP B-27 [abstract 140]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: abstr 140.
- 518 Sabel MS, Schott AF, Kleer CG, Merajver S, Cimmino VM, Diehl KM et al. Sentinel node biopsy prior to neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 2003; 186(2): 102-105.
- 519 Fisher B, Wolmark N, Bauer M, Redmond C, Gebhardt M. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152(6): 765-772.
- 520 Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G, Ferrari M, Baio SM, Caracciolo M et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15(9): 1348-1351.
- 521 Kelley MC, Hansen N, McMasters KM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg* 2004; 188(1): 49-61.
- 522 McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 2000; 18(13): 2560-2566.

- 523 Radovanovic Z, Golubovic A, Plzak A, Stojiljkovic B, Radovanovic D. Blue dye versus combined blue dye-radioactive tracer technique in detection of sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30(9): 913-917.
- 524 Chagpar A, Martin RC, 3rd, Chao C, Wong SL, Edwards MJ, Tuttle T et al. Validation of subareolar and periareolar injection techniques for breast sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg* 2004; 139(6): 614-620.
- 525 Ellis RL, Seifert PJ, Neal CE, Pavolka KR, Mann JL, Malafa MP et al. Periareolar injection for localization of sentinel nodes in breast cancer patients. *Breast J* 2004; 10(2): 94-100.
- 526 Jastrzebski T, Kopacz A, Lass P. Comparison of peritumoral and subareolar injection of Tc99m sulphur colloid and blue-dye for detection of the sentinel lymph node in breast cancer. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2002; 5(2): 159-161.
- 527 Pelosi E, Baiocco C, Ala A, Gay E, Bello M, Varetto T et al. Lymphatic mapping in early stage breast cancer: comparison between periareolar and subdermal injection. *Nucl Med Commun* 2003; 24(5): 519-523.
- 528 Pelosi E, Bello M, Giors M, Ala A, Giani R, Bussone R et al. Sentinel lymph node detection in patients with early-stage breast cancer: comparison of periareolar and subdermal/peritumoral injection techniques. *J Nucl Med* 2004; 45(2): 220-225.
- 529 Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, Takamura Y, Noguchi S. Comparison between periareolar and peritumoral injection of radiotracer for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Surgery* 2002; 131(3): 277-286.
- 530 Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, Motomura K, Inaji H, Koyama H et al. Lymphoscintigraphic visualization of internal mammary nodes with subtumoral injection of radiocolloid in patients with breast cancer. *Ann Surg* 2003; 237(3): 390-398.
- 531 Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ, van Diest PJ. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the periareolar blue method. *Ann Surg* 2000; 232(1): 81-89.
- 532 Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: impact of the number of sentinel nodes removed on the false-negative rate. *J Am Coll Surg* 2001; 192(6): 684-691.

- 533 Dabbs DJ, Johnson R. The optimal number of sentinel lymph nodes for focused pathologic examination. *Breast J* 2004; 10(3): 186-189.
- 534 Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE, Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance (ALMANAC) Trialists Group. Clinical relevance of multiple sentinel nodes in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2005; 92(4): 438-442.
- 535 Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. ADASP recommendations for processing and reporting lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease. *Am J Surg Pathol* 2001; 25(7): 961-963.
- 536 Chao C, Abell T, Martin RC, 2nd, McMasters KM. Intraoperative frozen section of sentinel nodes: a formal decision analysis. *Am Surg* 2004; 70(3): 215-221.
- 537 Fortunato L, Amini M, Farina M, Rapacchietta S, Costarelli L, Piro FR et al. Intraoperative examination of sentinel nodes in breast cancer: is the glass half full or half empty? *Ann Surg Oncol* 2004; 11(11): 1005-1010.
- 538 Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Bussolati G et al. Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for the formulation of guidelines. *Eur J Cancer* 2003; 39(12): 1654-1667.
- 539 Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Boecker W et al. Discrepancies in current practice of pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Results of a questionnaire based survey by the European Working Group for Breast Screening Pathology. *J Clin Pathol* 2004; 57(7): 695-701.
- 540 Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124(7): 966-978.
- 541 Barranger E, Antoine M, Grahek D, Callard P, Uzan S. Intraoperative imprint cytology of sentinel nodes in breast cancer. *J Surg Oncol* 2004; 86(3): 128-133.
- 542 Menes TS, Tartter PI, Mizrachi H, Smith SR, Estabrook A. Touch preparation or frozen section for intraoperative detection of sentinel lymph node metastases from breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(10): 1166-1170.
- 543 Llatjos M, Castella E, Fraile M, Rull M, Julian FJ, Fuste F et al. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma: accuracy of

- rapid imprint cytology compared with definitive histologic workup. *Cancer* 2002; 96(3): 150-156.
- 544 Zgajnar J, Frkovic-Grazio S, Besic N, Hocevar M, Vidergar-Kralj B, Gerljevic A et al. Low sensitivity of the touch imprint cytology of the sentinel lymph node in breast cancer patients--results of a large series. *J Surg Oncol* 2004; 85(2): 82-87.
- 545 Turner RR, Ollila DW, Stern S, Giuliano AE. Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(3): 263-267.
- 546 Cserni G. Complete sectioning of axillary sentinel nodes in patients with breast cancer. Analysis of two different step sectioning and immunohistochemistry protocols in 246 patients. *J Clin Pathol* 2002; 55(12): 926-931.
- 547 Cantin J, Scarth H, Levine M, Hugi M, Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 13. Sentinel lymph node biopsy. *CMAJ* 2001; 165(2): 166-173.
- 548 Tjan-Heijnen VC, Buit P, de Widt-Evert LM, Ruers TJ, Beex LV. Micro-metastases in axillary lymph nodes: an increasing classification and treatment dilemma in breast cancer due to the introduction of the sentinel lymph node procedure. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 70(2): 81-88.
- 549 Freneaux P, Nos C, Vincent-Salomon A, Genin P, Sigal-Zafrani B, Al Ghuzlan A et al. Histological detection of minimal metastatic involvement in axillary sentinel nodes: a rational basis for a sensitive methodology usable in daily practice. *Mod Pathol* 2002; 15(6): 641-646.
- 550 Quan ML, McCready D, Temple WJ, McKinnon JG. Biology of lymphatic metastases in breast cancer: lessons learned from sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(5): 467-471.
- 551 Feldman SM, Krag DN, McNally RK, Moor BB, Weaver DL, Klein P. Limitation in gamma probe localization of the sentinel node in breast cancer patients with large excisional biopsy. *J Am Coll Surg* 1999; 188(3): 248-254.
- 552 Nano MT, Kollias J, Farshid G, Gill PG, Bochner M. Clinical impact of false-negative sentinel node biopsy in primary breast cancer. *Br J Surg* 2002; 89(11): 1430-1434.

- 553 Kim T, Agboola O, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node sampling in breast cancer: A meta-analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21(36a): abstr 139.
- 554 de Mascarel I, Bonichon F, Coindre JM, Trojani M. Prognostic significance of breast cancer axillary lymph node micrometastases assessed by two special techniques: reevaluation with longer follow-up. *Br J Cancer* 1992; 66(3): 523-527.
- 555 McMasters KM, Wong SL, Chao C, Woo C, Tuttle TM, Noyes RD et al. Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy: a model for implementation of new surgical techniques. *Ann Surg* 2001; 234(3): 292-300.
- 556 Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(6): 546-553.
- 557 Temple LK, Baron R, Cody HS, 3rd, Fey JV, Thaler HT, Borgen PI et al. Sensory morbidity after sentinel lymph node biopsy and axillary dissection: a prospective study of 233 women. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(7): 654-662.
- 558 Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA, Adams J, Kahn KL. Arm edema in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(2): 96-111.
- 559 Sener SF, Winchester DJ, Martz CH, Feldman JL, Cavanaugh JA, Winchester DP et al. Lymphedema after sentinel lymphadenectomy for breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92(4): 748-752.
- 560 Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, Bobrow L, Millar K, Myles JP et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(19): 4312-4321.
- 561 Fallowfield LJ, Jenkins VA, Johnson L. Impact of sentinel node biopsy on quality of life in the ALMANAC trial. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88(1): S77.
- 562 Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee KJ, Fey J, Heerdt AS, Gemignani M et al. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg* 2002; 95(2): 385-388.
- 563 Waddington WA, Keshtgar MR, Taylor I, Lakhani SR, Short MD, Ell PJ. Radiation safety of the sentinel lymph node technique in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2000; 27(4): 377-391.

- 564 Swenson KK, Sladek ML, Lally RM, Tuttle TM. Educating patients on sentinel lymph node dissection for breast cancer. *Cancer Pract* 2001; 9(2): 92-96.
- 565 Peintinger F, Reitsamer R, Stranzl H, Ralph G. Comparison of quality of life and arm complaints after axillary lymph node dissection vs sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 89(4): 648-652.
- 566 Cserni G, Gregori D, Merletti F, Sapino A, Mano MP, Ponti A et al. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg* 2004; 91(10): 1245-1252.
- 567 Hansen NM, Grube BJ, Giuliano AE. Clinical significance of axillary micrometastases in breast cancer patients [abstract 91]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 20A.
- 568 Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(17): 3628-3636.
- 569 Green FL, Page DL, Fleming ID. (AJCC) cancer staging manual (ed 6). New York: Springer; 2002.
- 570 Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985; 312(11): 674-681.
- 571 Galper S, Recht A, Silver B, Bernardo MV, Gelman R, Wong J et al. Is radiation alone adequate treatment to the axilla for patients with limited axillary surgery? Implications for treatment after a positive sentinel node biopsy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(1): 125-132.
- 572 Turner RR, Chu KU, Qi K, Botnick LE, Hansen NM, Glass EC et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer* 2000; 89(3): 574-581.
- 573 Weiser MR, Montgomery LL, Tan LK, Susnik B, Leung DY, Borgen PI et al. Lymphovascular invasion enhances the prediction of non-sentinel node metastases in breast cancer patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg Oncol* 2001; 8(2): 145-149.
- 574 Kamath VJ, Giuliano R, Dauway EL, Cantor A, Berman C, Ku NN et al. Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement

- of higher-echelon nodes in the axilla: a study to evaluate the need for complete axillary lymph node dissection. *Arch Surg* 2001; 136(6): 688-692.
- 575 Rahusen FD, Torrenge H, van Diest PJ, Pijpers R, van der Wall E, Licht J et al. Predictive factors for metastatic involvement of nonsentinel nodes in patients with breast cancer. *Arch Surg* 2001; 136(9): 1059-1063.
- 576 Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Woo C et al. Predicting the status of the nonsentinel axillary nodes: a multicenter study. *Arch Surg* 2001; 136(5): 563-568.
- 577 Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(10): 1140-1151.
- 578 McCready DR, Yong WS, Ng AK, Miller N, Done S, Youngson B. Influence of the new AJCC breast cancer staging system on sentinel lymph node positivity and false-negative rates. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(11): 873-875.
- 579 Nasser IA, Lee AK, Bosari S, Saganich R, Heatley G, Silverman ML. Occult axillary lymph node metastases in „node-negative“ breast carcinoma. *Hum Pathol* 1993; 24(9): 950-957.
- 580 PICKREN JW. Significance of occult metastases. A study of breast cancer. *Cancer* 1961; 14: 1266-1271.
- 581 Rosen PP, Saigo PE, Braun DW, Jr, Beattie EJ, Jr, Kinne DW. Occult axillary lymph node metastases from breast cancers with intramammary lymphatic tumor emboli. *Am J Surg Pathol* 1982; 6(7): 639-641.
- 582 Fisher ER, Swamidoss S, Lee CH, Rockette H, Redmond C, Fisher B. Detection and significance of occult axillary node metastases in patients with invasive breast cancer. *Cancer* 1978; 42(4): 2025-2031.
- 583 Trojani M, de Mascarel I, Bonichon F, Coindre JM, Delsol G. Micrometastases to axillary lymph nodes from carcinoma of breast: detection by immunohistochemistry and prognostic significance. *Br J Cancer* 1987; 55(3): 303-306.
- 584 Hainsworth PJ, Tjandra JJ, Stillwell RG, Machet D, Henderson MA, Rennie GC et al. Detection and significance of occult metastases in node-negative breast cancer. *Br J Surg* 1993; 80(4): 459-463.



- 585 McGuckin MA, Cummings MC, Walsh MD, Hohn BG, Bennett IC, Wright RG. Occult axillary node metastases in breast cancer: their detection and prognostic significance. *Br J Cancer* 1996; 73(1): 88-95.
- 586 Cote RJ, Peterson HF, Chaiwun B, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M et al. Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *Lancet* 1999; 354(9182): 896-900.
- 587 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2): CD003647.
- 588 Malmstrom P, Holmberg L, Anderson H, Mattsson J, Jonsson PE, Tennvall-Nittby L et al. Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer: a randomised clinical trial in a population with access to public mammography screening. *Eur J Cancer* 2003; 39(12): 1690-1697.
- 589 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355(9217): 1757-1770.
- 590 Hortobagyi GN, Piccart-Gebhart MJ. Current management of advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23(5 Suppl 11): 1-5.
- 591 Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 2002; 20(20): 4141-4149.
- 592 Fisher B, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(21): 1529-1542.
- 593 Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin Oncol* 2001; 28(4): 400-418.
- 594 Schmidberger H, Hermann RM, Hess CF, Emons G. Interactions between radiation and endocrine therapy in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10(3): 375-388.

- 595 Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop WJ. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 2003; 21(3): 555-563.
- 596 Wallgren A, Bernier J, Gelber RD, Goldhirsch A, Roncadin M, Joseph D et al. Timing of radiotherapy and chemotherapy following breast-conserving surgery for patients with node-positive breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35(4): 649-659.
- 597 Cuzick J, Stewart H, Peto R, Fisher B, Kaae S, Johansen H et al. Overview of randomized trials comparing radical mastectomy without radiotherapy against simple mastectomy with radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1987; 71(1): 7-14.
- 598 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Treatment of Early Breast Cancer. Vol. 1. Worldwide Evidence 1985-1990. Oxford: Oxford University Press; 1990.
- 599 Van de Steene J, Vinh-Hung V, Cutuli B, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer: effects of longer follow-up. *Radiother Oncol* 2004; 72(1): 35-43.
- 600 Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(2): 115-121.
- 601 Gebski V, Lagleva M, Keech A, Simes J, Langlands AO. Survival effects of postmastectomy adjuvant radiation therapy using biologically equivalent doses: a clinical perspective. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(1): 26-38.
- 602 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 1995; 333(22): 1444-1455.
- 603 Wald NJ, Murphy P, Major P, Parkes C, Townsend J, Frost C. UKCCCR multicentre randomised controlled trial of one and two view mammography in breast cancer screening. *BMJ* 1995; 311(7014): 1189-1193.
- 604 Wallgren A, Bonetti M, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Holmberg SB et al. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. *J Clin Oncol* 2003; 21(7): 1205-1213.
- 605 Morris S, Corder AP, Taylor I. What are the benefits of routine breast cancer follow-up? *Postgrad Med J* 1992; 68(805): 904-907.

- 606 Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345(19): 1378-1387.
- 607 Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997; 15(3): 963-968.
- 608 Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I et al. Impact of radiation dose on local control, fibrosis and survival after breastconserving treatment: 10 years results of the EORTC trial 22881-10882. [Abstract 10]. San Antonio: SABC; 2006.
- 609 Poortmans P, Bartelink H, Horiot JC, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A et al. The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC 'boost versus no boost' randomised trial. *Radiother Oncol* 2004; 72(1): 25-33.
- 610 Poortmans P, Collette L, Horiot JC, Van den Bogaert W, Fourquet A, Kuten A et al. Impact of the boost dose on local control and survival in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10 years results of the randomised EORTC Boost Trial 2281/10882. [Abstract 54]. *Radiother Oncol* 2006; 81: S19.
- 611 Arthur DW, Vicini FA. Accelerated partial breast irradiation as a part of breast conservation therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23(8): 1726-1735.
- 612 Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366(9503): 2087-2106.
- 613 Feigenberg SJ, Price Mendenhall N, Benda RK, Morris CG. Postmastectomy radiotherapy: patterns of recurrence and long-term disease control using electrons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(3): 716-725.
- 614 Cheng SH, Horng CF, Clarke JL, Tsou MH, Tsai SY, Chen CM et al. Prognostic index score and clinical prediction model of local regional recurrence after mastectomy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(5): 1401-1409.

- 615 Harris JR, Halpin-Murphy P, McNeese M, Mendenhall NP, Morrow M, Robert NJ. Consensus Statement on postmastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(5): 989-990.
- 616 Katz A, Buchholz TA, Thames H, Smith CD, McNeese MD, Theriault R et al. Recursive partitioning analysis of locoregional recurrence patterns following mastectomy: implications for adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(2): 397-403.
- 617 Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Theriault R, Singletary SE, McNeese MD. The influence of pathologic tumor characteristics on locoregional recurrence rates following mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(3): 735-742.
- 618 Darby S, McGale P, Taylor C, Peto R. The 2006 worldwide overview of the effects of local treatments for early breast cancer on long-term outcome. [Abstract 29]. *Radiother Oncol* 2006; 81(Suppl 1): S10.
- 619 McGale P, Darby S, Taylor C, Peto R. The 2006 worldwide overview of the effects of local treatments for early breast cancer on long-term outcome. [Abstract 4]. *Int J Radioth Oncol* 2006; 66(3 Suppl): S2.
- 620 Garg AK, Strom EA, McNeese MD, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Kuerer HM et al. T3 disease at presentation or pathologic involvement of four or more lymph nodes predict for locoregional recurrence in stage II breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(1): 138-145.
- 621 Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Buzdar AU et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 2004; 22(23): 4691-4699.
- 622 Buchholz TA, Katz A, Strom EA, McNeese MD, Perkins GH, Hortobagyi GN et al. Pathologic tumor size and lymph node status predict for different rates of locoregional recurrence after mastectomy for breast cancer patients treated with neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(4): 880-888.
- 623 Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, Houghton J, Edwards R, Redmond C et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12(3): 447-453.

- 624 Vicini FA, Horwitz EM, Lacerna MD, Brown DM, White J, Dmuchowski CF et al. The role of regional nodal irradiation in the management of patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39(5): 1069-1076.
- 625 Jabro G, Wazer DE, Ruthazer R, Lum R, Sklar N, Goldman D et al. The importance of local-regional radiotherapy with conventional or high-dose chemotherapy in the management of breast cancer patients with  $>$  or  $=$  10 positive axillary nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(2): 273-280.
- 626 Peto R. Highlights from the early breast cancer trialists' collaborative group (EBCTCG) 2005-2006 worldwide overview. Proceedings of the 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Texas. [Abstract 40]. In: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (Ed). Abstract book. Oxford: University of Oxford; 2006. S. Abstract 40.
- 627 Taghian A, Jeong JH, Mamounas E, Anderson S, Bryant J, Deutsch M et al. Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2004; 22(21): 4247-4254.
- 628 Gruber G, Berclaz G, Altermatt HJ, Greiner RH. Can the addition of regional radiotherapy counterbalance important risk factors in breast cancer patients with extracapsular invasion of axillary lymph node metastases? *Strahlenther Onkol* 2003; 179(10): 661-666.
- 629 Stranzl H, Mayer R, Ofner P, Peintinger F, Prettenhofer U, Hackl A. Extracapsular extension in positive axillary lymph nodes in female breast cancer patients. Patterns of failure and indications for postoperative locoregional irradiation. *Strahlenther Onkol* 2004; 180(1): 31-37.
- 630 Galper SR, Lee SJ, Tao ML, Troyan S, Kaelin CM, Harris JR et al. Patient preferences for axillary dissection in the management of early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(20): 1681-1687.
- 631 Grabenbauer GG. Internal mammary nodes in invasive breast carcinoma. To treat or not to treat? *Strahlenther Onkol* 2004; 180(11): 690-694.

- 632 Grube BJ, Giuliano AE. Observation of the breast cancer patient with a tumor-positive sentinel node: implications of the ACOSOG Z0011 trial. *Semin Surg Oncol* 2001; 20(3): 230-237.
- 633 Hoebbers FJ, Borger JH, Hart AA, Peterse JL, Th EJ, Lebesque JV. Primary axillary radiotherapy as axillary treatment in breast-conserving therapy for patients with breast carcinoma and clinically negative axillary lymph nodes. *Cancer* 2000; 88(7): 1633-1642.
- 634 Leonard C, Corkill M, Tompkin J, Zhen B, Waitz D, Norton L et al. Are axillary recurrence and overall survival affected by axillary extranodal tumor extension in breast cancer? Implications for radiation therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13(1): 47-53.
- 635 Moran MS, Haffty BG. Local-regional breast cancer recurrence: prognostic groups based on patterns of failure. *Breast J* 2002; 8(2): 81-87.
- 636 Ragaz J, Jackson S, Le N, Manji M, Wilson K, Olivotto I. Postmastectomy radiation (RT) outcome in node (N) positive breast cancer patients among N1-3 versus N4+ subset: impact of extracapsular spread (ES). Update of the British Columbia randomized trial. [Abstract 274]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 32: 73a.
- 637 Kuske RR, Hayden D, Bischoff R, Farr GH, Fineberg BB. The impact of extracapsular axillary nodal extension (ECE) with and without irradiation on patterns of recurrence and survival from breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36(1): 277.
- 638 Ewers SB, Attewell R, Baldetorp B, Borg A, Ferno M, Langstrom E et al. Flow cytometry DNA analysis and prediction of loco-regional recurrences after mastectomy in breast cancer. *Acta Oncol* 1992; 31(7): 733-740.
- 639 Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19(5): 1539-1569.
- 640 Love RR, Duc NB, Allred DC, Binh NC, Dinh NV, Kha NN et al. Oophorectomy and tamoxifen adjuvant therapy in premenopausal Vietnamese and Chinese women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(10): 2559-2566.
- 641 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351(9114): 1451-1467.
- 642 Scottish Cancer Trials Breast Group. Adjuvant ovarian ablation versus CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma:

- the Scottish trial. Scottish Cancer Trials Breast Group and ICRF Breast Unit, Guy's Hospital, London. *Lancet* 1993; 341(8856): 1293-1298.
- 643 Kaufmann M, Jonat W, Blamey R, Cuzick J, Namer M, Fogelman I et al. Survival analyses from the ZEBRA study. goserelin (Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39(12): 1711-1717.
- 644 Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, Gnant M, Menzel C, Bauernhofer T et al. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer--Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol* 2002; 20(24): 4621-4627.
- 645 Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, Zee B, Fine S, Pater J. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol* 1996; 14(10): 2731-2737.
- 646 Albain KS, Green SJ, Ravdin PM. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: initial results from intergroup trial 0100 (SWOG-8814) [Abs 143]. New Orleans: ASCO; 2004.
- 647 Pico C, Martin M, Jara C. Epirubicin-cyclophosphamide (EC) chemotherapy plus tamoxifen (T) administered concurrent (Con) versus sequential (Sec): randomized phase III trial in postmenopausal node-positive breast cancer (BC) patients. GEICAM 9401 study [Abs 144]. ASCO; 2002.
- 648 Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Collins J, Thurlimann B et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer? *Lancet* 2000; 355(9218): 1869-1874.
- 649 Berns EM, Foekens JA, van Staveren IL, van Putten WL, de Koning HY, Portengen H et al. Oncogene amplification and prognosis in breast cancer: relationship with systemic treatment. *Gene* 1995; 159(1): 11-18.
- 650 Carlomagno C, Perrone F, Gallo C, De Laurentiis M, Lauria R, Morabito A et al. c-erb B2 overexpression decreases the benefit of adjuvant tamoxifen in early-stage breast cancer without axillary lymph node metastases. *J Clin Oncol* 1996; 14(10): 2702-2708.

- 651 Houston SJ, Plunkett TA, Barnes DM, Smith P, Rubens RD, Miles DW. Overexpression of c-erbB2 is an independent marker of resistance to endocrine therapy in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1999; 79(7-8): 1220-1226.
- 652 Nordenskjold B, Hatschek T, Kallstrom A, Stal O. Results of Prolonged Adjuvant Tamoxifen Therapy of Breast Cancer Correlated to Steroid Receptor, S-Phase and ERBB2 Levels [Abstract 263]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 70a.
- 653 Tetu B, Brisson J. Prognostic significance of HER-2/neu oncoprotein expression in node-positive breast cancer. The influence of the pattern of immunostaining and adjuvant therapy. *Cancer* 1994; 73(9): 2359-2365.
- 654 Wright C, Nicholson S, Angus B, Sainsbury JR, Farndon J, Cairns J et al. Relationship between c-erbB-2 protein product expression and response to endocrine therapy in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1992; 65(1): 118-121.
- 655 Berry DA, Muss HB, Thor AD, Dressler L, Liu ET, Broadwater G et al. HER-2/neu and p53 expression versus tamoxifen resistance in estrogen receptor-positive, node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(20): 3471-3479.
- 656 Bianco A, De Laurentiis M, Carlomagno C. Her 2 over expression predicts adjuvant tamoxifen (TAM) failure for early breast cancer (EBC): Complete data at 20 yr of the Naples GUN Randomized Trial [Abstract 289]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 75a.
- 657 Elledge RM, Green S, Ciocca D, Pugh R, Allred DC, Clark GM et al. HER-2 expression and response to tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer: a Southwest Oncology Group Study. *Clin Cancer Res* 1998; 4(1): 7-12.
- 658 Love RR, Duc NB, Havighurst TC, Mohsin SK, Zhang Q, DeMets DL et al. Her-2/neu overexpression and response to oophorectomy plus tamoxifen adjuvant therapy in estrogen receptor-positive premenopausal women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(3): 453-457.
- 659 Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert-Cussac A, Janicke F et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19(18): 3808-3816.
- 660 Dowsett M, Allred DC. Relationship between quantitative ER and PgR expression and HER2 status with recurrence in the ATAC trial. San Antonio: SABCS; 2006.



- 661 Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Griffith C, Boeddinghaus I et al. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer--a study from the IMPACT trialists. *J Clin Oncol* 2005; 23(11): 2477-2492.
- 662 Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, Blamey R, Cuzick J, Namer M et al. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol* 2002; 20(24): 4628-4635.
- 663 Scottish Cancer Trials Breast Group. Adjuvant ovarian ablation versus CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma: the Scottish trial. Scottish Cancer Trials Breast Group and ICRF Breast Unit, Guy's Hospital, London. *Lancet* 1993; 341(8856): 1293-1298.
- 664 Henning M, Andersen J, Andersson M, Dombernowsky P, Ejlertsen E, Rose C et al. Adjuvant Anthracycline in Breast Cancer. Improved Outcome in Premenopausal Patients Following Substitution of Methotrexate in the CMF Combination with Epirubicin. Abstract 254. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 68.
- 665 International Breast Cancer Study Group. Randomized controlled trial of ovarian function suppression plus tamoxifen versus the same endocrine therapy plus chemotherapy: Is chemotherapy necessary for premenopausal women with node-positive, endocrine responsive breast cancer? First results of International Breast Cancer Study Group Trial 11-93. *Breast* 2001; 10(Suppl 3): 130-138.
- 666 Dowsett M, Stein RC, Coombes RC. Aromatization inhibition alone or in combination with GnRH agonists for the treatment of premenopausal breast cancer patients. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 43(1-3): 155-159.
- 667 Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta A, Amoroso D, Balestrero M, De Matteis A et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. *Ann Oncol* 1994; 5(4): 337-342.
- 668 Taylor CW, Green S, Dalton WS, Martino S, Rector D, Ingle JN et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1998; 16(3): 994-999.

- 669 Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19(2): 343-353.
- 670 Dees EC, Davidson NE. Ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer. *Semin Oncol* 2001; 28(4): 322-331.
- 671 Kaufmann M, Schmid H, Kiesel L, Klinga K. Therapy with gonadotropin releasing hormone agonists (zoladex) in premenopausal females with metastatic breast cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1988; 48(7): 528-532.
- 672 Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, Mesiti M, Romeo D, Sismondi P et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. *J Clin Oncol* 2000; 18(14): 2718-2727.
- 673 Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, Gnant M, Menzel C, Bauernhofer T et al. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer--Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol* 2002; 20(24): 4621-4627.
- 674 von Minckwitz G, Graf E, Geberth M, Eiermann W, Jonat W, Conrad B et al. Goserelin versus CMF as adjuvant therapy for node-negative, hormone receptor-positive breast cancer in premenopausal patients. The GABG IV-A-93 Trial. [Abstract 534]. *J Clin Oncol* 2004; 22: Abstract 534.
- 675 Kaufmann M, Graf E, Jonat W, Eiermann W, Zippel HH, Geberth M et al. Goserelin versus control after adjuvant, risk-adapted chemotherapy in premenopausal patients with breast cancer. GABG trial IV-B-93. [Abstract 588]. *J Clin Oncol* 2004; 22(14S): Abstract 588.
- 676 Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN, Goldhirsch A, Coates AS, Colleoni M et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(24): 1833-1846.

- 677 Schmid P, Untch M, Kosse V, Bondar G, Vassiljev L, Tarutinov V et al. Leuprorelin acetate every-3-months depot versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant treatment in premenopausal patients with node-positive breast cancer: the TABLE study. *J Clin Oncol* 2007; 25(18): 2509-2515.
- 678 Recchia F, Sica G, De Filippis S, Saggio G, Rosselli M, Rea S. Goserelin as ovarian protection in the adjuvant treatment of premenopausal breast cancer: a phase II pilot study. *Anticancer Drugs* 2002; 13(4): 417-424.
- 679 Fox KR, Ball JE, Mick R, Moore HC. Preventing Chemotherapy-Associated Amenorrhea (CRA) with Leuprolide in Young Women with Early-Stage Breast Cancer. [Abstract 98]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20.
- 680 Davidson NE. Ovarian ablation as treatment for young women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994; (16): 95-99.
- 681 Pritchard KI. Ovarian ablation as adjuvant therapy for early-stage breast cancer. *Cancer Treat Res* 1998; 94: 158-180.
- 682 Furr BJ. Pharmacology of the luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) analogue, Zoladex. *Horm Res* 1989; 32(Suppl 1): 86-92.
- 683 Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9324): 2131-2139.
- 684 Hutchins L, Green S, Ravdin P. CMF versus CAF with and without tamoxifen in high-risk node-negative breast cancer patients and a natural history follow-up study in low-risk node-negative patients: first results of Intergroup Trial INT 0102. [Abstract 2]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 1a.
- 685 Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol* 2001; 19(4): 931-942.
- 686 National Breast Cancer Centre. Clinical guidelines for the management of early breast cancer. Canberra: National Breast Cancer Centre; 2001.
- 687 Breast Cancer Trials Group. Preliminary results from the cancer research campaign trial evaluating tamoxifen duration in women aged fifty years or older with breast

- cancer. Current Trials working Party of the Cancer Research Campaign Breast Cancer Trials Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(24): 1834-1839.
- 688 Delozier T, Spielmann M, Mace-Lesec'h J, Janvier M, Hill C, Asselain B et al. Tamoxifen adjuvant treatment duration in early breast cancer: initial results of a randomized study comparing short-term treatment with long-term treatment. Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer Breast Group. *J Clin Oncol* 2000; 18(20): 3507-3512.
- 689 Swedish Breast Cancer Cooperative Group. Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(21): 1543-1549.
- 690 Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(9): 684-690.
- 691 Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest AP. Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(6): 456-462.
- 692 Gradishar WJ, Hellmund R. A rationale for the reinitiation of adjuvant tamoxifen therapy in women receiving fewer than 5 years of therapy. *Clin Breast Cancer* 2002; 2(4): 282-286.
- 693 Gardner FJ, Konje JC, Abrams KR, Brown LJ, Khanna S, Al-Azzawi F et al. Endometrial protection from tamoxifen-stimulated changes by a levonorgestrel-releasing intrauterine system: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356(9243): 1711-1717.
- 694 Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(17): 1262-1271.
- 695 Baum M, Buzdar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003; 98(9): 1802-1810.

- 696 Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001; 12(11): 1527-1532.
- 697 Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005; 23(3): 619-629.
- 698 Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9561): 559-570.
- 699 Kaufmann M. Survival benefit of switching from tamoxifen to anastrozole after 2 years treatment with tamoxifen versus continued tamoxifen therapy: the ARNO 95 study. [Abstract 547]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; : Abstract 547.
- 700 Jonat W, Gnant M, Boccardo F, Kaufmann M, Rubagotti A, Zuna I et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006; 7(12): 991-996.
- 701 Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365(9453): 60-62.
- 702 Thürlimann BJ, Keshaviah A, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R et al. BIG 1-98: Randomized double-blind phase III study to evaluate letrozole (L) vs. tamoxifen (T) as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer [abstract 511]. *ASCO*; 2005.
- 703 Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(11): 1081-1092.
- 704 Jakesz R, Samonigg H, Greil R, Gnant M, Schmid M, Kwasny W et al. Extended adjuvant treatment with anastrozole: Results from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a (ABCSG-6a). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2005; 23(16 Suppl): 527.

- 705 Boccardo FM, Rubagotti A, Puntoni M. Switching to anastrozole vs continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole trial. [Abstract 526]. Proc Am Soc Clin Oncol 2005; 23: 10s.
- 706 Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med 2005; 353(26): 2747-2757.
- 707 Cella D. Five years quality of life follow up of adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women in the ATAC trial. [Abstract 577]. Proc Am Soc Clin Oncol 2005; : Abstract 577.
- 708 Duffy S. Gynecological adverse events including hysterectomy with anastrozole tamoxifen: Data from the ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) trial. [Abstract 723]. J Clin Oncol 2005; 23: 58S.
- 709 Coombes RC, Hall E, Snowdon CF, Bliss JM. The Intergroup exemestane study: a randomized trial in postmenopausal patients with early breast cancer who remain disease-free after two to three years of tamoxifen-updated survival analysis [abstract]. Breast Cancer Res Treat 2004; 88(Suppl 1): A3.
- 710 Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, Francis S, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Adjuvant Breast Cancer Trial. J Clin Oncol 2004; 22(21): 4261-4271.
- 711 Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, Guglielmini P, Amoroso D, Fini A et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. J Clin Oncol 2005; 23(22): 5138-5147.
- 712 Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. Lancet 2005; 366(9484): 455-462.
- 713 Jakesz R, Samonigg H, Greil R. Extended adjuvant treatment with anastrozole: results from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a (ABCSG 6a). [Abstract 527]. J Clin Oncol 2005; 23: 10S.

- 714 Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(19): 1793-1802.
- 715 Goss PA. A Placebo-controlled Trial of Letrozole Following Tamoxifen as Adjuvant Therapy in Postmenopausal Women with Early Stage Breast Cancer [Online-Text]. 2004 [Zugriff am 06. Sep. 2007]. Gelesen unter: <http://www.ctg.queensu.ca/public/asco/ma17-asco-2004.pdf>.
- 716 Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ. Updated analysis of the NCIC CTC MA.17 randomized placebo (P) controlled trial of letrozole (L) after five years of tamoxifen in postmenopausal women with early stage breast cancer. [Abstract 847]. New Orleans: ASCO; 2004.
- 717 Thurlimann B. Letrozole as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer: first results of IBCSG 18-98/BIG 1-98. Presentation at Ninth International Conference, on Primary Therapy of Early Breast Cancer, St. Gallen, Switzerland, January 26, 2005 [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 13. Aug. 2007]. Gelesen unter: [http://www.ibcsg.org/public/documents/pdf/meeting\\_05/BIG\\_1-98\\_SG\\_19Jan05-b\\_FINAL.pdf](http://www.ibcsg.org/public/documents/pdf/meeting_05/BIG_1-98_SG_19Jan05-b_FINAL.pdf).
- 718 Locker GY. Cost-utility analysis of anastrozole versus tamoxifen as primary adjuvant therapy in postmenopausal women with early breast cancer from a US healthcare system perspective: the 5-year completed treatment analysis of the ATAC ('Arimidex', Tamoxifen Alone or in Combination) trial [abstract]. San Antonio: SABCS; 2004.
- 719 Jakesz R, Kaufmann M, Gnant M, Jonat W, Mittlböck M, Greil R et al. Benefits of switching postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: combined results from 3,123 women enrolled in the ABCSG Trial 8 and the ARNO 95 Trial [Abstract 3]. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88(1): S7.
- 720 Karnon J, Johnston SRD, Delea TE. Cost-effectiveness of extended adjuvant letrozole after five years of tamoxifen in postmenopausal early breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(14S): 6044.
- 721 Whelan T, Goss PE, Ingle JN. Assessment of quality of life (QOL) in MA. 17, a randomized placebo-controlled trial of letrozole in postmenopausal women following five years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 2004; 22(14S): 517.

- 722 Osborne CK, Schiff R. Growth factor receptor cross-talk with estrogen receptor as a mechanism for tamoxifen resistance in breast cancer. *Breast* 2003; 12(6): 362-367.
- 723 Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, Pater JL, Tu D, Pritchard K et al. Assessment of quality of life in MA.17: a randomized, placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2005; 23(28): 6931-6940.
- 724 Wasan KM, Goss PE, Pritchard PH, Shepherd L, Palmer MJ, Liu S et al. The influence of letrozole on serum lipid concentrations in postmenopausal women with primary breast cancer who have completed 5 years of adjuvant tamoxifen (NCIC CTG MA.17L). *Ann Oncol* 2005; 16(5): 707-715.
- 725 Mamounas E. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of tamoxifen intent to treat analysis of the NSABP-33. [Abstract 49]. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100: Abstract 49.
- 726 Dixon JM, Renshaw L, Bellamy C, Stuart M, Hoctin-Boes G, Miller WR. The effects of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on tumor volume in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, double-blind, single-center study. *Clin Cancer Res* 2000; 6(6): 2229-2235.
- 727 Hoff PM, Valero V, Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, Booser D et al. Combined modality treatment of locally advanced breast carcinoma in elderly patients or patients with severe comorbid conditions using tamoxifen as the primary therapy. *Cancer* 2000; 88(9): 2054-2060.
- 728 Semiglazov V, Ivanov V, Bozhok A, Ziltsova E, Paltuev R, Dashian G et al. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy vs chemotherapy in postmenopausal women with ER- positive breast cancer. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). [Abstract 519]. *J Clin Oncol* 2004; 22: 519.
- 729 Semiglazov VF, Semiglazov VV, Ivanov VG, Ziltzova EK, Dashyan GA, Kletzel A et al. Anastrozol (A) vs tamoxifen (T) vs combine (A+T) as neoadjuvant endocrine therapy of postmenopausal breast cancer patients. [Abstract P87]. *Breast* 2003; 12: S39.
- 730 Bottini A, Berruti A, Brizzi MP, Bersiga A, Generali D, Allevi G et al. Single agent epirubicin versus the combination epirubicin plus tamoxifen as primary chemotherapy in breast cancer patients. A single institution phase III trial. [Abstract 80]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22
- 731 von Minckwitz G, Costa SD, Raab G, Blohmer JU, Eidtmann H, Hilfrich J et al. Dose-dense doxorubicin, docetaxel, and granulocyte colony-stimulating factor support with



- or without tamoxifen as preoperative therapy in patients with operable carcinoma of the breast: a randomized, controlled, open phase IIb study. *J Clin Oncol* 2001; 19(15): 3506-3515.
- 732 Bertelli G, Venturini M, Del Mastro L, Bergaglio M, Sismondi P, Biglia N et al. Intramuscular depot medroxyprogesterone versus oral megestrol for the control of postmenopausal hot flashes in breast cancer patients: a randomized study. *Ann Oncol* 2002; 13(6): 883-888.
- 733 O'Neill S, MacLennan A, Bass S, Diamond T, Ebeling P, Findlay D et al. Guidelines for the management of postmenopausal osteoporosis for GPs. *Aust Fam Physician* 2004; 33(11): 910-919.
- 734 Howell A, The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Effect of anastrozole on bone mineral density: 2-year results of the „arimidex“ (anastrozole), tamoxifen, alone or in combination (ATAC) trial [abstract]. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 83(Suppl 1): S27.
- 735 Locker GY, Eastell R. The time course of bone fractures observed in the ATAC (arimidex, tamoxifen, alone or in combination) trial [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 25.
- 736 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352(9132): 930-942.
- 737 Powles TJ, Hickish TF, Makris A, Ashley SE, O'Brien ME, Tidy VA et al. Randomized trial of chemoendocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13(3): 547-552.
- 738 van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19(22): 4224-4237.
- 739 Deo SV, Bhutani M, Shukla NK, Raina V, Rath GK, Purkayasth J. Randomized trial comparing neo-adjuvant versus adjuvant chemotherapy in operable locally advanced breast cancer (T4b N0-2 M0). *J Surg Oncol* 2003; 84(4): 192-197.
- 740 Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK, Ogston KN, Miller ID, Payne S et al. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. *Clin Breast Cancer* 2002; 3 Suppl 2: S69-74.

- 741 Cocconi G, Di Blasio B, Boni C, Bisagni G, Ceci G, Rondini E et al. Randomized trial comparing cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil (CMF) with rotational CMF, epirubicin and vincristine as primary chemotherapy in operable breast carcinoma. *Cancer* 2002; 95(2): 228-235.
- 742 Recht A, Come SE, Henderson IC, Gelman RS, Silver B, Hayes DF et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996; 334(21): 1356-1361.
- 743 Colleoni M, Bonetti M, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Price K et al. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. The International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18(3): 584-590.
- 744 Shannon C, Ashley S, Smith IE. Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? *J Clin Oncol* 2003; 21(20): 3792-3797.
- 745 Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA, Chamness GC, Osborne CK, Clark GM. Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52(1-3): 227-237.
- 746 Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(17): 3357-3365.
- 747 National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; (30)(30): 5-15.
- 748 Adair F, Berg J, Joubert L, Robbins GF. Long-term followup of breast cancer patients: the 30-year report. *Cancer* 1974; 33(4): 1145-1150.
- 749 Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Caplan R. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. *J Clin Oncol* 1988; 6(7): 1076-1087.
- 750 de la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, Scholl SM, Fenton J, Vilcoq JR et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993; 341(8852): 1039-1043.

- 751 Loprinzi C, Ravdin PM. Decision-making for patients I respectable braest cancer: Individualized decisions for nad by patients and their physicians. *J Natl Cancer Netw* 2003; I: 189-196.
- 752 Olivotto IA, Bajdik C, Ravdin PM. An I population-based validation of the adjuvant decision-aid for stage I-II breast cancer. [Abs 522]. New Orleans: ASCO; 2004.
- 753 Amadori D, Nanni O, Marangolo M, Pacini P, Ravaioli A, Rossi A et al. Disease-free survival advantage of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in patients with node-negative, rapidly proliferating breast cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 2000; 18(17): 3125-3134.
- 754 Stal O, Skoog L, Rutqvist LE, Carstensen JM, Wingren S, Sullivan S et al. S-phase fraction and survival benefit from adjuvant chemotherapy or radiotherapy of breast cancer. *Br J Cancer* 1994; 70(6): 1258-1262.
- 755 Faneyte IF, Schrama JG, Peterse JL, Remijnse PL, Rodenhuis S, van de Vijver MJ. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome. *Br J Cancer* 2003; 88(3): 406-412.
- 756 Petit T, Wilt M, Velten M, Millon R, Rodier JF, Borel C et al. Comparative value of tumour grade, hormonal receptors, Ki-67, HER-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 2004; 40(2): 205-211.
- 757 André F, Kallil A, Massard C. High mitotic grade is a predictive factor for the benefit of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: Results from 2 randomized trials [Abs 232P]. *ESMO*; 2004.
- 758 Berry DA, Cirincione C, Henderson IC. Effects of improvements in chemotherapy on disease free and overall survival of estrogene-receptor negative, node positive breast cancer: 20-years experience of the CALGB and U.S. Breast Intergroup [Abs 29]. San Antonio: SABCs; 2004.
- 759 Bellon JR, Come SE, Gelman RS, Henderson IC, Shulman LN, Silver BJ et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(9): 1934-1940.
- 760 Rouesse J, Cvitkovic F, de Lalande B. Concomitant or sequential chemo-radiotherapy in operable breast cancer. Final results of a French multicentric phase III study [Abs 649]. San Antonio: SABCs; 2002.

- 761 Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995; 332(14): 901-906.
- 762 Hryniuk W, Levine MN. Analysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy trials in stage II breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4(8): 1162-1170.
- 763 Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margolese RG et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990; 8(9): 1483-1496.
- 764 Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, Vindevoghel A, Michel J, Focan C et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(12): 3103-3110.
- 765 Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(34): 5381-5387.
- 766 Slamon D, Eiermann W, Robert N. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her-2/neu positive early breast cancer patients. [Abstract 53]. In: SABCS (Ed). Proceedings of the 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio: SABCS; 2006.
- 767 Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, Norris BD, Shepherd LE, Abu-Zahra H et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1998; 16(8): 2651-2658.
- 768 Cancer Care Ontario, Breast Cancer Disease Site Group, Systemic Treatment Disease Group. Epirubicin, as a single agent or in combination, for metastatic breast cancer [Online-Text]. 2002 [Zugriff am 27. Jul. 2007]. Gelesen unter: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc1-6f.pdf>.

- 769 British Medical Association. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary No. 48 [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 15. Aug. 2007]. Gelesen unter: <http://www.bnf.org>.
- 770 Scottish Medicines Consortium. Pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx). Schering-Plough Ltd. Indication: metastatic breast cancer. Glasgow;SMC:2004 [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 12. Jul. 2005]. Gelesen unter: <http://www.scottishmedicines.org.uk/updocs/Pegylated%20liposomal%20doxorubicin%20HCl.pdf>.
- 771 Fossati R, Confalonieri C, Torri V, Ghislandi E, Penna A, Pistotti V et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol* 1998; 16(10): 3439-3460.
- 772 Azambuja E, Paesmans M, Bernard-Marty C, Beauduin M, Vindevoghel A, Cornez N et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide (EC or HEC) with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF) in 777 women with node-positive (N+) breast cancer (BC): 10-year follow-up results. [abstract 568]. *J Clin Oncol* 2006; 24: 19s.
- 773 Coombes RC, Bliss JM, Wils J, Morvan F, Espie M, Amadori D et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in premenopausal women with axillary node-positive operable breast cancer: results of a randomized trial. The International Collaborative Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996; 14(1): 35-45.
- 774 Fisher B, Anderson S, Wolmark N, Tan-Chiu E. Chemotherapy With or Without Tamoxifen for Patients with ERnegative Breast Cancer and Negative Nodes: Results from NSABP B23. [abstract 277]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 72.
- 775 Gennari A, Sormani M, Costantini M, Pronzato P, Rosso R, Bruzzi P. Anthracycline regimens versus CMF in the adjuvant treatment of early breast cancer (EBC): A matter of difference. Abstract 569. *J Clin Oncol* 2006; 24: 20s.
- 776 Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(6): 976-983.
- 777 Hutchins LF, Green SJ, Ravdin PM, Lew D, Martino S, Abeloff M et al. Randomized, controlled trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus

- cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil with and without tamoxifen for high-risk, node-negative breast cancer: treatment results of Intergroup Protocol INT-0102. *J Clin Oncol* 2005; 23(33): 8313-8321.
- 778 Budd GT, Green S, O'Bryan RM, Martino S, Abeloff MD, Rinehart JJ et al. Short-course FAC-M versus 1 year of CMFVP in node-positive, hormone receptor-negative breast cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1995; 13(4): 831-839.
- 779 Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, Gonzalez R, Massuti B, Lizon J et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol* 2003; 14(6): 833-842.
- 780 Gluck S. The expanding role of epirubicin in the treatment of breast cancer. *Cancer Control* 2002; 9(2 Suppl): 16-27.
- 781 Misset JL, di Palma M, Delgado M, Plagne R, Chollet P, Fumoleau P et al. Adjuvant treatment of node-positive breast cancer with cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil, and vincristine versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: final report after a 16-year median follow-up duration. *J Clin Oncol* 1996; 14(4): 1136-1145.
- 782 Moliterni A, Bonadonna G, Valagussa P, Ferrari L, Zambetti M. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil with and without doxorubicin in the adjuvant treatment of resectable breast cancer with one to three positive axillary nodes. *J Clin Oncol* 1991; 9(7): 1124-1130.
- 783 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Results from EBCTCG Fourth Cycle, 2000-2005 [Online-Text]. 2007 [Zugriff am 22. Aug. 2007]. Gelesen unter: <http://www.ctsu.ox.ac.uk/~ebctcg/>.
- 784 French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19(3): 602-611.
- 785 Krzyzanowska MK, Pintilie M, Tannock IF. Factors associated with failure to publish large randomized trials presented at an oncology meeting. *JAMA* 2003; 290(4): 495-501.

- 786 Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med* 1998; 17(24): 2815-2834.
- 787 Nabholz JM, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastella JP, Vogel C. Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer (BC) patients: interim analysis of the BCIRG 001 study [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 36a.
- 788 Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352(22): 2302-2313.
- 789 Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C. TAC improves disease free survival and overall survival over FAC in node positive early breast cancer patients, BCIRG 001: 55 months follow-up [abstract]. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82(Suppl 1): S20.
- 790 Goldstein LJ, O'Neill A, Sparano JA, Perez A, Shulman N, Marino S. LVEF assessment of adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide (AC) vs. doxorubicin/docetaxel (AT) in early stage breast cancer: cardiac safety results of ECOG 2197 [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 19.
- 791 Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, Booser DJ, Ibrahim NK, Rahman Z et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* 2002; 8(5): 1073-1079.
- 792 Mamounas EP, Bryant J, Lembersky BC, Fisher B, Atkins JN, Fehrenbacher L et al. Paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28 [abstr 12]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: abstr 12.
- 793 Mamounas E, Bryant J, Lembersky B, Fisher B, Atkins JN, Fehrenbacher L. Paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28 [Online-Text]. 2003 [Zugriff am 06. Sep. 2007]. Gelesen unter:  
[http://www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=23&abstractID=103410](http://www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst_detail_view&confID=23&abstractID=103410).

- 794 Rodriguez-Lescure A, Martin M, Ruiz A, Alba E, Calvo L, Ruiz-Borrego M et al. Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for axillary positive breast cancer (APBC) comparing 6 cycles (cy) of FEC vs 4 cy of FEC followed by 8 weekly paclitaxel (T) administrations: Safety analysis of GEICAM 9906 trial [Abstract 596]. *J Clin Oncol* 2004; 22(14)
- 795 Wood WC, Budman DR, Korzun AH, Cooper MR, Younger J, Hart RD et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1994; 330(18): 1253-1259.
- 796 Levine M, Eisen A. Anthracycline adjuvant chemotherapy: how much is enough? *J Clin Oncol* 2001; 19(3): 599-601.
- 797 Poole CJ, Earl HM, Hiller L, Dunn JA, Bathers S, Grieve RJ et al. Epirubicin and cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(18): 1851-1862.
- 798 Roche H, Fumoleau P, Spielmann M. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel for the adjuvant treatment of node positive breast cancer [Abstract 27]. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88(1): abs 27.
- 799 Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, Alba E, Calvo L, Ruiz-Borrego M. Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer comparing 6 cycles of FEC vs 4 cy of FEC followed by 8 weekly paclitaxel (T) administrations: interim efficacy analysis of GEICAM 9906 trial [Abstract 39]. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94(1)
- 800 Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24(36): 5664-5671.
- 801 Bria E, Nistico C, Cuppone F, Carlini P, Ciccarese M, Milella M et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer* 2006; 106(11): 2337-2344.
- 802 Bianco AR, De Matteis A, Manzione L. Sequential epirubicin-docetaxel-CMF as adjuvant therapy of early breast cancer: results of the Taxit 216 multicenter phase III trial. [Abstract LBA519]. *J Clin Oncol* 2006; 24: 7s.
- 803 Roché H, Fumoleau P, Spielmann M. 6 Cycles of FEC 100 vs. 3 FEC 100 Followed by 3 Cycles of Docetaxel for Node-Positive Breast Cancer Patients: Analysis at 5 Years of



- the Adjuvant PACS 01 Trial [Abstract 27] [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 17. Aug. 2007]. Gelesen unter: <http://www.sabcs.org>.
- 804 Crown JP, Francis P, Di Leo A, Buyse M, Balil A, Anderson M et al. Docetaxel (T) given concurrently with or sequentially to anthracycline-based (A) adjuvant therapy (adjRx) for patients (pts) with node-positive (N+) breast cancer (BrCa), in comparison with non-T adjRx: First results of the BIG 2-98 Trial at 5 years median follow-up (MFU) [Abstract 519] ASCO Annual Meeting [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 17. Aug. 2007]. Gelesen unter: [http://www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=40&index=y&abstractID=34010](http://www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst_detail_view&confID=40&index=y&abstractID=34010).
- 805 Goldstein L, O'Neill A, Sparano J, Perez E, Shulman L, Martino S et al. E2197: Phase III AT (doxorubicin/docetaxel) vs. AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive and high risk node negative breast cancer. [Abstract 512]. J Clin Oncol 2005; 23(16): 7s.
- 806 Gianni L, Baselga J, Eiermann W. European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): improved freedom from progression (FFP) from adding paclitaxel (T) to doxorubicin (A) followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF). [Abstract 513]. J Clin Oncol 2005; 23: 7s.
- 807 Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 2003; 21(8): 1431-1439.
- 808 Brain EGC, Bachelot T, Serin D, Graïc Y, Eymard JC, Extra JM et al. Phase III trial comparing adriamycin docetaxel (AT) with adriamycin cyclophosphamide (AC) in the adjuvant treatment of high-risk node negative (pN0) and limited node positive (pN+3) breast cancer (BC) patients (pts): First analysis of toxicity [Abstract 617]. New Orleans: ASCO; 2004.
- 809 Roche HH, Penault-Llorca FM, Sagan C, Lacroix-Triki M, Denoux YV, V., Jacquemier J et al. Prognostic and predictive value of HER2, PR, ER, and KI67 in the PACS01 trial comparing epirubicin-based chemotherapy to sequential epirubicin followed by docetaxel [Abstract 605]. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2005; 23(16S): 605.

- 810 Jones SE, Savin MA, Asmar L, Holmes FA, O'Shaugnessy JA, Blum JL. Three year results of a prospective randomized trial of adjuvant chemotherapy for patients (pts) with stage I-III operable, invasive breast cancer comparing 4 courses of doxorubicin/cyclophosphamide (AC) to 4 courses of docetaxel/cyclophosphamide (TC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2004; 22(14S): A59.
- 811 Jones SE, Savin MA, Asmar L, Holmes FA, O'Shaugnessy JA, Blum JL. Three year results of a prospective randomized trial of adjuvant chemotherapy for patients (pts) with stage I-III operable, invasive breast cancer comparing 4 courses of doxorubicin/cyclophosphamide (AC) to 4 courses of docetaxel/cyclophosphamide (TC) [Online-Text]. 2003 [Zugriff am 06. Sep. 2007]. Gelesen unter: [http://www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=23&abstractID=101748](http://www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst_detail_view&confID=23&abstractID=101748).
- 812 Baselga J, Seidman AD, Rosen PP, Norton L. HER2 overexpression and paclitaxel sensitivity in breast cancer: therapeutic implications. *Oncology (Williston Park)* 1997; 11(3 Suppl 2): 43-48.
- 813 Volm M, Yee H, Symmans WF, Formenti S, Oratz R, Shapiro R. HER2 status predicts response to preoperative paclitaxel in patients with breast cancer [Abstract 394]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 104a.
- 814 Harris LN, Broadwater G, Lin NU, Miron A, Schnitt SJ, Cowan D et al. Molecular subtypes of breast cancer in relation to paclitaxel response and outcomes in women with metastatic disease: results from CALGB 9342. *Breast Cancer Res* 2006; 8(6): R66.
- 815 Konecny GE, Thomssen C, Luck HJ, Untch M, Wang HJ, Kuhn W et al. Her-2/neu gene amplification and response to paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(15): 1141-1151.
- 816 Hudis C, Citron M, Berry D, Cirincione C, Gradishar W, Davidson N. Five year follow-up of INT C9741: dose-dense (DD) chemotherapy is safe and effective [Abstract 41]. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94(1)
- 817 Moebus VJ, Lueck HJ, Thomssen C. Dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin (E), paclitaxel (T) and cyclophosphamide I (ETC) in comparison to conventional dosed chemotherapy in high-risk breast cancer patients (4+ LN). Mature results of an AGO-trial. [Abstract 43]. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100: s20.

- 818 Venturini M, Del Mastro L, Aitini E, Baldini E, Caroti C, Contu A et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(23): 1724-1733.
- 819 Farquhar C, Marjoribanks J, Bassler R, Lethaby A. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD003139.
- 820 Rodenhuis S, Bontenbal M, Beex LV, Wagstaff J, Richel DJ, Nooij MA et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(1): 7-16.
- 821 Peters WP, Rosner GL, Vredenburgh JJ, Shpall EJ, Crump M, Richardson PG et al. Prospective, randomized comparison of high-dose chemotherapy with stem-cell support versus intermediate-dose chemotherapy after surgery and adjuvant chemotherapy in women with high-risk primary breast cancer: a report of CALGB 9082, SWOG 9114, and NCIC MA-13. *J Clin Oncol* 2005; 23(10): 2191-2200.
- 822 Leonard RC, Lind M, Twelves C, Coleman R, van Belle S, Wilson C et al. Conventional adjuvant chemotherapy versus single-cycle, autograft-supported, high-dose, late-intensification chemotherapy in high-risk breast cancer patients: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(14): 1076-1083.
- 823 Tallman MS, Gray R, Robert NJ, LeMaistre CF, Osborne CK, Vaughan WP et al. Conventional adjuvant chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(1): 17-26.
- 824 Bergh J, Wiklund T, Erikstein B, Lidbrink E, Lindman H, Malmstrom P et al. Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported high-dose chemotherapy as adjuvant treatment for high-risk breast cancer: a randomised trial. *Scandinavian Breast Group 9401 study. Lancet* 2000; 356(9239): 1384-1391.
- 825 Nitz UA, Mohrmann S, Fischer J, Lindemann W, Berdel WE, Jackisch C et al. Comparison of rapidly cycled tandem high-dose chemotherapy plus peripheral-blood stem-cell support versus dose-dense conventional chemotherapy for adjuvant treatment of high-risk breast cancer: results of a multicentre phase III trial. *Lancet* 2005; 366(9501): 1935-1944.

- 826 Gianni A, Bonadonna G. Five-year results of the randomized clinical trial comparing standard versus high-dose myeloablative chemotherapy in the adjuvant treatment of breast cancer with more than 3 positive nodes. [Abstract 80]. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 21a.
- 827 Basser RL, O'Neill A, Martinelli G, Green MD, Peccatori F, Cinieri S et al. Multicycle dose-intensive chemotherapy for women with high-risk primary breast cancer: results of International Breast Cancer Study Group Trial 15-95. J Clin Oncol 2006; 24(3): 370-378.
- 828 Roche H, Pouillart P, Meyer N, Biron P, Spielmann M, Janvier M. Adjuvant high dose chemotherapy ( HDC ) improves early outcome for high risk ( N>7 ) breast cancer patients : the Pegase 01 trial. [Abstract 102]. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 26a.
- 829 Zander AR, Kroger N, Schmoor C, Kruger W, Mobus V, Frickhofen N et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support compared with standard-dose chemotherapy in breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes: first results of a randomized trial. J Clin Oncol 2004; 22(12): 2273-2283.
- 830 Coombes RC, Howell A, Emson M, Peckitt C, Gallagher C, Bengala C et al. High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation as adjuvant therapy for primary breast cancer patients with four or more lymph nodes involved: long-term results of an international randomised trial. Ann Oncol 2005; 16(5): 726-734.
- 831 Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, Pierga JY, Vilcoq JR, Durand JC et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial: S6. Eur J Cancer 1994; 30A(5): 645-652.
- 832 Semiglazov VF, Topuzov EE, Bavli JL, Moiseyenko VM, Ivanova OA, Seleznev IK et al. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb-IIIa breast cancer. Ann Oncol 1994; 5(7): 591-595.
- 833 Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Clin Oncol 1997; 15(7): 2483-2493.

- 834 Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16(8): 2672-2685.
- 835 Makris A, Powles TJ, Ashley SE, Chang J, Hickish T, Tidy VA et al. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol* 1998; 9(11): 1179-1184.
- 836 Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; (30): 96-102.
- 837 Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, Ferrari L, Luini A, Greco M et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82(19): 1539-1545.
- 838 Jacquillat C, Weil M, Baillet F, Borel C, Auclerc G, de Maublanc MA et al. Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer* 1990; 66(1): 119-129.
- 839 Mauriac L, Durand M, Avril A, Dilhuydy JM. Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operable tumors larger than 3 cm. Results of a randomized trial in a single centre. *Ann Oncol* 1991; 2(5): 347-354.
- 840 Calais G, Berger C, Descamps P, Chapet S, Reynaud-Bougnoux A, Body G et al. Conservative treatment feasibility with induction chemotherapy, surgery, and radiotherapy for patients with breast carcinoma larger than 3 cm. *Cancer* 1994; 74(4): 1283-1288.
- 841 Smith IE, Walsh G, Jones A, Prendiville J, Johnston S, Gusterson B et al. High complete remission rates with primary neoadjuvant infusional chemotherapy for large early breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13(2): 424-429.
- 842 Chollet P, Charrier S, Brain E, Cure H, van Praagh I, Feillel V et al. Clinical and pathological response to primary chemotherapy in operable breast cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33(6): 862-866.
- 843 Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Ferrari L, Moliterni A, Terenziani M et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 93-100.

- 844 Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Porta VC, Semiglazov V, Garcia-Conde J et al. First report of the European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): effects of Primary Systemic Therapy (PST) on Local-Regional Disease. [Abstract 132]. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 20: 34a.
- 845 Smith IE, Jones AL, O'Brien ME, McKinna JA, Sacks N, Baum M. Primary medical (neo-adjuvant) chemotherapy for operable breast cancer. Eur J Cancer 1993; 29A(12): 1796-1799.
- 846 Trudeau M, Sinclair SE, Clemons M, Breast Cancer Disease Site Group. Neoadjuvant taxanes in the treatment of non-metastatic breast cancer: a systematic review. Cancer Treat.Rev. 2005; 31(4): 283-302.
- 847 Kayat D. Educational Book. In: ASCO (Ed). Educational Book, 37th Annual Meeting. San Francisco: ASCO; 2001. S. 510-515.
- 848 Hortobagyi G, Buzdar A. Locally advanced breast cancer. In: Bonadonna G., Hortobagyi N., Gianni A. M., Dunitz M. (Ed). Textbook of Breast Cancer: A Clinical Guide to Therapy. London: Martin Dunitz Ltd; 1997. S. 155-168.
- 849 Schwartz GF, Hortobagyi GN. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. Cancer 2004; 100(12): 2512-2532.
- 850 Mano MS, Awada A. Primary chemotherapy for breast cancer: the evidence and the future. Ann Oncol 2004; 15(8): 1161-1171.
- 851 von Minckwitz G, Raab G, Schuette M. Dose-dense versus sequential adriamycin/docetaxel combination as preoperative chemotherapy (pCHT) in operable breast cancer (T2-3, N0-2, M0)—primary endpoint analysis of the GEPARDUO-study. [Abstract 168]. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 43a.
- 852 Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK. Docetaxel primary chemotherapy in breast cancer: A five year update of the Aberdeen Trial. [Abstract 11]. Breast Cancer Res Treat 2003; 82: S9.
- 853 Bear HD, Anderson S, Smith RE. A randomised trial comparing preoperative (preop) doxorubicin/cyclophosphamide (AC) to preop AC followed by preop docetaxel (T) and to preop AC followed by postoperative (postop) T in patients (pts) with operable carcinoma of the breast: Results of NSABP B-27. [Abstract 26]. Breast Cancer Res Treat 2004; 88: S16.

- 854 Untch M, Konecny G, Ditsch N. Dose-dense sequential epirubicin-paclitaxel as preoperative treatment of breast cancer: Results of a randomized AGO study. [Abstract 133]. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 32: 34a.
- 855 von Minckwitz G, Blohmer JU, Loehr A, Raab G, Eidtmann H, Hilfrich J et al. Comparison of docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide (TAC) versus vinorelbine/capecitabine (NX) in patients non-responding to 2 cycles of neoadjuvant TAC chemotherapy first results of the phase III GEPARTRIO-Study by the German Breast Group. [Abstract 38]. San Antonio: SABCS; 2005.
- 856 von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schutte M, Hilfrich J, Blohmer JU et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. J Clin Oncol 2005; 23(12): 2676-2685.
- 857 Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Guillem Porta V, Semiglazov V, Lluch A et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. Clin Cancer Res 2005; 11(24 Pt 1): 8715-8721.
- 858 Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. J Clin Oncol 2002; 20(6): 1456-1466.
- 859 Green MC, Buzdar AU, Smith T, Ibrahim NK, Valero V, Rosales MF et al. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. J Clin Oncol 2005; 23(25): 5983-5992.
- 860 Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol 2003; 21(22): 4165-4174.
- 861 Jones SE, Savin MA, Asmar L, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL. Preliminary results of a prospective randomized trial of adjuvant chemotherapy for patients (pts) with stage I-III operable, invasive breast cancer comparing 4 courses of adriamycin/Cyclophosphamide (AC) to 4 courses of taxotere/cyclophosphamide (TC) [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20(1): 33a.

- 862 Toledano A, Garaud P, Serin D, Fourquet A, Bosset JF, Breteau N et al. Concurrent administration of adjuvant chemotherapy and radiotherapy after breast-conserving surgery enhances late toxicities: long-term results of the ARCOSEIN multicenter randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(2): 324-332.
- 863 Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42(15): 2433-2453.
- 864 National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology v.2.2005. Myeloid Growth Factors in Cancer Treatment [Online-Text]. 2007 [Zugriff am 07. Dez. 2007]. Gelesen unter:  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/myeloid\\_growth.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloid_growth.pdf).
- 865 Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L et al. 2006 Update of Recommendations for the use of White Blood Cell Growth Factors: an Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24(19): 3187-3205.
- 866 Lyman GH, Kuderer NM. Epidemiology of febrile neutropenia. *Supportive Cancer Therapy* 2003; 1: 23-35.
- 867 Lyman GH, Kuderer NM, Balducci L. Cost-benefit analysis of granulocyte colony-stimulating factor in the management of elderly cancer patients. *Curr Opin Hematol* 2002; 9(3): 207-214.
- 868 Adams MJ, Lipshultz SE, Schwartz C, Fajardo LF, Coen V, Constine LS. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13(3): 346-356.
- 869 de Graaf H, Dolsma WV, Willemse PH, van der Graaf WT, Sleijfer DT, de Vries EG et al. Cardiotoxicity from intensive chemotherapy combined with radiotherapy in breast cancer. *Br J Cancer* 1997; 76(7): 943-945.
- 870 Hardenbergh PH, Recht A, Gollamudi S, Come SE, Hayes DF, Shulman LN et al. Treatment-related toxicity from a randomized trial of the sequencing of doxorubicin and radiation therapy in patients treated for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(1): 69-72.
- 871 Hardenbergh PH, Munley MT, Bentel GC, Kedem R, Borges-Neto S, Hollis D et al. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy



- and doxorubicin: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(4): 1023-1028.
- 872 Meinardi MT, Van Der Graaf WT, Gietema JA, Van Den Berg MP, Sleijfer DT, De Vries EG et al. Evaluation of long term cardiotoxicity after epirubicin containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy for breast cancer using various detection techniques. *Heart* 2002; 88(1): 81-82.
- 873 Meinardi MT, van Veldhuisen DJ, Gietema JA, Dolsma WV, Boomsma F, van den Berg MP et al. Prospective evaluation of early cardiac damage induced by epirubicin-containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2001; 19(10): 2746-2753.
- 874 Sack H. Delayed cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiotherapy in breast cancer patients. *Strahlenther Onkol* 1999; 175(6): 293-294.
- 875 Shapiro CL, Hardenbergh PH, Gelman R, Blanks D, Hauptman P, Recht A et al. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1998; 16(11): 3493-3501.
- 876 Woodward WA, Strom EA, McNeese MD, Perkins GH, Outlaw EL, Hortobagyi GN et al. Cardiovascular death and second non-breast cancer malignancy after postmastectomy radiation and doxorubicin-based chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(2): 327-335.
- 877 Woodward WA, Strom EA, Tucker SL, Katz A, McNeese MD, Perkins GH et al. Locoregional recurrence after doxorubicin-based chemotherapy and postmastectomy: Implications for breast cancer patients with early-stage disease and predictors for recurrence after postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(2): 336-344.
- 878 Zambetti M, Moliterni A, Materazzo C, Stefanelli M, Cipriani S, Valagussa P et al. Long-term cardiac sequelae in operable breast cancer patients given adjuvant chemotherapy with or without doxorubicin and breast irradiation. *J Clin Oncol* 2001; 19(1): 37-43.
- 879 Mouridsen HT, Langer SW, Buter J, Eidtmann H, Rosti G, de Wit M et al. Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies. *Ann Oncol* 2007; 18(3): 546-550.
- 880 Marty M, Espie M, Llombart A, Monnier A, Rapoport BL, Stahalova V et al. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane

- (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2006; 17(4): 614-622.
- 881 Lopez M, Vici P, Di Lauro K, Conti F, Paoletti G, Ferraironi A et al. Randomized prospective clinical trial of high-dose epirubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 86-92.
- 882 Venturini M, Michelotti A, Del Mastro L, Gallo L, Carnino F, Garrone O et al. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14(12): 3112-3120.
- 883 Fumoleau P, Roche H, Kerbrat P, Bonnetterre J, Romestaing P, Fargeot P et al. Long-term cardiac toxicity after adjuvant epirubicin-based chemotherapy in early breast cancer: French Adjuvant Study Group results. *Ann Oncol* 2006; 17(1): 85-92.
- 884 Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, Grann VR, Hershman DL. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study. *J Clin Oncol* 2005; 23(34): 8597-8605.
- 885 Perez EA, Suman VJ, Davidson N. NCCTG N9831: May 2005 update. Présentation à l'ASCO 2005. non abstracté [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 27. Jul. 2007]. Gelesen unter: <http://www.asco.org>.
- 886 Piccart-Gebhart MJ. First Results of the HERA Trial. Présentation à l'ASCO 2005. non abstracté [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 27. Jul. 2007]. Gelesen unter: <http://www.asco.org>.
- 887 Romond EH, Perez EA, Bryant J. Doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab as adjuvant therapy for patients with HER-2 positive operable breast cancer. Combined analysis of NSABP-B31/NCCTG-N9831. Présentation à l'ASCO 2005. non abstracté [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 27. Jul. 2007]. Gelesen unter: <http://www.asco.org>.
- 888 Lewis R, Bagnall AM, Forbes C, Shirran E, Duffy S, Kleijnen J et al. The clinical effectiveness of trastuzumab for breast cancer: a systematic review. *Health Technol Assess* 2002; 6(13): 1-71.
- 889 Taylor SG, 4th, Gelman RS, Falkson G, Cummings FJ. Combination chemotherapy compared to tamoxifen as initial therapy for stage IV breast cancer in elderly women. *Ann Intern Med* 1986; 104(4): 455-461.

- 890 Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001; 19(10): 2596-2606.
- 891 Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Pawlicki M et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her-2/neu positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study, 28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. [Abstract 1]. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94(1): S5.
- 892 Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE, Jr, Ewer M, Keefe D et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005; 23(31): 7811-7819.
- 893 Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(16): 3676-3685.
- 894 Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354(8): 809-820.
- 895 Hurley J, Doliny P, Reis I, Silva O, Gomez-Fernandez C, Velez P et al. Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(12): 1831-1838.
- 896 Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9555): 29-36.
- 897 Halyard MY, Pisansky TM, Solin LJ, Marks LB, Pierce LJ, Dueck A et al. Adjuvant radiotherapy (RT) and trastuzumab in stage I-IIA breast cancer: Toxicity data from North Central Cancer treatment Group Phase III trial N9831. 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2006; 24(18S): 523.

- 898 De Zarraga FI, Doliny P, Reis I, Powell J, Velez P, Gomez C et al. Cardiotoxicity of neoadjuvant trastuzumab, doxorubicin and cisplatin is related to BMI. [Abstract 227]. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 57.
- 899 Koukourakis MI, Manavis J, Simopoulos C, Liberis V, Giatromanolaki A, Sivridis E. Hypofractionated accelerated radiotherapy with cytoprotection combined with trastuzumab, liposomal doxorubicin, and docetaxel in c-erbB-2-positive breast cancer. Am J Clin Oncol 2005; 28(5): 495-500.
- 900 Marty M, Cogne F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. J Clin Oncol 2005; 23(19): 4265-4274.
- 901 Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001; 344(11): 783-792.
- 902 Pavlakis N, Schmidt R, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005; (3): CD003474.
- 903 Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Broadley KE, Johnston SR. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. BMJ 2003; 327(7413): 469.
- 904 Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. J Clin Oncol 2003; 21(21): 4042-4057.
- 905 Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, Kreuser ED, Dornoff W, Gorbunova VA et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. Ann Oncol 2003; 14(9): 1399-1405.
- 906 Diel IJ, Body JJ, Lichinitser MR, Kreuser ED, Dornoff W, Gorbunova VA et al. Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. Eur J Cancer 2004; 40(11): 1704-1712.
- 907 Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, Lazarev A, Pecherstorfer M, Bell R et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with

- metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 2004; 90(6): 1133-1137.
- 908 Tripathy D, Lichinitzer M, Lazarev A, MacLachlan SA, Apffelstaedt J, Budde M et al. Oral ibandronate for the treatment of metastatic bone disease in breast cancer: efficacy and safety results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Oncol* 2004; 15(5): 743-750.
- 909 Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003; 98(8): 1735-1744.
- 910 Rosen LS, Gordon DH, Dugan W, Jr, Major P, Eisenberg PD, Provencher L et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004; 100(1): 36-43.
- 911 Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M, Makela P, Sarna S, Elomaa I. Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: a randomized study in premenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1997; 15(4): 1341-1347.
- 912 Brown JP, Josse RG, Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002; 167(10 Suppl): S1-S34.
- 913 Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322(18): 1265-1271.
- 914 Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 323(2): 73-79.
- 915 Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Munoz-Torres M, Wilkin TJ et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. *Osteoporos Int* 1999; 9(5): 461-468.

- 916 Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(11): 4118-4124.
- 917 Delmas PD, Balena R, Confravreux E, Hardouin C, Hardy P, Bremond A. Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1997; 15(3): 955-962.
- 918 Powles TJ, McCloskey E, Paterson AH, Ashley S, Tidy VA, Nevantaus A et al. Oral clodronate and reduction in loss of bone mineral density in women with operable primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(9): 704-708.
- 919 Gnant M, Jakesz R, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Schmid M, Menzel C. Zoledronic Acid Effectively Counteracts Cancer Treatment Induced Bone Loss (CTIBL) in Premenopausal Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Endocrine Treatment With Goserelin Plus Anastrozole Versus Goserelin Plus Tamoxifen - Bone Density Subprotocol Results of a Randomized Multicenter Trial (ABCSSG-12) [Abstract]. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88(1): 8-9.
- 920 Brufsky A, Harker G, Beck T, Carroll R, Tan-Chiu E, Seidler C. Zoledronic acid (ZA) for prevention cancer treatment-induced bone loss (CTIBL) in premenopausal women (PMW) with early breast cancer (Bca) receiving adjuvant Letrole (Let): Preliminary results of the Z-FAST trial [abstract 1114]. San Antonio: SABCS; 2004.
- 921 Powles T, Paterson S, Kanis JA, McCloskey E, Ashley S, Tidy A et al. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(15): 3219-3224.
- 922 Powles T, Paterson A, McCloskey E, Kurkilhati M, Kanis J. Oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 9.
- 923 Saarto T, Blomqvist C, Virkkunen P, Elomaa I. Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5-year results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19(1): 10-17.
- 924 Saarto T, Vehmanen L, Blomqvist C, Elomaa I. Ten-Year follow-up of a randomized controlled trial of adjuvant clodronate treatment in node-positive cancer patients [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 8.

- 925 Diel IJ, Mundy GR. Bisphosphonates in the adjuvant treatment of cancer: experimental evidence and first clinical results. International Bone and Cancer Study Group (IBCG). *Br J Cancer* 2000; 82(8): 1381-1386.
- 926 Jaschke A, Bastert G, Solomayer E, Costa S, Schuetz F, Diel IJ. Adjuvant clodronate treatment improves the overall survival of primary breast cancer patients with micrometastases to bone marrow - a longtime follow-up. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 9.
- 927 Body JJ. Breast cancer: bisphosphonate therapy for metastatic bone disease. *Clin Cancer Res* 2006; 12(20 Pt 2): 6258s-6263s.
- 928 Lesperance ML, Olivotto IA, Forde N, Zhao Y, Speers C, Foster H et al. Mega-dose vitamins and minerals in the treatment of non-metastatic breast cancer: an historical cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76(2): 137-143.
- 929 Veronesi U, De Palo G, Marubini E, Costa A, Formelli F, Mariani L et al. Randomized trial of fenretinide to prevent second breast malignancy in women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(21): 1847-1856.
- 930 Yamamoto S, Sobue T, Kobayashi M, Sasaki S, Tsugane S, Japan Public Health Center-Based Prospective Study on Cancer Cardiovascular Diseases Group. Soy, isoflavones, and breast cancer risk in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(12): 906-913.
- 931 Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004; 233(3): 830-849.
- 932 Stomper PC, Connolly JL, Meyer JE, Harris JR. Clinically occult ductal carcinoma in situ detected with mammography: analysis of 100 cases with radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1989; 172(1): 235-241.
- 933 Kamio T, Kameoka S. Ultrasonographic diagnosis of intraductal spreading of breast cancer: Study on nonpalpable breast cancer. *Jpn J Breast Cancer* 1991; 6: 455-464.
- 934 Shin HJ, Sneige N. Is a diagnosis of infiltrating versus in situ ductal carcinoma of the breast possible in fine-needle aspiration specimens? *Cancer* 1998; 84(3): 186-191.
- 935 Winchester DP, Strom EA. Standards for diagnosis and management of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. American College of Radiology. American College of Surgeons. College of American Pathologists. Society of Surgical Oncology. *CA Cancer J Clin* 1998; 48(2): 108-128.

- 936 Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer. A Canadian consensus document. *Can Med Assoc J* 1998; 158: S27-S34.
- 937 Levi F, Te VC, Randimbison L, La Vecchia C. Trends of in situ carcinoma of the breast in Vaud, Switzerland. *Eur J Cancer* 1997; 33(6): 903-906.
- 938 Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996; 77(11): 2267-2274.
- 939 Skinner KA, Silverstein MJ. The management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Endocr Relat Cancer* 2001; 8(1): 33-45.
- 940 Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9378): 95-102.
- 941 Lebrecht A, Buchmann J, Hefler L, Lampe D, Koelbl H. Histological category and expression of hormone receptors in ductal carcinoma in situ of the breast. *Anticancer Res* 2002; 22(3): 1909-1911.
- 942 Allred DC, Bryant J, Land S, Paik S, Fisher ER, Julian T. Estrogen receptor expression as a predictive marker of the effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS: Findings from NSABP Protocol B-24. [A30]. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76(1): S36.
- 943 Sibbering M, Blamey R. Nottingham experience. In: Silverstein M. J. (Ed). *Ductal carcinoma in situ*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. S. 367-372.
- 944 Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino S et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999; 340(19): 1455-1461.
- 945 Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333(22): 1456-1461.
- 946 Fisher ER, Leeming R, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Conservative management of intraductal carcinoma (DCIS) of the breast. Collaborating NSABP investigators. *J Surg Oncol* 1991; 47(3): 139-147.



- 947 Yin XP, Li XQ, Neuhauser D, Evans JT. Assessment of surgical operations for ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Technol Assess Health Care* 1997; 13(3): 420-429.
- 948 Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Cancer* 1999; 85(3): 616-628.
- 949 Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276(22): 1818-1822.
- 950 McCormick B, Rosen PP, Kinne D, Cox L, Yahalom J. Duct carcinoma in situ of the breast: an analysis of local control after conservation surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21(2): 289-292.
- 951 Moore MM. Treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Semin Surg Oncol* 1991; 7(5): 267-270.
- 952 White J, Levine A, Gustafson G, Wimbish K, Ingold J, Pettinga J et al. Outcome and prognostic factors for local recurrence in mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(4): 791-797.
- 953 Kuske RR, Bean JM, Garcia DM, Perez CA, Andriole D, Philpott G et al. Breast conservation therapy for intraductal carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26(3): 391-396.
- 954 Silverstein MJ, Gierson ED, Colburn WJ, Cope LM, Furmanski M, Senofsky GM et al. Can intraductal breast carcinoma be excised completely by local excision? Clinical and pathologic predictors. *Cancer* 1994; 73(12): 2985-2989.
- 955 Holland R, Hendriks JH, Vebeek AL, Mravunac M, Schuurmans Stekhoven JH. Extent, distribution, and mammographic/histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1990; 335(8688): 519-522.
- 956 Holland R, Faverly DRG. Whole organ studies. In: Silverstein M. J. (Ed). *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. S. 233-240.
- 957 Simpson T, Thirlby RC, Dail DH. Surgical treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. 10- to 20-year follow-up. *Arch Surg* 1992; 127(4): 468-472.
- 958 Dimpfl T, Genz T, Jung E, Kindermann G. Carcinoma in situ of the breast--is axillary lymphadenectomy necessary? *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996; 56(1): 18-22.

- 959 Hansen N, Giuliano AE. Axillary dissection for ductal carcinoma in situ. In: Silverstein M. J. (Ed). Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. S. 577-584.
- 960 Silverstein MJ. Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: Controversial Issues. *Oncologist* 1998; 3(2): 94-103.
- 961 Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM. Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 2004; 350(14): 1430-1441.
- 962 Nielsen M, Jensen J, Andersen J. Precancerous and cancerous breast lesions during lifetime and at autopsy. A study of 83 women. *Cancer* 1984; 54(4): 612-615.
- 963 Carson W, Sanchez-Forgach E, Stomper P, Penetrante R, Tsangaris TN, Edge SB. Lobular carcinoma in situ: observation without surgery as an appropriate therapy. *Ann Surg Oncol* 1994; 1(2): 141-146.
- 964 Price P, Sinnott HD, Gusterson B, Walsh G, A'Hern RP, McKinna JA. Duct carcinoma in situ: predictors of local recurrence and progression in patients treated by surgery alone. *Br J Cancer* 1990; 61(6): 869-872.
- 965 Carlson GW, Bostwick J, 3rd, Styblo TM, Moore B, Bried JT, Murray DR et al. Skin-sparing mastectomy. Oncologic and reconstructive considerations. *Ann Surg* 1997; 225(5): 570-578.
- 966 Slavin SA, Schnitt SJ, Duda RB, Houlihan MJ, Koufman CN, Morris DJ et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: oncologic risks and aesthetic results in patients with early-stage breast cancer. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102(1): 49-62.
- 967 Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Jensen RA, Schuyler PA. Continued local recurrence of carcinoma 15-25 years after a diagnosis of low grade ductal carcinoma in situ of the breast treated only by biopsy. *Cancer* 1995; 76(7): 1197-1200.
- 968 Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16(2): 441-452.
- 969 Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet* 2000; 355(9203): 528-533.

- 970 Whelan TJ, Lada BM, Laukkanen E, Perera FE, Shelley WE, Levine MN. Breast irradiation in women with early stage invasive breast cancer following breast conservation surgery. Provincial Breast Disease Site Group. *Cancer Prev Control* 1997; 1(3): 228-240.
- 971 Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Julien JP, Fentiman IS, Duval C et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001; 19(8): 2263-2271.
- 972 Fisher B, Costantino J, Redmond C, Fisher E, Margolese R, Dimitrov N et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 328(22): 1581-1586.
- 973 Fisher ER, Costantino J, Fisher B, Palekar AS, Redmond C, Mamounas E. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborating Investigators. *Cancer* 1995; 75(6): 1310-1319.
- 974 Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, Costantino J, Fisher B, Paik S et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer* 1999; 86(3): 429-438.
- 975 Morris AD, Morris RD, Wilson JF, White J, Steinberg S, Okunieff P et al. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am* 1997; 3(1): 6-12.
- 976 Van Zee KJ, Liberman L, Samli B, Tran KN, McCormick B, Petrek JA et al. Long term follow-up of women with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery: the effect of age. *Cancer* 1999; 86(9): 1757-1767.
- 977 Weng EY, Juillard GJ, Parker RG, Chang HR, Gornbein JA. Outcomes and factors impacting local recurrence of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 2000; 88(7): 1643-1649.
- 978 Ringberg A, Idvall I, Ferno M, Anderson H, Anagnostaki L, Boiesen P et al. Ipsilateral local recurrence in relation to therapy and morphological characteristics in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26(5): 444-451.
- 979 Cutuli B, Cohen-Solal-le Nir C, de Lafontan B, Mignotte H, Fichet V, Fay R et al. Breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ of the breast: the French Cancer Centers' experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(4): 868-879.

- 980 Stotter AT, McNeese M, Oswald MJ, Ames FC, Romsdahl MM. The role of limited surgery with irradiation in primary treatment of ductal in situ breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18(2): 283-287.
- 981 Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A, Amalric R, Recht A, Bornstein BA et al. Fifteen-year results of breast-conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 1996; 14(3): 754-763.
- 982 Schwartz GF, Solin LJ, Olivotto IA, Ernster VL, Pressman PI. The Consensus Conference on the treatment of in situ ductal carcinoma of the breast, April 22-25, 1999. *Hum Pathol* 2000; 31(2): 131-139.
- 983 Wong JS, Kaelin CM, Troyan SL, Gadd MA, Gelman R, Lester SC et al. Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2006; 24(7): 1031-1036.
- 984 Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353(9169): 1993-2000.
- 985 Cancer Care Ontario, Breast Cancer Disease Site Group. Management of ductal carcinoma in situ of the breast (Practice Guideline Report #1-10) [Online-Text]. 2003 [Zugriff am 12. Jul. 2005 [http://www.cancercare.on.ca/pdf/full1\\_10.pdf](http://www.cancercare.on.ca/pdf/full1_10.pdf)].
- 986 Silverstein MJ, Lagios MD, Martino S, Lewinsky BS, Craig PH, Beron PJ et al. Outcome after invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 1998; 16(4): 1367-1373.
- 987 Brito RA, Valero V, Buzdar AU, Booser DJ, Ames F, Strom E et al. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2001; 19(3): 628-633.
- 988 Hutcheon AW. Primary systemic chemotherapy of large and locally advanced breast cancer. In: American Society of Clinical Oncology (Ed). *Educational Book* 2004. New Orleans: American Society of Clinical Oncology; 2004. S. 63-79.
- 989 Lucas FV, Perez-Mesa C. Inflammatory carcinoma of the breast. *Cancer* 1978; 41(4): 1595-1605.

- 990 Thomas F, Arriagada R, Spielmann M, Mouriessse H, Le Chevalier T, Fontaine F et al. Pattern of failure in patients with inflammatory breast cancer treated by alternating radiotherapy and chemotherapy. *Cancer* 1995; 76(11): 2286-2290.
- 991 Thoms WW,Jr, McNeese MD, Fletcher GH, Buzdar AU, Singletary SE, Oswald MJ. Multimodal treatment for inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17(4): 739-745.
- 992 Rao VS, Garimella V, Hwang M, Drew PJ. Management of early breast cancer in the elderly. *Int J Cancer* 2007; 120(6): 1155-1160.
- 993 Witherby SM, Muss HB. Update in medical oncology for older patients: focus on breast cancer: management of early breast cancer. *Cancer J* 2005; 11(6): 506-517.
- 994 Witherby SM, Muss HB. Special issues related to breast cancer adjuvant therapy in older women. *Breast* 2005; 14(6): 600-611.
- 995 Giordano SH, Hortobagyi GN, Kau SW, Theriault RL, Bondy ML. Breast cancer treatment guidelines in older women. *J Clin Oncol* 2005; 23(4): 783-791.
- 996 Liberman L, Giess CS, Dershaw DD, Deutch BM, Petrek JA. Imaging of pregnancy-associated breast cancer. *Radiology* 1994; 191(1): 245-248.
- 997 Ahn BY, Kim HH, Moon WK, Pisano ED, Kim HS, Cha ES et al. Pregnancy- and lactation-associated breast cancer: mammographic and sonographic findings. *J Ultrasound Med* 2003; 22(5): 491-499.
- 998 Mazonakis M, Varveris H, Damilakis J, Theoharopoulos N, Gourtsoyiannis N. Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(2): 386-391.
- 999 Novotny DB, Maygarden SJ, Shermer RW, Frable WJ. Fine needle aspiration of benign and malignant breast masses associated with pregnancy. *Acta Cytol* 1991; 35(6): 676-686.
- 1000 Gupta RK. The diagnostic impact of aspiration cytodiagnosis of breast masses in association with pregnancy and lactation with an emphasis on clinical decision making. *Breast J* 1997; 3: 131-134.
- 1001 Barker P. Milk fistula: an unusual complication of breast biopsy. *J R Coll Surg Edinb* 1988; 33(2): 106.

- 1002 Schackmuth EM, Harlow CL, Norton LW. Milk fistula: a complication after core breast biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161(5): 961-962.
- 1003 Bock K, Hadji P, Ramaswamy A, Schmidt S, Duda VF. Rationale for a diagnostic chain in gestational breast tumor diagnosis. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 273(6): 337-345.
- 1004 Talele AC, Slanetz PJ, Edmister WB, Yeh ED, Kopans DB. The lactating breast: MRI findings and literature review. *Breast J* 2003; 9(3): 237-240.
- 1005 Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344(4): 276-285.
- 1006 Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 1991; 67(4): 869-872.
- 1007 Scharl A, Ahr A, Göhring UJ. Malignome in der Schwangerschaft. In: Kaufmann M., Costa S. D., Scharl A. (Ed). *Die Gynäkologie*. Heidelberg: Springer; 2002. S. 509.
- 1008 Annane K, Bellocq JP, Brettes JP, Mathelin C. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20(5): 442-444.
- 1009 Mazze RI, Kallen B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161(5): 1178-1185.
- 1010 Duncan PG, Pope WD, Cohen MM, Greer N. Fetal risk of anesthesia and surgery during pregnancy. *Anesthesiology* 1986; 64(6): 790-794.
- 1011 Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, Parisi VM, Booser DJ, Singletary SE et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999; 17(3): 855-861.
- 1012 Tummers P, De Sutter P, Dhont M. Risk of spontaneous abortion in singleton and twin pregnancies after IVF/ICSI. *Hum Reprod* 2003; 18(8): 1720-1723.
- 1013 Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 2002; 131(1): 108-110.
- 1014 Keleher A, Wendt R, 3rd, Delpassand E, Stachowiak AM, Kuerer HM. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J* 2004; 10(6): 492-495.

- 1015 Albo D, Wayne JD, Hunt KK, Rahlfs TF, Singletary SE, Ames FC et al. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2001; 182(4): 393-398.
- 1016 Crivellaro M, Senna G, Dama A, Bonadonna P, Passalacqua G. Anaphylaxis due to patent blue dye during lymphography, with negative skin prick test. *J Investg Allergol Clin Immunol* 2003; 13(1): 71-72.
- 1017 Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6(5): 328-333.
- 1018 International Commission on Radiological Protection (ICRP). Pregnancy and medical radiation. Amsterdam: Elsevier; 2000.
- 1019 Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, Lishner M. Pregnancy and radiation. *Cancer Treat Rev* 2001; 27(1): 1-7.
- 1020 Kalter H, Warkany J. Medical progress. Congenital malformations: etiologic factors and their role in prevention (first of two parts). *N Engl J Med* 1983; 308(8): 424-431.
- 1021 Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989; 16(5): 337-346.
- 1022 Ebert U, Löffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74(2): 207-220.
- 1023 Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003; 138(1): 91-99.
- 1024 Giacalone PL, Laffargue F, Benos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: A French national survey. *Cancer* 1999; 86(11): 2266-2272.
- 1025 Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis PA. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol* 2005; 23(18): 4192-4197.
- 1026 Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Nardini V, Roncella M, Conte PF et al. Chemotherapy with epirubicin and paclitaxel for breast cancer during pregnancy: case report and review of the literature. *Anticancer Res* 2003; 23(6D): 5225-5229.

- 1027 Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Burke B, Sutcliffe SB et al. Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(3): 781-787.
- 1028 Cunha GR, Taguchi O, Namikawa R, Nishizuka Y, Robboy SJ. Teratogenic effects of clomiphene, tamoxifen, and diethylstilbestrol on the developing human female genital tract. *Hum Pathol* 1987; 18(11): 1132-1143.
- 1029 Oksuzoglu B, Guler N. An infertile patient with breast cancer who delivered a healthy child under adjuvant tamoxifen therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 104(1): 79.
- 1030 Isaacs RJ, Hunter W, Clark K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy--case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2001; 80(3): 405-408.
- 1031 Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *JAMA* 1994; 271(24): 1905-1906.
- 1032 Tewari K, Bonebrake RG, Asrat T, Shanberg AM. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *Lancet* 1997; 350(9072): 183.
- 1033 Clark S. Prophylactic tamoxifen. *Lancet* 1993; 342: 168.
- 1034 Fanale MA, Uyei AR, Theriault RL, Adam K, Thompson RA. Treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab and vinorelbine during pregnancy. *Clin Breast Cancer* 2005; 6(4): 354-356.
- 1035 Watson WJ. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet Gynecol* 2005; 105(3): 642-643.
- 1036 Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, Kirkbride P, Hesketh PJ, Chinnery LW et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999; 17(9): 2971-2994.
- 1037 Rodriguez-Pinilla E, Martinez-Frias ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology* 1998; 58(1): 2-5.
- 1038 Magee LA, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(5 Suppl: Understanding): S256-S261.



- 1039 Tincello DG, Johnstone MJ. Treatment of hyperemesis gravidarum with the 5-HT3 antagonist ondansetron (Zofran). *Postgrad Med J* 1996; 72(853): 688-689.
- 1040 Sullivan CA, Johnson CA, Roach H, Martin RW, Stewart DK, Morrison JC. A pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(5): 1565-1568.
- 1041 Briggs GC, Freeman RK, Yaffee SM. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation. Lippincott: Williams & Wilkins; 1998.
- 1042 Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000; 18(20): 3558-3585.
- 1043 Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, Sakamoto G, Makita M, Tominaga T et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83(11): 1143-1149.
- 1044 Johannsson O, Loman N, Borg A, Olsson H. Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *Lancet* 1998; 352(9137): 1359-1360.
- 1045 Oduncu FS, Kimmig R, Hepp H, Emmerich B. Cancer in pregnancy: maternal-fetal conflict. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129(3): 133-146.
- 1046 Rowland J, Massie M. Breast Cancer. In: Holland J. C. (Ed). *Psycho-oncology*. New York: Oxford University Press; 1998. S. 380-401.
- 1047 American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 77(1): 67-75.
- 1048 Lamont RF, International Preterm Labour Council. Evidence-based labour ward guidelines for the diagnosis, management and treatment of spontaneous preterm labour. *J Obstet Gynaecol* 2003; 23(5): 469-478.
- 1049 Lydon-Rochelle M, Holt VL, Martin DP, Easterling TR. Association between method of delivery and maternal rehospitalization. *JAMA* 2000; 283(18): 2411-2416.

- 1050 Alexander A, Samlowski WE, Grossman D, Bruggers CS, Harris RM, Zone JJ et al. Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol* 2003; 21(11): 2179-2186.
- 1051 Dunn JS, Jr, Anderson CD, Brost BC. Breast carcinoma metastatic to the placenta. *Obstet Gynecol* 1999; 94(5 Pt 2): 846.
- 1052 Theriault RL, Stallings CB, Buzdar AU. Pregnancy and breast cancer: clinical and legal issues. *Am J Clin Oncol* 1992; 15(6): 535-539.
- 1053 Maghfoor I, Doll DC. Chemotherapy in pregnancy. In: Perry M. C. (Ed). *The chemotherapy source book*. Lippincott: Williams & Wilkins; 2001. S. 537-546.
- 1054 Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001; 2(3): 173-177.
- 1055 Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ* 2000; 320(7233): 474-478.
- 1056 Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, Kau SW, Eralp Y, Erlichman J, Valero V et al. Women age  $\leq 35$  years with primary breast carcinoma: disease features at presentation. *Cancer* 2005; 103(12): 2466-2472.
- 1057 Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen HM, Vlastos G, Schafer P, Sappino AP et al. Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001. *Eur J Cancer* 2005; 41(10): 1446-1452.
- 1058 Aebi S. Special issues related to the adjuvant therapy in very young women. *Breast* 2005; 14(6): 594-599.
- 1059 de Bock GH, van der Hage JA, Putter H, Bonnema J, Bartelink H, van de Velde CJ. Isolated loco-regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies. *Eur J Cancer* 2006; 42(3): 351-356.
- 1060 Hind D, Wyld L, Beverley CB, Reed MW. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1)(1): CD004272.
- 1061 Fentiman IS, Christiaens MR, Paridaens R, Van Geel A, Rutgers E, Berner J et al. Treatment of operable breast cancer in the elderly: a randomised clinical trial EORTC

- 10851 comparing tamoxifen alone with modified radical mastectomy. *Eur J Cancer* 2003; 39(3): 309-316.
- 1062 Fentiman IS, van Zijl J, Karydas I, Chaudary MA, Margreiter R, Legrand C et al. Treatment of operable breast cancer in the elderly: a randomised clinical trial EORTC 10850 comparing modified radical mastectomy with tumorectomy plus tamoxifen. *Eur J Cancer* 2003; 39(3): 300-308.
- 1063 de Haes JC, Curran D, Aaronson NK, Fentiman IS. Quality of life in breast cancer patients aged over 70 years, participating in the EORTC 10850 randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 2003; 39(7): 945-951.
- 1064 Brunello A, Basso U, Pogliani C, Jirillo A, Ghiotto C, Koussis H et al. Adjuvant chemotherapy for elderly patients ( $\geq 70$  years) with early high-risk breast cancer: a retrospective analysis of 260 patients. *Ann Oncol* 2005; 16(8): 1276-1282.
- 1065 Hurria A, Brogan K, Panageas KS, Pearce C, Norton L, Jakubowski A et al. Patterns of toxicity in older patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 92(2): 151-156.
- 1066 De Maio E, Gravina A, Pacilio C, Amabile G, Labonia V, Landi G et al. Compliance and toxicity of adjuvant CMF in elderly breast cancer patients: a single-center experience. *BMC Cancer* 2005; 5: 30.
- 1067 Muss HB, Woolf S, Berry D, Cirrincione C, Weiss RB, Budman D et al. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA* 2005; 293(9): 1073-1081.
- 1068 Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schafer P et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol* 2003; 21(19): 3580-3587.
- 1069 Holmberg SB, Crivellari D, Zahrieh D, Forbes JF, Rey P, Dent DM et al. A randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients (  $\geq 60$  years) with breast cancer: First results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. [Abstract 505]. *J Clin Oncol* 2004; 22: 505.
- 1070 Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirrincione C, McCormick B, Shank B et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(10): 971-977.

- 1071 Ortholan C, Hannoun-Levi JM, Ferrero JM, Largillier R, Courdi A. Long-term results of adjuvant hypofractionated radiotherapy for breast cancer in elderly patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(1): 154-162.
- 1072 Hannoun-Levi JM, Courdi A, Marsiglia H, Namer M, Gerard JP. Breast cancer in elderly women: is partial breast irradiation a good alternative? *Breast Cancer Res Treat* 2003; 81(3): 243-251.
- 1073 Kunkler I, Jack W, Prescott R, Williams L, King C. Postoperative breast irradiation: new trials needed in older patients. *J Clin Oncol* 2003; 21(9): 1893; author reply 1893-4.
- 1074 Pilnik NG, Lazaris CR, Mareca OG, Breier S, Nasetta MM, Ibero MA et al. Tolerance to chemotherapy and /or radiotherapy (Ch/Rxt) in older breast cancer patients. [Abstract 8281]. *J Clin Oncol* 2004; 22
- 1075 American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion. Tamoxifen and endometrial cancer. Number 169, February 1996. Committee on Gynecologic Practice. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 53(2): 197-199.
- 1076 Balu-Maestro C, Bruneton JN, Geoffray A, Chauvel C, Rogopoulos A, Bittman O. Ultrasonographic posttreatment follow-up of breast cancer patients. *J Ultrasound Med* 1991; 10(1): 1-7.
- 1077 Cohen I, Beyth Y, Tepper R. The role of ultrasound in the detection of endometrial pathologies in asymptomatic postmenopausal breast cancer patients with tamoxifen treatment. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53(7): 429-438.
- 1078 Davies JE, French MA, Allen T. Follow-up for a fearful patient. *Adv Nurse Pract* 2001; 9(2): 22.
- 1079 Davis C, Williams P, Redman S. Early discharge following breast surgery: assessing care, support, and informational needs of women with early breast cancer in Australia. *Aust N Z J Surg* 2000; 70(8): 569-572.
- 1080 de Bock GH, Bonnema J, van der Hage J, Kievit J, van de Velde CJ. Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *J Clin Oncol* 2004; 22(19): 4010-4018.
- 1081 De La Lande B, Hacene K, Floiras JL, Alatrakchi N, Pichon MF. Prognostic value of CA 15.3 kinetics for metastatic breast cancer. *Int J Biol Markers* 2002; 17(4): 231-238.

- 1082 Dorum A, Heimdal K, Lovslett K, Kristensen G, Hansen LJ, Sandvei R et al. Prospectively detected cancer in familial breast/ovarian cancer screening. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78(10): 906-911.
- 1083 Drew PJ, Kerin MJ, Turnbull LW, Imrie M, Carleton PJ, Fox JN et al. Routine screening for local recurrence following breast-conserving therapy for cancer with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Ann Surg Oncol* 1998; 5(3): 265-270.
- 1084 Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Follow-up after treatment for breast cancer. *CMAJ* 1998; 158(Suppl 3): S65-S70.
- 1085 Drolet M, Maunsell E, Brisson J, Brisson C, Masse B, Deschenes L. Not working 3 years after breast cancer: predictors in a population-based study. *J Clin Oncol* 2005; 23(33): 8305-8312.
- 1086 Giorda G, Crivellari D, Veronesi A, Perin T, Campagnutta E, Carbone A et al. Comparison of ultrasonography, hysteroscopy, and biopsy in the diagnosis of endometrial lesions in postmenopausal tamoxifen-treated patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81(10): 975-980.
- 1087 Kramer S, Schulz-Wendtland R, Hagedorn K, Bautz W, Lang N. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of local recurrences in breast cancer. *Anticancer Res* 1998; 18(3C): 2159-2161.
- 1088 Kroenke CH, Fung TT, Hu FB, Holmes MD. Dietary patterns and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2005; 23(36): 9295-9303.
- 1089 Lansac J, Diouf A. Surveillance of a woman treated for breast cancer. *Rev Prat* 1998; 48(1): 71-76.
- 1090 Lindop E, Cannon S. Evaluating the self-assessed support needs of women with breast cancer. *J Adv Nurs* 2001; 34(6): 760-771.
- 1091 Maunsell E, Brisson J, Deschenes L. Social support and survival among women with breast cancer. *Cancer* 1995; 76(4): 631-637.
- 1092 Mundinger A, Martini C, Madjar H, Laubenberger J, Gufler H, Langer M. Ultrasound and mammography follow-up of findings after breast saving operation and adjuvant irradiation. *Ultraschall Med* 1996; 17(1): 7-13.

- 1093 Neises M, Soedradjat F, Strittmatter HJ, Wischnik A, Melchert F. Quality of life of over 60-year-old patients with breast and uterine carcinoma, 5 years after primary operation. *Z Gerontol Geriatr* 1996; 29(2): 136-142.
- 1094 Ohlinger R, Günther K, Schwesinger G, Köhler G, Schimming A, Frese H. Sensitivität und Spezifität von Palpation, Mammographie und Sonographie in der Rezidivdiagnostik nach BEO und Radiatio. *Senologie* 2005; (2)
- 1095 Palli D, Russo A, Saieva C, Ciatto S, Rosselli Del Turco M, Distante V et al. Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up. *JAMA* 1999; 281(17): 1586.
- 1096 Patt DA, Goodwin JS, Kuo YF, Freeman JL, Zhang DD, Buchholz TA et al. Cardiac morbidity of adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(30): 7475-7482.
- 1097 Scheier MF, Helgeson VS, Schulz R, Colvin S, Berga S, Bridges MW et al. Interventions to enhance physical and psychological functioning among younger women who are ending nonhormonal adjuvant treatment for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(19): 4298-4311.
- 1098 Schertel L, Krieg V, Venhues P. Costs for after care in breast carcinoma. *Röntgenpraxis* 1997; 50(9): 276-282.
- 1099 Schmid L, Delbruck H, Bartsch H, Kruck P. Structural quality of oncologic rehabilitation. Viewpoint of the Professional Committee of Rehabilitation, After-care and Social Medicine of the German Cancer Society. *Rehabilitation (Stuttg)* 2000; 39(6): 350-354.
- 1100 Schwartz D, Billingsley K, Wallner K. Follow-up care for cancer: making the benefits equal the cost. *Oncology (Williston Park)* 2000; 14(10): 1493-1505.
- 1101 Tomin R, Donegan WL. Screening for recurrent breast cancer--its effectiveness and prognostic value. *J Clin Oncol* 1987; 5(1): 62-67.
- 1102 Voogd AC, Ververs JM, Vingerhoets AJ, Roumen RM, Coebergh JW, Crommelin MA. Lymphoedema and reduced shoulder function as indicators of quality of life after axillary lymph node dissection for invasive breast cancer. *Br J Surg* 2003; 90(1): 76-81.
- 1103 Samant RS, Olivotto IA, Jackson JS, Mates D. Diagnosis of metachronous contralateral breast cancer. *Breast J* 2001; 7(6): 405-410.

- 1104 Mellink WA, Holland R, Hendriks JH, Peeters PH, Rutgers EJ, van Daal WA. The contribution of routine follow-up mammography to an early detection of asynchronous contralateral breast cancer. *Cancer* 1991; 67(7): 1844-1848.
- 1105 Kollias J, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Prognostic significance of synchronous and metachronous bilateral breast cancer. *World J Surg* 2001; 25(9): 1117-1124.
- 1106 Rutgers EJ, van Slooten EA, Kluck HM. Follow-up after treatment of primary breast cancer. *Br J Surg* 1989; 76(2): 187-190.
- 1107 Kurtz JM, Spitalier JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J et al. The prognostic significance of late local recurrence after breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18(1): 87-93.
- 1108 The GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 1994; 271(20): 1587-1592.
- 1109 Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA* 1994; 271(20): 1593-1597.
- 1110 Donnelly J, Mack P, Donaldson LA. Follow-up of breast cancer: time for a new approach? *Int J Clin Pract* 2001; 55(7): 431-433.
- 1111 Gulliford T, Opomu M, Wilson E, Hanham I, Epstein R. Popularity of less frequent follow up for breast cancer in randomised study: initial findings from the hotline study. *BMJ* 1997; 314(7075): 174-177.
- 1112 Brown L, Payne S, Royle G. Patient initiated follow up of breast cancer. *Psychooncology* 2002; 11(4): 346-355.
- 1113 Loprinzi CL. It is now the age to define the appropriate follow-up of primary breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1994; 12(5): 881-883.
- 1114 Dewar J. Follow up in breast cancer. *BMJ* 1995; 310(6981): 685-686.
- 1115 Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG, 3rd et al. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 17(3): 1080-1082.

- 1116 Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(7): 527-537.
- 1117 Rutqvist LE, Johansson H, Signomklao T, Johansson U, Fornander T, Wilking N. Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. Stockholm Breast Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(9): 645-651.
- 1118 Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(18): 1371-1388.
- 1119 Hassell PR, Olivetto IA, Mueller HA, Kingston GW, Basco VE. Early breast cancer: detection of recurrence after conservative surgery and radiation therapy. *Radiology* 1990; 176(3): 731-735.
- 1120 Stomper PC, Recht A, Berenberg AL, Jochelson MS, Harris JR. Mammographic detection of recurrent cancer in the irradiated breast. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 148(1): 39-43.
- 1121 Grunfeld E, Noorani H, McGahan L, Paszat L, Coyle D, van Walraven C et al. Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: a systematic review. *Breast* 2002; 11(3): 228-235.
- 1122 Geller BM, Kerlikowske K, Carney PA, Abraham LA, Yankaskas BC, Taplin SH et al. Mammography surveillance following breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 81(2): 107-115.
- 1123 Johnson RC, Banerjee D, Webster DJ. Mastectomy follow-up by biennial mammograms: is it worthwhile? *Breast* 2000; 9(2): 93-95.
- 1124 Jubelirer SJ. Surveillance testing in patients with early stage breast cancer: a review. *W V Med J* 1998; 94(1): 14-17.
- 1125 EBM Reviews. Intensive diagnostic follow-up did not improve survival in breast cancer. *ACP J Club* 1994; 121: 77.
- 1126 Belli P, Costantini M, Romani M, Marano P, Pastore G. Magnetic resonance imaging in breast cancer recurrence. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 73(3): 223-235.



- 1127 Flobbe K, van der Linden ES, Kessels AG, van Engelshoven JM. Diagnostic value of radiological breast imaging in a non-screening population. *Int J Cancer* 2001; 92(4): 616-618.
- 1128 Grunfeld E, Dhesy-Thind S, Levine M, Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: follow-up after treatment for breast cancer (summary of the 2005 update). *CMAJ* 2005; 172(10): 1319-1320.
- 1129 Temple LK, Wang EE, McLeod RS. Preventive health care, 1999 update: 3. Follow-up after breast cancer. Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 1999; 161(8): 1001-1008.
- 1130 Gifford D, Schmidt L. Breast cancer diagnosis and treatment. In: Asch S. M., Kerr E. A., Hamilton E. G., Reifel J. L., McGlynn E. A. (Ed). RAND monograph report. Quality of care for oncologic conditions and HIV: a review of the literature and quality indicators. Santa Monica: RAND; 2005.
- 1131 Foster RS,Jr, Costanza MC. Breast self-examination practices and breast cancer survival. *Cancer* 1984; 53(4): 999-1005.
- 1132 Rojas MP, Telaro E, Russo A, Moschetti I, Coe L, Fossati R et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer [Online-Text]. 2004 [Zugriff am 06. Aug. 2007]. Gelesen unter:  
<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD001768/frame.html>.
- 1133 Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA* 1994; 271(20): 1593-1597.
- 1134 Boccardo F, Bruzzi P, Cionini L, Confalonieri C, Fossati R, Gion M et al. Appropriateness of the use of clinical and radiologic examinations and laboratory tests in the follow-up of surgically-treated breast cancer patients. Results of the Working Group on the Clinical Aspects of Follow-up. *Ann Oncol* 1995; 6(Suppl 2): 57-59.
- 1135 American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996. *J Clin Oncol* 1996; 14(10): 2843-2877.

- 1136 Wagman LD, Sanders RD, Terz JJ, Beatty JD, Kokal WA, Riihimaki DU. The value of symptom directed evaluation in the surveillance for recurrence of carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172(3): 191-196.
- 1137 D'Alessandro R, Roselli M, Ferroni P, Mariotti S, Spila A, Aloe S et al. Serum tissue polypeptide specific antigen (TPS): a complementary tumor marker to CA 15-3 in the management of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 68(1): 9-19.
- 1138 Guadagni F, Ferroni P, Carlini S, Mariotti S, Spila A, Aloe S et al. A re-evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA) as a serum marker for breast cancer: a prospective longitudinal study. *Clin Cancer Res* 2001; 7(8): 2357-2362.
- 1139 Kokko R, Holli K, Hakama M. Ca 15-3 in the follow-up of localised breast cancer: a prospective study. *Eur J Cancer* 2002; 38(9): 1189-1193.
- 1140 Nicolini A, Tartarelli G, Carpi A, Metelli MR, Ferrari P, Anselmi L et al. Intensive post-operative follow-up of breast cancer patients with tumour markers: CEA, TPA or CA15.3 vs MCA and MCA-CA15.3 vs CEA-TPA-CA15.3 panel in the early detection of distant metastases. *BMC Cancer* 2006; 6: 269.
- 1141 Valenzuela P, Mateos S, Tello E, Lopez-Bueno MJ, Garrido N, Gaspar MJ. The contribution of the CEA marker to CA 15.3 in the follow-up of breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24(1): 60-62.
- 1142 Dignam JJ, Wieand K, Johnson KA, Fisher B, Xu L, Mamounas EP. Obesity, tamoxifen use, and outcomes in women with estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(19): 1467-1476.
- 1143 Demark-Wahnefried W, Peterson BL, Winer EP, Marks L, Aziz N, Marcom PK et al. Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19(9): 2381-2389.
- 1144 Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, McCready D, Koo J, Sidlofsky S et al. Adjuvant treatment and onset of menopause predict weight gain after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999; 17(1): 120-129.
- 1145 Rock CL, Flatt SW, Newman V, Caan BJ, Haan MN, Stefanick ML et al. Factors associated with weight gain in women after diagnosis of breast cancer. Women's Healthy Eating and Living Study Group. *J Am Diet Assoc* 1999; 99(10): 1212-1221.

- 1146 Maunsell E, Drolet M, Brisson J, Robert J, Deschenes L. Dietary change after breast cancer: extent, predictors, and relation with psychological distress. *J Clin Oncol* 2002; 20(4): 1017-1025.
- 1147 Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol* 2002; 20(4): 1128-1143.
- 1148 Goodwin PJ, Esplen MJ, Wincour J, Butler K, Pritchard K. Development of a weight management program in women with newly diagnosed locoregional breast cancer. In: Bitzer J. and Stamber M. (Ed). *Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology*. Bologna: Monduzzi Editore; 1995. S. 491-496.
- 1149 Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, Nixon DW, Shapiro A, Hoy MK et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(24): 1767-1776.
- 1150 Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson WL, van den Brandt PA et al. Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 2001; 285(6): 769-776.
- 1151 van Gils CH, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, Lahmann PH, Clavel-Chapelon F et al. Consumption of vegetables and fruits and risk of breast cancer. *JAMA* 2005; 293(2): 183-193.
- 1152 Hanf V, Gonder U. Nutrition and primary prevention of breast cancer: foods, nutrients and breast cancer risk. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 123(2): 139-149.
- 1153 National Institutes of Health. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. *Obes Res* 1998; 6(Suppl 2): 51S-209S.
- 1154 Chlebowski RT, Rose D, Buzzard IM, Blackburn GL, Insull W, Jr, Grosvenor M et al. Adjuvant dietary fat intake reduction in postmenopausal breast cancer patient management. The Women's Intervention Nutrition Study (WINS). *Breast Cancer Res Treat* 1992; 20(2): 73-84.
- 1155 Pierce JP, Faerber S, Wright FA, Rock CL, Newman V, Flatt SW et al. A randomized trial of the effect of a plant-based dietary pattern on additional breast cancer events and survival: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) Study. *Control Clin Trials* 2002; 23(6): 728-756.

- 1156 Ritenbaugh C, Patterson RE, Chlebowski RT, Caan B, Fels-Tinker L, Howard B et al. The Women's Health Initiative Dietary Modification trial: overview and baseline characteristics of participants. *Ann Epidemiol* 2003; 13(9 Suppl): S87-S97.
- 1157 Holmberg L, Anderson H, HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363(9407): 453-455.
- 1158 von Schoultz E, Wilking N, Rutqvist LE, Theve T, von Schoultz B. Estrogen therapy. Is breast cancer a contraindication to hormonal substitution therapy? *Lakartidningen* 1994; 91(13): 1302-1306.
- 1159 Batur P, Blixen CE, Moore HC, Thacker HL, Xu M. Menopausal hormone therapy (HT) in patients with breast cancer. *Maturitas* 2006; 53(2): 123-132.
- 1160 Kroiss R, Fentiman IS, Helmond FA, Rymer J, Foidart JM, Bundred N et al. The effect of tibolone in postmenopausal women receiving tamoxifen after surgery for breast cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG* 2005; 112(2): 228-233.
- 1161 Duffy C, Cyr M. Phytoestrogens: potential benefits and implications for breast cancer survivors. *J Womens Health (Larchmt)* 2003; 12(7): 617-631.
- 1162 Liu B, Edgerton S, Yang X, Kim A, Ordonez-Ercan D, Mason T et al. Low-dose dietary phytoestrogen abrogates tamoxifen-associated mammary tumor prevention. *Cancer Res* 2005; 65(3): 879-886.
- 1163 Uebelhack R, Blohmer JU, Graubaum HJ, Busch R, Gruenwald J, Wernecke KD. Black cohosh and St. John's wort for climacteric complaints: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2006; 107(2 Pt 1): 247-255.
- 1164 Pockaj BA, Gallagher JG, Loprinzi CL, Stella PJ, Barton DL, Sloan JA et al. Phase III double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of black cohosh in the management of hot flashes: NCCTG Trial N01CC1. *J Clin Oncol* 2006; 24(18): 2836-2841.
- 1165 Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, Zibecchi L, Kahn B, Belin TR. Managing menopausal symptoms in breast cancer survivors: results of a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(13): 1054-1064.

- 1166 Chlebowski RT, Kim JA, Col NF. Estrogen deficiency symptom management in breast cancer survivors in the changing context of menopausal hormone therapy. *Semin Oncol* 2003; 30(6): 776-788.
- 1167 Stearns V, Johnson MD, Rae JM, Morocho A, Novielli A, Bhargava P et al. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(23): 1758-1764.
- 1168 Vincent A, Barton DL, Mandrekar JN, Cha SS, Zais T, Wahner-Roedler DL et al. Acupuncture for hot flashes: a randomized, sham-controlled clinical study. *Menopause* 2007; 14(1): 45-52.
- 1169 Loprinzi CL, Levitt R, Barton D, Sloan JA, Dakhil SR, Nikcevich DA et al. Phase III comparison of depomedroxyprogesterone acetate to venlafaxine for managing hot flashes: North Central Cancer Treatment Group Trial N99C7. *J Clin Oncol* 2006; 24(9): 1409-1414.
- 1170 Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, Sloan JA, Veeder MH, Egnor JR et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998; 16(2): 495-500.
- 1171 Backman T, Rauramo I, Jaakkola K, Inki P, Vaahtera K, Launonen A et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106(4): 813-817.
- 1172 Strom BL, Berlin JA, Weber AL, Norman SA, Bernstein L, Burkman RT et al. Absence of an effect of injectable and implantable progestin-only contraceptives on subsequent risk of breast cancer. *Contraception* 2004; 69(5): 353-360.
- 1173 Lee IM, Cook NR, Rexrode KM, Buring JE. Lifetime physical activity and risk of breast cancer. *Br J Cancer* 2001; 85(7): 962-965.
- 1174 Moradi T, Adami HO, Ekblom A, Wedren S, Terry P, Floderus B et al. Physical activity and risk for breast cancer a prospective cohort study among Swedish twins. *Int J Cancer* 2002; 100(1): 76-81.
- 1175 Rintala P, Pukkala E, Laara E, Vihko V. Physical activity and breast cancer risk among female physical education and language teachers: a 34-year follow-up. *Int J Cancer* 2003; 107(2): 268-270.

- 1176 Colditz GA, Feskanich D, Chen WY, Hunter DJ, Willett WC. Physical activity and risk of breast cancer in premenopausal women. *Br J Cancer* 2003; 89(5): 847-851.
- 1177 Phillips KA, Bernhard J. Adjuvant breast cancer treatment and cognitive function: current knowledge and research directions. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(3): 190-197.
- 1178 Schagen SB, van Dam FS, Muller MJ, Boogerd W, Lindeboom J, Bruning PF. Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer* 1999; 85(3): 640-650.
- 1179 van Dam FS, Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W, vd Wall E, Droogleever Fortuyn ME et al. Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: high-dose versus standard-dose chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(3): 210-218.
- 1180 Brezden CB, Phillips KA, Abdoell M, Bunston T, Tannock IF. Cognitive function in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18(14): 2695-2701.
- 1181 Ahles TA, Saykin AJ, Furstenberg CT, Cole B, Mott LA, Skalla K et al. Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20(2): 485-493.
- 1182 Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W, Rosenbrand RM, van Rhijn D, Rodenhuis S et al. Late effects of adjuvant chemotherapy on cognitive function: a follow-up study in breast cancer patients. *Ann Oncol* 2002; 13(9): 1387-1397.
- 1183 Tchen N, Juffs HG, Downie FP, Yi QL, Hu H, Chemerynsky I et al. Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(22): 4175-4183.
- 1184 Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2000; 18(4): 743-753.
- 1185 Broeckel JA, Jacobsen PB, Horton J, Balducci L, Lyman GH. Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16(5): 1689-1696.
- 1186 Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G, Fatigue Coalition. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol* 2001; 19(14): 3385-3391.

- 1187 Servaes P, Verhagen S, Bleijenberg G. Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: a cross-sectional study. *Ann Oncol* 2002; 13(4): 589-598.
- 1188 Okuyama T, Akechi T, Kugaya A, Okamura H, Imoto S, Nakano T et al. Factors correlated with fatigue in disease-free breast cancer patients: application of the Cancer Fatigue Scale. *Support Care Cancer* 2000; 8(3): 215-222.
- 1189 Woo B, Dibble SL, Piper BF, Keating SB, Weiss MC. Differences in fatigue by treatment methods in women with breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 1998; 25(5): 915-920.
- 1190 Meyerowitz BE, Desmond KA, Rowland JH, Wyatt GE, Ganz PA. Sexuality following breast cancer. *J Sex Marital Ther* 1999; 25(3): 237-250.
- 1191 Berglund G, Nystedt M, Bolund C, Sjoden PO, Rutquist LE. Effect of endocrine treatment on sexuality in premenopausal breast cancer patients: a prospective randomized study. *J Clin Oncol* 2001; 19(11): 2788-2796.
- 1192 Mourits MJ, Bockermann I, de Vries EG, van der Zee AG, ten Hoor KA, van der Graaf WT et al. Tamoxifen effects on subjective and psychosexual well-being, in a randomised breast cancer study comparing high-dose and standard-dose chemotherapy. *Br J Cancer* 2002; 86(10): 1546-1550.
- 1193 Hordern A. Intimacy and sexuality for the woman with breast cancer. *Cancer Nurs* 2000; 23(3): 230-236.
- 1194 Joly F, Espie M, Marty M, Heron JF, Henry-Amar M. Long-term quality of life in premenopausal women with node-negative localized breast cancer treated with or without adjuvant chemotherapy. *Br.J.Cancer* 2000; 83(5): 577-582.
- 1195 Ganz PA, Rowland JH, Desmond K, Meyerowitz BE, Wyatt GE. Life after breast cancer: understanding women's health-related quality of life and sexual functioning. *J.Clin.Oncol.* 1998; 16(2): 501-514.
- 1196 Mortimer JE, Boucher L, Baty J, Knapp DL, Ryan E, Rowland JH. Effect of tamoxifen on sexual functioning in patients with breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 1999; 17(5): 1488-1492.
- 1197 Ganz PA, Desmond KA, Belin TR, Meyerowitz BE, Rowland JH. Predictors of sexual health in women after a breast cancer diagnosis. *J.Clin.Oncol.* 1999; 17(8): 2371-2380.

- 1198 Wapnir IL, Cody RP, Greco RS. Subtle differences in quality of life after breast cancer surgery. *Ann.Surg.Oncol.* 1999; 6(4): 359-366.
- 1199 Rowland JH, Desmond KA, Meyerowitz BE, Belin TR, Wyatt GE, Ganz PA. Role of breast reconstructive surgery in physical and emotional outcomes among breast cancer survivors. *J.Natl.Cancer Inst.* 2000; 92(17): 1422-1429.
- 1200 Dorval M, Maunsell E, Deschenes L, Brisson J. Type of mastectomy and quality of life for long term breast carcinoma survivors. *Cancer* 1998; 83(10): 2130-2138.
- 1201 Moyer A. Psychosocial outcomes of breast-conserving surgery versus mastectomy: a meta-analytic review. *Health Psychol.* 1997; 16(3): 284-298.
- 1202 Headley JA, Theriault RL, LeBlanc AD, Vassilopoulou-Sellin R, Hortobagyi GN. Pilot study of bone mineral density in breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy. *Cancer Invest* 1998; 16(1): 6-11.
- 1203 Twiss JJ, Waltman N, Ott CD, Gross GJ, Lindsey AM, Moore TE. Bone mineral density in postmenopausal breast cancer survivors. *J Am Acad Nurse Pract* 2001; 13(6): 276-284.
- 1204 Kanis JA, McCloskey EV, Powles T, Paterson AH, Ashley S, Spector T. A high incidence of vertebral fracture in women with breast cancer. *Br J Cancer* 1999; 79(7-8): 1179-1181.
- 1205 The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of post menopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131-2139.
- 1206 Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, Ingle JN, Martino S, Findlay BP. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women completing 5 years (yrs) of adjuvant tamoxifen: NCIC CTG MA. 17b [abstract]. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88(1): S36.
- 1207 Cooper DR, Butterfield J. Pregnancy subsequent to mastectomy for cancer of the breast. *Ann Surg* 1970; 171(3): 429-433.
- 1208 Ribeiro G, Jones DA, Jones M. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Br J Surg* 1986; 73(8): 607-609.
- 1209 Ariel IM, Kempner R. The prognosis of patients who become pregnant after mastectomy for breast cancer. *Int Surg* 1989; 74(3): 185-187.



- 1210 Lethaby AE, O'Neill MA, Mason BH, Holdaway IM, Harvey VJ. Overall survival from breast cancer in women pregnant or lactating at or after diagnosis. Auckland Breast Cancer Study Group. *Int J Cancer* 1996; 67(6): 751-755.
- 1211 Malamos NA, Stathopoulos GP, Keramopoulos A, Papadiamantis J, Vassilaros S. Pregnancy and offspring after the appearance of breast cancer. *Oncology* 1996; 53(6): 471-475.
- 1212 Nugent P, O'Connell TX. Breast cancer and pregnancy. *Arch Surg* 1985; 120(11): 1221-1224.
- 1213 Kroman N, Jensen MB, Melbye M, Wohlfahrt J, Mouridsen HAT. Should women be advised against pregnancy after breast-cancer treatment? *Lancet* 1997; 350(9074): 319-322.
- 1214 Sankila R, Heinavaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: „healthy mother effect“. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(3): 818-823.
- 1215 Sutton R, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Pregnancy and offspring after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer* 1990; 65(4): 847-850.
- 1216 Velentgas P, Daling JR, Malone KE, Weiss NS, Williams MA, Self SG et al. Pregnancy after breast carcinoma: outcomes and influence on mortality. *Cancer* 1999; 85(11): 2424-2432.
- 1217 von Schoultz E, Johansson H, Wilking N, Rutqvist LE. Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis. *J Clin Oncol* 1995; 13(2): 430-434.
- 1218 Mignot L, Morvan F, Sarrazin D. Breast cancer and subsequent pregnancy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1986; 5: 57.
- 1219 Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Marini G, Lindtner J et al. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(6): 1671-1675.
- 1220 Upponi SS, Ahmad F, Whitaker IS, Purushotham AD. Pregnancy after breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39(6): 736-741.
- 1221 Mueller BA, Simon MS, Deapen D, Kamineni A, Malone KE, Daling JR. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer* 2003; 98(6): 1131-1140.

- 1222 Watson CP, Evans RJ, Watt VR. The post-mastectomy pain syndrome and the effect of topical capsaicin. *Pain* 1989; 38(2): 177-186.
- 1223 Hansson PT. *Neuropathic Pain: pathophysiology and treatment. Progress in Pain Research and Management.* Seattle: IASP Press; 2001.
- 1224 Max MB. Antidepressants as analgesics. In: Fields L. (Ed). *Progress in Pain Research and Therapy.* Seattle: IASP Press; 1994.
- 1225 McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68(2-3): 217-227.
- 1226 Semenchuk MR, Sherman S, Davis B. Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2001; 57(9): 1583-1588.
- 1227 Kalso E, Tasmuth T, Neuvonen PJ. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain* 1996; 64(2): 293-302.
- 1228 Tasmuth T, Hartel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain* 2002; 6(1): 17-24.
- 1229 Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2003; 60(8): 1284-1289.
- 1230 Sumpton JE, Moulin DE. Treatment of neuropathic pain with venlafaxine. *Ann Pharmacother* 2001; 35(5): 557-559.
- 1231 Sindrup SH, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. In: Hansson P. T. (Ed). *Neuropathic Pain: pathophysiology and treatment. Progress in Pain Research and Management.* Seattle: IASP Press; 2001. S. 169-183.
- 1232 Attal N. Neuropathic pain: mechanisms and treatment. *Clin J Pain* 2000; 16: 118-130.
- 1233 Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J. Comparison of neuropathic and non-neuropathic pain and development of a new diagnostic questionnaire (DN4). Madrid: NeuPSIG; 2004.
- 1234 Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain* 2004; 108(3): 248-257.

- 1235 Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. *Neurology* 1997; 48(2): 332-338.
- 1236 Wascher R. Post Breast Therapy Pain Syndrome: A Surgeon's Perspective [Online-Text]. 2007 [Zugriff am 5. Nov. 2007]. Gelesen unter: <http://www.cancersupportivecare.com/surgerypain.html>.
- 1237 Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280(21): 1837-1842.
- 1238 Swerdlow M, Cundill JG. Anticonvulsant drugs used in the treatment of lancinating pain. A comparison. *Anaesthesia* 1981; 36(12): 1129-1132.
- 1239 Bonnaud A, Chabrol H, Doron J, Lakdja F, Swendsen JD. Réactions anxio-dépressives face au syndrome douloureux post-mastectomie. *Bull Psychol* 2002; 55: 373-379.
- 1240 Maunsell E, Brisson J, Deschenes L. Psychological distress after initial treatment of breast cancer. Assessment of potential risk factors. *Cancer* 1992; 70(1): 120-125.
- 1241 Tobin MB, Lacey HJ, Meyer L, Mortimer PS. The psychological morbidity of breast cancer-related arm swelling. Psychological morbidity of lymphoedema. *Cancer* 1993; 72(11): 3248-3252.
- 1242 Baron RH, Fey JV, Borgen PI, Van Zee KJ. Eighteen sensations after breast cancer surgery: a two-year comparison of sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection. *Oncol Nurs Forum* 2004; 31(4): 691-698.
- 1243 Lakdja F, Dixmerias F, Bussieres E, Fonrouge JM, Lobera A. Preventive analgesic effect of intraoperative administration of ibuprofen-arginine on postmastectomy pain syndrome. *Bull Cancer* 1997; 84(3): 259-263.
- 1244 Dersh J, Polatin PB, Gatchel RJ. Chronic pain and psychopathology: research findings and theoretical considerations. *Psychosom Med* 2002; 64(5): 773-786.
- 1245 McBeth J, Macfarlane GJ, Silman AJ. Does chronic pain predict future psychological distress? *Pain* 2002; 96(3): 239-245.
- 1246 Fishbain DA, Cutler R, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Chronic pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review. *Clin J Pain* 1997; 13(2): 116-137.

- 1247 Attal N, Brasseur L, Parker F, Chauvin M, Bouhassira D. Effects of gabapentin on the different components of peripheral and central neuropathic pain syndromes: a pilot study. *Eur Neurol* 1998; 40(4): 191-200.
- 1248 Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27(5): 481-486.
- 1249 Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999; 159(16): 1931-1937.
- 1250 Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109(1-2): 26-35.
- 1251 Estanislao L, Carter K, McArthur J, Olney R, Simpson D, Lidoderm-HIV Neuropathy Group. A randomized controlled trial of 5% lidocaine gel for HIV-associated distal symmetric polyneuropathy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37(5): 1584-1586.
- 1252 Argoff CE, Galer BS, Jensen MP, Oleka N, Gammaitoni AR. Effectiveness of the lidocaine patch 5% on pain qualities in three chronic pain states: assessment with the Neuropathic Pain Scale. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(Suppl 2): S21-S28.
- 1253 Meier T, Faust M, Huppe M, Schmucker P. Reduction of chronic pain for non-postherpetic peripheral neuropathies after topical treatment with a lidocaine patch. *Schmerz* 2004; 18(3): 172-178.
- 1254 Brietbart W, Passik SD. Psychosocial and psychiatric intervention in pain control. *Oxford textbook of palliative medicine*. New York: Oxford University Press; 1993.
- 1255 Portenoy RK, Foley KM. Management of cancer pain. *Handbook of psychooncology*. New York: Oxford University Press; 1989.
- 1256 Vachon ML, Kristjanson L, Higginson I. Psychosocial issues in palliative care: the patient, the family, and the process and outcome of care. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10(2): 142-150.
- 1257 Gottrup H, Andersen J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. Psychophysical examination in patients with post-mastectomy pain. *Pain* 2000; 87(3): 275-284.

- 1258 Bunce IH, Mirolo BR, Hennessy JM, Ward LC, Jones LC. Post-mastectomy lymphoedema treatment and measurement. *Med J Aust* 1994; 161(2): 125-128.
- 1259 Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, Geyer CE, Jr, Jeong JH, Tan-Chiu E et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol* 2006; 24(13): 2028-2037.
- 1260 de Boer R, Hillen HF, Roumen RM, Rutten HJ, van der Sangen MJ, Voogd AC. Detection, treatment and outcome of axillary recurrence after axillary clearance for invasive breast cancer. *Br J Surg* 2001; 88(1): 118-122.
- 1261 Newman LA, Hunt KK, Buchholz T, Kuerer HM, Vlastos G, Mirza N et al. Presentation, management and outcome of axillary recurrence from breast cancer. *Am J Surg* 2000; 180(4): 252-256.
- 1262 Huang E, Buchholz TA, Meric F, Krishnamurthy S, Mirza NQ, Ames FC et al. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences. *Cancer* 2002; 95(10): 2059-2067.
- 1263 Grahek D, Montravers F, Kerrou K, Aide N, Lotz JP, Talbot JN. 18F]FDG in recurrent breast cancer: diagnostic performances, clinical impact and relevance of induced changes in management. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(2): 179-188.
- 1264 Isasi CR, Moadel RM, Blaufox MD. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90(2): 105-112.
- 1265 Goerres GW, Michel SC, Fehr MK, Kaim AH, Steinert HC, Seifert B et al. Follow-up of women with breast cancer: comparison between MRI and FDG PET. *Eur Radiol* 2003; 13(7): 1635-1644.
- 1266 Schmoor C, Sauerbrei W, Bastert G, Schumacher M. Role of isolated locoregional recurrence of breast cancer: results of four prospective studies. *J Clin Oncol* 2000; 18(8): 1696-1708.
- 1267 Borner M, Bacchi M, Goldhirsch A, Greiner R, Harder F, Castiglione M et al. First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 1994; 12(10): 2071-2077.

- 1268 Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006; 24(18): 2743-2749.
- 1269 Hannoun-Levi JM, Houvenaeghel G, Ellis S, Teissier E, Alzieu C, Lallement M et al. Partial breast irradiation as second conservative treatment for local breast cancer recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(5): 1385-1392.
- 1270 Kuerer HM, Arthur DW, Haffty BG. Repeat breast-conserving surgery for in-breast local breast carcinoma recurrence: the potential role of partial breast irradiation. *Cancer* 2004; 100(11): 2269-2280.
- 1271 Haffty BG, Reiss M, Beinfield M, Fischer D, Ward B, McKhann C. Ipsilateral breast tumor recurrence as a predictor of distant disease: implications for systemic therapy at the time of local relapse. *J Clin Oncol* 1996; 14(1): 52-57.
- 1272 Whelan T, Clark R, Roberts R, Levine M, Foster G. Ipsilateral breast tumor recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality: results from a randomized trial. Investigators of the Ontario Clinical Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30(1): 11-16.
- 1273 Harris SR, Olivotto IA, Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: Treatment of early-stage breast cancer. NIH Consensus Conference. *J Am Med Assoc* 1991; 265: 391-395.
- 1274 Easson AM, McCready DR. Management of local recurrence of breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004; 4(2): 219-226.
- 1275 Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D, Thurlimann B, Goldhirsch A, Brunner KW et al. Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. *Ann Oncol* 2003; 14(8): 1215-1221.
- 1276 Zoul Z, Filip S, Melichar B, Dvorak J, Odrazka K, Petera J. Weekly paclitaxel combined with local hyperthermia in the therapy of breast cancer locally recurrent after mastectomy--a pilot experience. *Onkologie* 2004; 27(4): 385-388.
- 1277 Li G, Mitsumori M, Ogura M, Horii N, Kawamura S, Masunaga S et al. Local hyperthermia combined with external irradiation for regional recurrent breast carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2004; 9(3): 179-183.

- 1278 Murakami M, Kuroda Y, Nishimura S, Sano A, Okamoto Y, Taniguchi T et al. Intraarterial infusion chemotherapy and radiotherapy with or without surgery for patients with locally advanced or recurrent breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2001; 24(2): 185-191.
- 1279 Gray BN. Value of CEA in breast cancer. *Aust N Z J Surg* 1984; 54(1): 1-2.
- 1280 Hayes DF, Zurawski VR, Jr, Kufe DW. Comparison of circulating CA15-3 and carcinoembryonic antigen levels in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4(10): 1542-1550.
- 1281 Hogan-Ryan A, Fennelly JJ, Jones M, Cantwell B, Duffy MJ. Serum sialic acid and CEA concentrations in human breast cancer. *Br J Cancer* 1980; 41(4): 587-592.
- 1282 Tormey DC, Waalkes TP. Clinical correlation between CEA and breast cancer. *Cancer* 1978; 42(3 Suppl): 1507-1511.
- 1283 Tormey DC, Waalkes TP, Snyder JJ, Simon RM. Biological markers in breast carcinoma. III. Clinical correlations with carcinoembryonic antigen. *Cancer* 1977; 39(6): 2397-2404.
- 1284 Veronesi A, Talamini R, Longhi S, Crivellari D, Galligioni E, Tirelli U et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) in the follow-up of disease-free breast cancer patients. *Tumori* 1982; 68(6): 477-480.
- 1285 Tondini C, Hayes DF, Gelman R, Henderson IC, Kufe DW. Comparison of CA15-3 and carcinoembryonic antigen in monitoring the clinical course of patients with metastatic breast cancer. *Cancer Res* 1988; 48(14): 4107-4112.
- 1286 Basuyau JP, Blanc-Vincent MP, Bidart JM, Daver A, Deneux L, Eche N et al. Standards, Options and Recommendations (SOR) for tumor markers in breast cancer. SOR Working Group. *Bull Cancer* 2000; 87(10): 723-737.
- 1287 Cheung KL, Evans AJ, Robertson JF. The use of blood tumour markers in the monitoring of metastatic breast cancer unassessable for response to systemic therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 67(3): 273-278.
- 1288 Coveney EC, Geraghty JG, Sherry F, McDermott EW, Fennelly JJ, O'Higgins NJ et al. The clinical value of CEA and CA 15-3 in breast cancer management. *Int J Biol Markers* 1995; 10(1): 35-41.

- 1289 Depres-Brummer P, Itzhaki M, Bakker PJ, Hoek FJ, Veenhof KH, de Wit R. The usefulness of CA15.3, mucin-like carcinoma-associated antigen and carcinoembryonic antigen in determining the clinical course in patients with metastatic breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1995; 121(7): 419-422.
- 1290 Lauro S, Trasatti L, Bordin F, Lanzetta G, Bria E, Gelibter A et al. Comparison of CEA, MCA, CA 15-3 and CA 27-29 in follow-up and monitoring therapeutic response in breast cancer patients. *Anticancer Res* 1999; 19(4C): 3511-3515.
- 1291 Robertson JF, Jaeger W, Syzmendera JJ, Selby C, Coleman R, Howell A et al. The objective measurement of remission and progression in metastatic breast cancer by use of serum tumour markers. *European Group for Serum Tumour Markers in Breast Cancer. Eur J Cancer* 1999; 35(1): 47-53.
- 1292 Soletormos G, Petersen PH, Dombernowsky P. Assessment of CA 15.3, CEA and TPA concentrations during monitoring of breast cancer. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38(5): 453-463.
- 1293 Yildiz M, Oral B, Bozkurt M, Cobaner A. Relationship between bone scintigraphy and tumor markers in patients with breast cancer. *Ann Nucl Med* 2004; 18(6): 501-505.
- 1294 Lokich JJ, Zamcheck N, Lowenstein MW. Sequential carcinoembryonic antigen levels in the therapy of metastatic breast cancer: a predictor and monitor of response and relapse. *Ann Intern Med* 1978; 89(6): 902-906.
- 1295 Loprinzi CL, Tormey DC, Rasmussen P, Falkson G, Davis TE, Falkson HC et al. Prospective evaluation of carcinoembryonic antigen levels and alternating chemotherapeutic regimens in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4(1): 46-56.
- 1296 Woo KB, Waalkes TP, Ahmann DL, Tormey DC, Gehrke CW, Oliverio VT. A quantitative approach to determining disease response during therapy using multiple biologic markers: application to carcinoma of the breast. *Cancer* 1978; 41(5): 1685-1703.
- 1297 Cobleigh MA, Langmuir VK, Sledge GW, Miller KD, Haney L, Novotny WF et al. A phase I/II dose-escalation trial of bevacizumab in previously treated metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2003; 30(5 Suppl 16): 117-124.
- 1298 Miller KD, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh MA, Perez EA et al. A randomized phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: a trial coordinated by the



- Eastern Cooperative Oncology Group (E2100). [Abstract 3]. San Antonio: SABCS; 2005.
- 1299 Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom PK, Fehrenbacher L et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(4): 792-799.
- 1300 Feldman AM, Lorell BH, Reis SE. Trastuzumab in the treatment of metastatic breast cancer : anticancer therapy versus cardiotoxicity. *Circulation* 2000; 102(3): 272-274.
- 1301 Pegram MD, Lipton A, Hayes DF, Weber BL, Baselga JM, Tripathy D et al. Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 1998; 16(8): 2659-2671.
- 1302 Fornier MN, Seidman AD, Theodoulou M, Moynahan ME, Currie V, Moasser M et al. Doxorubicin followed by sequential paclitaxel and cyclophosphamide versus concurrent paclitaxel and cyclophosphamide: 5-year results of a phase II randomized trial of adjuvant dose-dense chemotherapy for women with node-positive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001; 7(12): 3934-3941.
- 1303 Breast Cancer Disease Site Group. Use of Trastuzumab (Herceptin) in metastatic breast cancer. *Cancer Care Ontario* [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 13. Aug. 2007]. Gelesen unter: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc1-15s.pdf>.
- 1304 Robert NJ, Leyland-Jones B, Asmar L, Belt RJ, Ilegbodu D, Loesch DM et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin versus trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer: An update including survival. 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) [A573]. *J Clin Oncol* 2004; 22: 14S.
- 1305 Extra JM, Cognetti F, Chan S, Maraninchi D, Synder R, Mauriac L et al. First-line trastuzumab (Herceptin) plus docetaxel versus docetaxel alone in women with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): results from a randomised phase II trial (M77001) [A217]. San Antonio: SABCS; 2003.
- 1306 Gasparini G, Morabito A, De Sio L, Carillio G, Gion M, Zancan M et al. Preliminary clinical results of a randomized phase IIb study of weekly paclitaxel (PCT) trastuzumab (T) as first-line

- therapy of patients (pts) with HER2/neu positive metastatic breast cancer (MBC) [A227]. San Antonio: SABCS; 2003.
- 1307 John M, Kriebel-Schmitt R, Stauch M, Wolf H, Mohr B, Klare P et al. Weekly paclitaxel plus trastuzumab shows promising efficacy in advanced breast cancer [A221]. San Antonio: SABCS; 2003.
- 1308 De Wit, Harbeck N, Thomssen C, Becker K, Psonda A, Hoffmann R et al. Interim results of a prospective, open-label, multicentre phase II trial of the efficacy and safety of vinorelbine (N) and trastuzumab (H) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) [A831]. J Clin Oncol 2004; 22(15): 14S.
- 1309 Xu L, Song S, Zhu J, Luo R, Lil L, Jiao S et al. Results of a phase II trial of Herceptin plus Xeloda in patients with previously untreated HER2-positive metastatic breast cancer [A3049]. San Antonio: SABCS; 2004.
- 1310 Bayo-Calero JL, Mayordomo-Cámara JI, Sánchez-Rovira P, Pérez-Carrión R, Illaramendi JJ, García-Bueno JM et al. A multicenter study with Trastuzumab and Vinorelbine as first and 2nd line treatment in patients (pats) with Her2 positive Metastatic Breast Cancer (MBC) [A5069]. San Antonio: SABCS; 2004.
- 1311 Pegram MD, Pienkowski T, Northfelt DW, Eiermann W, Patel R, Fumoleau P et al. Results of two open-label, multicenter phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer. J Natl Cancer Inst 2004; 96(10): 759-769.
- 1312 Fountzilas G, Tsavdaridis D, Kalogera-Fountzila A, Christodoulou CH, Timotheadou E, Kalofonos CH et al. Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy and trastuzumab in patients with advanced breast cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. Ann Oncol 2001; 12(11): 1545-1551.
- 1313 Fountzilas G, Christodoulou C, Tsavdaridis D, Kalogera-Fountzila A, Aravantinos G, Razis E et al. Paclitaxel and gemcitabine, as first-line chemotherapy, combined with trastuzumab in patients with advanced breast cancer: a phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). Cancer Invest 2004; 22(5): 655-662.
- 1314 Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, Gelman RS, Tribou L, Parker LM et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2001; 19(10): 2722-2730.

- 1315 Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, Tan L, Kaptain S, Bach A et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol* 2001; 19(10): 2587-2595.
- 1316 Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L et al. First-line Herceptin monotherapy in metastatic breast cancer. *Oncology* 2001; 61(Suppl 2): 37-42.
- 1317 Kaufman B, Mackey J, Clemens M. Trastuzumab plus anastrozole prolongs progression-free survival in postmenopausal women with HER2-positive, hormone-dependent metastatic breast cancer (MBC) LAB2. *Annals of Oncology* 2006; 17: S9.
- 1318 Jahanzeb M, Mortimer JE, Yunus F, Irwin DH, Speyer J, Koletsky AJ et al. Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy in patients with HER2(+) metastatic breast cancer. *Oncologist* 2002; 7(5): 410-417.
- 1319 O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Marsland T, Kimmel G, Ratnam S, Pippin JE. Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004; 5(2): 142-147.
- 1320 Papaldo P, Fabi A, Ferretti G, Mottolese M, Cianciulli AM, Di Cocco B et al. A phase II study on metastatic breast cancer patients treated with weekly vinorelbine with or without trastuzumab according to HER2 expression: changing the natural history of HER2-positive disease. *Ann Oncol* 2006; 17(4): 630-636.
- 1321 Fountzilias G, Razis E, Tsavdaridis D, Karina M, Labropoulos S, Christodoulou C et al. Continuation of trastuzumab beyond disease progression is feasible and safe in patients with metastatic breast cancer: a retrospective analysis of 80 cases by the hellenic cooperative oncology group. *Clin Breast Cancer* 2003; 4(2): 120-125.
- 1322 Gelmon KA, Mackey J, Verma S, Gertler SZ, Bangemann N, Klimo P et al. Use of trastuzumab beyond disease progression: observations from a retrospective review of case histories. *Clin Breast Cancer* 2004; 5(1): 52-62.
- 1323 Tripathy D, Slamon DJ, Cobleigh M, Arnold A, Saleh M, Mortimer JE et al. Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. *J Clin Oncol* 2004; 22(6): 1063-1070.
- 1324 Ferrari E, Benhamou M, Baudouy M. Cardiotoxicity associated with trastuzumab (herceptin). An undesired effect leads towards a model of cardiac insufficiency. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2004; 97(4): 333-337.

- 1325 Suter TM, Cook-Bruns N, Barton C. Cardiotoxicity associated with trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast* 2004; 13(3): 173-183.
- 1326 Baselga J, Carbonell X, Castaneda-Soto NJ, Clemens M, Green M, Harvey V et al. Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *J Clin Oncol* 2005; 23(10): 2162-2171.
- 1327 O'Shaughnessy J, Nag S, Calderillo-Ruiz G, Jordaan J, Llombart A, Pluzanska A. Gemcitabine plus paclitaxel (GT) versus paclitaxel (T) as first-line treatment for anthracycline pre-treated metastatic breast cancer (MBC): Interim results of a global phase III study [slides on the internet] [abstract 25] [Online-Text]. 2003 [Zugriff am 06. Sep. 2007]. Gelesen unter:  
[http://www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=23&abstractID=104021](http://www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst_detail_view&confID=23&abstractID=104021).
- 1328 Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Llombart A, Pluzanska A. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): First report of overall survival [slides on the Internet] [abstract 510] [Online-Text]. 2004 [Zugriff am 06. Sep. 2007]. Gelesen unter:  
[http://www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=26&abstractID=2708](http://www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst_detail_view&confID=26&abstractID=2708).
- 1329 Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003; 21(4): 588-592.
- 1330 Carrick S, Parker S, Wilcken N, Gherzi D, Marzo M, Simes J. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD003372.
- 1331 Harris AL, Cantwell BM, Carmichael J, Wilson R, Farndon J, Dawes P et al. Comparison of short-term and continuous chemotherapy (mitozantrone) for advanced breast cancer. *Lancet* 1990; 335(8683): 186-190.

- 1332 Gregory RK, Powles TJ, Chang JC, Ashley S. A randomised trial of six versus twelve courses of chemotherapy in metastatic carcinoma of the breast. *Eur J Cancer* 1997; 33(13): 2194-2197.
- 1333 Muss HB, Case LD, Richards F, 2nd, White DR, Cooper MR, Cruz JM et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. The Piedmont Oncology Association. *N Engl J Med* 1991; 325(19): 1342-1348.
- 1334 Falkson G, Gelman RS, Pandya KJ, Osborne CK, Tormey D, Cummings FJ et al. Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment. *J Clin Oncol* 1998; 16(5): 1669-1676.
- 1335 Stadtmauer EA, O'Neill A, Goldstein LJ, Crilley PA, Mangan KF, Ingle JN et al. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. Philadelphia Bone Marrow Transplant Group. *N Engl J Med* 2000; 342(15): 1069-1076.
- 1336 Lister-Sharp D, McDonagh MS, Khan KS, Kleijnen J. A rapid and systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of the taxanes used in the treatment of advanced breast and ovarian cancer. *Health Technol Assess* 2000; 4(17): 1-113.
- 1337 Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, Melnychuk D, Deschenes L, Douma J et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17(5): 1413-1424.
- 1338 Chan S, Friedrichs K, Noel D, Pinter T, Van Belle S, Vorobiof D et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2341-2354.
- 1339 Ghersi D, Wilcken N, Simes J, Donoghue E. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD003366.
- 1340 Vredenburgh JJ, Madan B, Coniglio D, Ross M, Broadwater G, Niedzwiecki D et al. A randomized phase III comparative trial of immediate consolidation with high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood progenitor cell support compared to observation with delayed consolidation in women with metastatic breast cancer and only bone metastases following intensive induction chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(11): 1009-1015.

- 1341 Piccart MJ, Burzykowski T, Sledge G, Carmichael J, Luck HJ, Mackey JR et al. Effects of taxanes alone or in combination with anthracyclines on tumor response, progression-free survival and overall survival in first-line chemotherapy of patients with metastatic breast cancer: an analysis of 4,256 patients randomized in 12 trials. San Antonio: SABCS; 2005.
- 1342 O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15(3): 440-449.
- 1343 O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002; 20(12): 2812-2823.
- 1344 Passardi A, Massa I, Zoli W, Gianni L, Milandri C, Zumaglini F et al. Phase II study of gemcitabine, doxorubicin and paclitaxel (GAT) as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: a translational research experience. *BMC Cancer* 2006; 6: 76.
- 1345 Udom DI, Vigushin DM, Linardou H, Graham H, Palmieri C, Coombes RC. Two weekly vinorelbine: administration in patients who have received at least two prior chemotherapy regimens for advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36(2): 177-182.
- 1346 Shigeoka Y, Itoh K, Igarashi T, Ishizawa K, Saeki T, Fujii H et al. Clinical effect of irinotecan in advanced and metastatic breast cancer patients previously treated with doxorubicin- and docetaxel-containing regimens. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31(8): 370-374.
- 1347 Smorenburg CH, Bontenbal M, Seynaeve C, van Zuylen C, de Heus G, Verweij J et al. Phase II study of weekly gemcitabine in patients with metastatic breast cancer relapsing or failing both an anthracycline and a taxane. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 66(1): 83-87.
- 1348 Spielmann M, Martin M, Namer M, duBois A, Unger C, Dodwell DJ. Activity of pemetrexed (ALIMTA, multitargeted antifolate, LY231514) in metastatic breast cancer patients previously treated with an anthracycline and a taxane: an interim analysis. *Clin Breast Cancer* 2001; 2(1): 47-51.

- 1349 Lee SH, Lee J, Park J, Park SH, Lee KE, Lee SI et al. Capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Med Oncol* 2004; 21(3): 223-231.
- 1350 Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, LoRusso PM, Kuter I, Vogel C et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(2): 485-493.
- 1351 Chan S, Romieu G, Huober J, Delozier T, Tubiana-Hulin M, Lluch A. Gemcitabine plus docetaxel (GD) versus capecitabine plus docetaxel (CD) for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): results of a European phase III study [slides on the Internet] [abstract 581] [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 13. Aug. 2007]. Gelesen unter:  
[http://www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=34&abstractID=31880](http://www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst_detail_view&confID=34&abstractID=31880).
- 1352 Chan S, Romieu G, Huober J, Delozier T, Tubiana-Hulin M, Lluch A. Gemcitabine plus docetaxel (GD) versus capecitabine plus docetaxel (CD) for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): results of a European phase III study [abstract]. *J Clin Oncol* 2005; 23(16 Suppl): Abstract 581.
- 1353 Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Llombart A, Pluzanska A. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): First report of overall survival [abstract 510]. *J Clin Oncol* 2004; 22(14): abstr 510.
- 1354 Moinpour C, Wu J, Donaldson G, Liepa A, Melemed A, Oshaughnessy J. Gemcitabine plus paclitaxel (GT) versus paclitaxel (T) as first-line treatment for anthracycline pretreated metastatic breast cancer (MBC): quality of life (QoL) and pain palliation results from the global phase III study. [abstract 621] [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 15. Aug. 2007]. Gelesen unter:  
[http://www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=26&abstractID=1690](http://www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst_detail_view&confID=26&abstractID=1690).
- 1355 Moinpur C, Wu J, Donaldson G, Liepa A, Melemed A, Oshaughnessy J. Gemcitabine plus paclitaxel (GT) versus paclitaxel (T) as first-line treatment for anthracycline pretreated metastatic breast cancer (MBC): quality of life (QoL) and pain palliation results from the global phase III study. [abstract]. *J Clin Oncol* 2004; 22(14 Suppl): Abstract 621.

- 1356 O'Shaughnessy J, Nag S, Calderillo-Ruiz G, Jordaan J, Llombart A, Pluzanska A. Gemcitabine plus paclitaxel (GT) versus paclitaxel (T) as first-line treatment for anthracycline pre-treated metastatic breast cancer (MBC): Interim results of a global phase III study [abstract 25]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 7.
- 1357 Feher O, Vodvarka P, Jassem J, Morack G, Advani SH, Khoo KS et al. First-line gemcitabine versus epirubicin in postmenopausal women aged 60 or older with metastatic breast cancer: a multicenter, randomized, phase III study. *Ann Oncol* 2005; 16(6): 899-908.
- 1358 Zielinski C, Beslija S, Mrcic-Krmpotic Z, Welnicka-Jaskiewicz M, Wiltschke C, Kahan Z et al. Gemcitabine, epirubicin, and paclitaxel versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: a Central European Cooperative Oncology Group International, multicenter, prospective, randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(7): 1401-1408.
- 1359 Breast Cancer Disease Site Group. Capecitabine in Stage IV breast cancer. *Cancer Care Ontario* [Online-Text]. 2004 [Zugriff am 13. Aug. 2007]. Gelesen unter: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc1-16s.pdf>.
- 1360 Breast Cancer Disease Site Group. Vinorelbine in Stage IV breast cancer. *Cancer Care Ontario* [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 13. Aug. 2007]. Gelesen unter: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc1-4f.pdf>.
- 1361 Jones S, Winer E, Vogel C, Laufman L, Hutchins L, O'Rourke M et al. Randomized comparison of vinorelbine and melphalan in anthracycline-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13(10): 2567-2574.
- 1362 Venturino A, Comandini D, Simoni C, Merlini L, Naso C, Palumbo R et al. Is salvage chemotherapy for metastatic breast cancer always effective and well tolerated? A phase II randomized trial of vinorelbine versus 5-fluorouracil plus leucovorin versus combination of mitoxantrone, 5-fluorouracil plus leucovorin. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 60(3): 195-200.
- 1363 Norris B, Pritchard KI, James K, Myles J, Bennett K, Marlin S et al. Phase III comparative study of vinorelbine combined with doxorubicin versus doxorubicin alone in disseminated metastatic/recurrent breast cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study MA8. *J Clin Oncol* 2000; 18(12): 2385-2394.
- 1364 Talbot DC, Moiseyenko V, Van Belle S, O'Reilly SM, Alba Conejo E, Ackland S et al. Randomised, phase II trial comparing oral capecitabine (Xeloda) with paclitaxel in



- patients with metastatic/advanced breast cancer pretreated with anthracyclines. *Br J Cancer* 2002; 86(9): 1367-1372.
- 1365 Oshaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, Jones SE, Miles D, Bell D et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2001; 12(9): 1247-1254.
- 1366 Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD002747.
- 1367 De Laurentiis M, Arpino G, Massarelli E, Ruggiero A, Carlomagno C, Ciardiello F et al. A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11(13): 4741-4748.
- 1368 Glass EL, Heffelfinger S, Blau R. Estrogen receptor and progesterone receptor status: differences between primary and metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82 (suppl 1): 257a.
- 1369 McGuire WL. Estrogen receptors in human breast cancer. *J Clin Invest* 1973; 52(1): 73-77.
- 1370 Sledge GW, Jr, Hu P, Falkson G, Tormey D, Abeloff M. Comparison of chemotherapy with chemohormonal therapy as first-line therapy for metastatic, hormone-sensitive breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2000; 18(2): 262-266.
- 1371 El-Saghir NS, El-Hajj II, Makarem JA, Otrrock ZK. Combined ovarian ablation and aromatase inhibition as first-line therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer in premenopausal women: report of three cases. *Anticancer Drugs* 2006; 17(8): 999-1002.
- 1372 Forward DP, Cheung KL, Jackson L, Robertson JF. Clinical and endocrine data for goserelin plus anastrozole as second-line endocrine therapy for premenopausal advanced breast cancer. *Br J Cancer* 2004; 90(3): 590-594.
- 1373 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351(9114): 1451-1467.
- 1374 Ferretti G, Bria E, Giannarelli D, Felici A, Papaldo P, Fabi A et al. Second- and third-generation aromatase inhibitors as first-line endocrine therapy in postmenopausal

- metastatic breast cancer patients: a pooled analysis of the randomised trials. *Br J Cancer* 2006; 94(12): 1789-1796.
- 1375 Carlini P, Bria E, Giannarelli D, Ferretti G, Papaldo P, Fabi A et al. New aromatase inhibitors (AIs) as 2nd-line endocrine therapy (ET) in metastatic breast cancer (MBC): A comprehensive review of 5832 women from 14 phase III trials. [Abstract 629]. *Journal of clinical oncology* 2004; 22(14S (15 Suppl)): 629.
- 1376 Howell A, Robertson JF, Abram P, Lichinitser MR, Elledge R, Bajetta E et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(9): 1605-1613.
- 1377 Mackey JR, Kaufman B, Clemens M, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A et al. Trastuzumab prolongs progression-free survival in hormone-dependent and HER2-positive metastatic breast cancer. [Abstract 3]. San Antonio: SABCS; 2006.
- 1378 Ingle JN, Suman VJ, Rowland KM, Mirchandani D, Bernath AM, Camoriano JK et al. Fulvestrant in women with advanced breast cancer after progression on prior aromatase inhibitor therapy: North Central Cancer Treatment Group Trial N0032. *J Clin Oncol* 2006; 24(7): 1052-1056.
- 1379 Gradishar W, Chia S, Piccart, M. on behalf of the EFECT writing committee., Robert H. Fulvestrant vs exemestane following non-steroidal aromatase inhibitor failure: first overall survival data from the EFECT trial. [Poster 2091]. San Antonio: SABCS; 2006.
- 1380 Breast Cancer Disease Site Group. Use of Bisphosphonates in women with breast cancer. *Cancer Care Ontario* [Online-Text]. 2004 [Zugriff am 13. Aug. 2007]. Gelesen unter: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc1-11f.pdf>.
- 1381 Pavlakakis N, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD003474.
- 1382 Bloomfield DJ. Should bisphosphonates be part of the standard therapy of patients with multiple myeloma or bone metastases from other cancers? An evidence-based review. *J Clin Oncol* 1998; 16(3): 1218-1225.
- 1383 Breast Cancer Disease Site Group. Adjuvant systemic therapy for node-negative breast cancer. *Cancer Care Ontario* [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 13. Aug. 2007]. Gelesen unter: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc1-8s.pdf>.

- 1384 Bates T, Yarnold JR, Blitzer P, Nelson OS, Rubin P, Maher J. Bone metastasis consensus statement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23(1): 215-216.
- 1385 Bates T. A review of local radiotherapy in the treatment of bone metastases and cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23(1): 217-221.
- 1386 Galasko CS, Norris HE, Crank S. Spinal instability secondary to metastatic cancer. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82(4): 570-594.
- 1387 Haddad P, Wong R, Wilson P, McLean M, Levin W, Bezjak A. Factors influencing the use of single versus multiple fractions of palliative radiotherapy for bone metastases: a 5-year review and comparison to a survey. [Abstract 1029]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: S278.
- 1388 Hartsell WF, Scott C, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker R, Roach M et al. Phase III randomised trial of 8 Gy in 1 fraction vs. 30 Gy in 10 fractions for palliation of painful bone metastases: preliminary results of RTOG 97-14. [Abstract 1]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: S124.
- 1389 Hoskin PJ, Yarnold JR, Roos DR, Bentzen S, Second Workshop on Palliative Radiotherapy and Symptom Control. Radiotherapy for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001; 13(2): 88-90.
- 1390 McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001793.
- 1391 Roos DE, O'Brien PC, Smith JG, Spry NA, Hoskin PJ, Burmeister BH et al. A role for radiotherapy in neuropathic bone pain: preliminary response rates from a prospective trial (Trans-tasman radiation oncology group, TROG 96.05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(4): 975-981.
- 1392 Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 1999; 52(2): 101-109.
- 1393 Van der Linden Y, Lok J, Steenland E, Martijn H, Marijnen C, Leer J. Re-irradiation of painful bone metastases: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. [Abstract 163]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: S222.
- 1394 Rades D, Veninga T, Stalpers LJ, Schulte R, Hoskin PJ, Poortmans P et al. Prognostic factors predicting functional outcomes, recurrence-free survival, and overall survival

- after radiotherapy for metastatic spinal cord compression in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(1): 182-188.
- 1395 Rades D, Stalpers LJ, Veninga T, Schulte R, Hoskin PJ, Alberti W. Effectiveness and toxicity of reirradiation (Re-RT) for metastatic spinal cord compression (MSCC). *Strahlenther Onkol* 2005; 181(9): 595-600.
- 1396 Loblaw DA, Laperriere NJ. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *J Clin Oncol* 1998; 16(4): 1613-1624.
- 1397 Maranzano E, Latini P. Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: final results from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32(4): 959-967.
- 1398 Regine WF, Tibbs PA, Young A, Payne R, Saris S, Kryscio RJ et al. Metastatic spinal cord compression: a randomized trial of direct decompressive surgical resection plus radiotherapy vs. radiotherapy alone [Abstract 3]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: S125.
- 1399 Walker MP, Yaszemski MJ, Kim CW, Talac R, Currier BL. Metastatic disease of the spine: evaluation and treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2003; (415 Suppl): S165-S175.
- 1400 Hipp JA, Springfield DS, Hayes WC. Predicting pathologic fracture risk in the management of metastatic bone defects. *Clin Orthop Relat Res* 1995; (312): 120-135.
- 1401 Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1989; (249): 256-264.
- 1402 Mirels H. Metastatic disease in long bones: A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. 1989. *Clin Orthop Relat Res* 2003; (415 Suppl): S4-S13.
- 1403 Patel B, DeGroot H, 3rd. Evaluation of the risk of pathologic fractures secondary to metastatic bone disease. *Orthopedics* 2001; 24(6): 612-619.
- 1404 Thompson RC, Jr. Impending fracture associated with bone destruction. *Orthopedics* 1992; 15(5): 547-550.
- 1405 Hoskin PJ. Radioisotopes for metastatic bone pain. *Lancet Oncol* 2005; 6(6): 353-354.

- 1406 Mertens WC, Filipczak LA, Ben-Josef E, Davis LP, Porter AT. Systemic bone-seeking radionuclides for palliation of painful osseous metastases: current concepts. *CA Cancer J Clin* 1998; 48(6): 361-374.
- 1407 Bauman G, Charette M, Reid R, Sathya J. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis-a systemic review. *Radiother Oncol* 2005; 75(3): 258-270.
- 1408 Anderson PM, Wiseman GA, Dispenzieri A, Arndt CA, Hartmann LC, Smithson WA et al. High-dose samarium-153 ethylene diamine tetramethylene phosphonate: low toxicity of skeletal irradiation in patients with osteosarcoma and bone metastases. *J Clin Oncol* 2002; 20(1): 189-196.
- 1409 Serafini AN. Systemic metabolic radiotherapy with samarium-153 EDTMP for the treatment of painful bone metastasis. *Q J Nucl Med* 2001; 45(1): 91-99.
- 1410 Baziotis N, Yakoumakis E, Zissimopoulos A, Geronicola-Trapali X, Malamitsi J, Proukakis C. Strontium-89 chloride in the treatment of bone metastases from breast cancer. *Oncology* 1998; 55(5): 377-381.
- 1411 Fuster D, Herranz D, Vidal-Sicart S, Munoz M, Conill C, Mateos JJ et al. Usefulness of strontium-89 for bone pain palliation in metastatic breast cancer patients. *Nucl Med Commun* 2000; 21(7): 623-626.
- 1412 Kasalicky J, Krajska V. The effect of repeated strontium-89 chloride therapy on bone pain palliation in patients with skeletal cancer metastases. *Eur J Nucl Med* 1998; 25(10): 1362-1367.
- 1413 Sciuto R, Festa A, Pasqualoni R, Semprebene A, Rea S, Bergomi S et al. Metastatic bone pain palliation with 89-Sr and 186-Re-HEDP in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 66(2): 101-109.
- 1414 de Klerk JM, van het Schip AD, Zonnenberg BA, van Dijk A, Quirijnen JM, Blijham GH et al. Phase 1 study of rhenium-186-HEDP in patients with bone metastases originating from breast cancer. *J Nucl Med* 1996; 37(2): 244-249.
- 1415 Han SH, Zonneberg BA, de Klerk JM, Quirijnen JM, van het Schip AD, van Dijk A et al. 186Re-etidronate in breast cancer patients with metastatic bone pain. *J Nucl Med* 1999; 40(4): 639-642.
- 1416 Kolesnikov-Gauthier H, Carpentier P, Depreux P, Vennin P, Caty A, Sulman C. Evaluation of toxicity and efficacy of 186Re-hydroxyethylidene diphosphonate in

- patients with painful bone metastases of prostate or breast cancer. *J Nucl Med* 2000; 41(10): 1689-1694.
- 1417 Limouris GS, Shukla SK, Condi-Paphiti A, Gennatas C, Kouvaris I, Vitoratos N et al. Palliative therapy using rhenium-186-HEDP in painful breast osseous metastases. *Anticancer Res* 1997; 17(3B): 1767-1772.
- 1418 Helweg-Larsen S, Sorensen PS, Kreiner S. Prognostic factors in metastatic spinal cord compression: a prospective study using multivariate analysis of variables influencing survival and gait function in 153 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(5): 1163-1169.
- 1419 Hill ME, Richards MA, Gregory WM, Smith P, Rubens RD. Spinal cord compression in breast cancer: a review of 70 cases. *Br J Cancer* 1993; 68(5): 969-973.
- 1420 Hoskin PJ, Grover A, Bhana R. Metastatic spinal cord compression: radiotherapy outcome and dose fractionation. *Radiother Oncol* 2003; 68(2): 175-180.
- 1421 Maranzano E, Frattegiani A, Rossi R, Bagnoli R, Mignogna M, Bellavista R et al. Randomised trial of two different hypofractionated radiotherapy schedules (8 Gy x 2 vs 5 Gy x 3; 3 Gy x 5) in metastatic spinal cord compression (MSCCC). [Abstract 245]. *Radiother Oncol* 2002; 64: S82.
- 1422 Raab R, Nussbaum KT, Behrend M, Weimann A. Liver metastases of breast cancer: results of liver resection. *Anticancer Res* 1998; 18(3C): 2231-2233.
- 1423 Elias D, Lasser PH, Montrucolli D, Bonvallot S, Spielmann M. Hepatectomy for liver metastases from breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21(5): 510-513.
- 1424 Stehlin JS, Jr, de Ipolyi PD, Greeff PJ, McGaff CJ, Jr, Davis BR, McNary L. Treatment of cancer of the liver. Twenty years' experience with infusion and resection in 414 patients. *Ann Surg* 1988; 208(1): 23-35.
- 1425 Schneebaum S, Walker MJ, Young D, Farrar WB, Minton JP. The regional treatment of liver metastases from breast cancer. *J Surg Oncol* 1994; 55(1): 26-32.
- 1426 Bilchik AJ, Sarantou T, Wardlaw JC, Ramming KP. Cryosurgery causes a profound reduction in tumor markers in hepatoma and noncolorectal hepatic metastases. *Am Surg* 1997; 63(9): 796-800.
- 1427 Blohmer JU, Kohls A, Lau HU. Therapy of pronounced pleural and pericardial effusion in metastatic breast cancer with local mitoxantrone and radiation therapy. Presentation

- of the intrapleural cytologic findings during this therapy. *Zentralbl Gynakol* 1993; 115(2): 86-89.
- 1428 Musch E, Loos U, Mackes KG. Intrapleural mitoxantrone in the treatment of malignant pleural effusions. In: Kreidler H., Link K. H., Aigner R. B. (Ed). *Advances in Regional Cancer Therapy*. Basel: Karger; 1988. S. 184-189.
- 1429 Topuz E, Zissis NP, Dincer M, Oral EN. Intrapleural instillation of mitoxantrone in the treatment of malignant pleural effusions. *Reg cancer treat* 1991; 3: 323-325.
- 1430 Groth G, Gatzemeier U, Haussingen K, Heckmayr M, Magnussen H, Neuhauss R et al. Intrapleural palliative treatment of malignant pleural effusions with mitoxantrone versus placebo (pleural tube alone). *Ann Oncol* 1991; 2(3): 213-215.
- 1431 Seitzer D, Musch E, Kuhn W. Local treatment of malignant pleural effusion in gynecologic tumors. *Zentralbl Gynakol* 1990; 112(12): 757-765.
- 1432 Tatsuta M, Masuda N, Furukawa H, Yamamoto K, Kato H, Esumi K et al. Limits of surgical therapy for pulmonary metastasis from breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2002; 29(12): 2138-2141.
- 1433 Staren ED, Salerno C, Rongione A, Witt TR, Faber LP. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Arch Surg* 1992; 127(11): 1282-1284.
- 1434 Lanza LA, Natarajan G, Roth JA, Putnam JB, Jr. Long-term survival after resection of pulmonary metastases from carcinoma of the breast. *Ann Thorac Surg* 1992; 54(2): 244-248.
- 1435 Picardi EJ, Bedingfield J, Statz M, Mullins R. Laparoscopic pericardial window. *Surg Laparosc Endosc* 1997; 7(4): 320-323.
- 1436 Wang HJ, Hsu KL, Chiang FT, Tseng CD, Tseng YZ, Liao CS. Technical and prognostic outcomes of double-balloon pericardiectomy for large malignancy-related pericardial effusions. *Chest* 2002; 122(3): 893-899.
- 1437 Robles R, Pinero A, Lujan JA, Fernandez JA, Torralba JA, Acosta F et al. Thoracoscopic partial pericardiectomy in the diagnosis and management of pericardial effusion. *Surg Endosc* 1997; 11(3): 253-256.
- 1438 Galan Gil G, Morcillo Aixela A, Tarrazona Hervas V, Padilla Alarcon JD, Blasco Armengod E, Paris Romeu F. Cardiac hernia after intrapericardial pneumonectomy. *Arch Bronconeumol* 1997; 33(10): 545-547.

- 1439 Benko I, Molnar TF, Horvath OP. Palliative treatment of malignant pleural effusions by video-assisted thoracoscopic surgery. *Acta Chir Hung* 1999; 38(2): 131-133.
- 1440 Nataf P, Jault F, Pouzet B, Dorent R, Lima L, Vaissier E et al. Video-surgery for pericardial effusion. Technique and results. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996; 89(2): 223-228.
- 1441 Auchter RM, Lamond JP, Alexander E, Buatti JM, Chappell R, Friedman WA et al. A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35(1): 27-35.
- 1442 Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(4): 745-751.
- 1443 Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43(4): 795-803.
- 1444 Nieder C, Nestle U, Walter K, Niewald M, Schnabel K. Dose-response relationships for radiotherapy of brain metastases: role of intermediate-dose stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 2000; 23(6): 584-588.
- 1445 Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29(4): 711-717.
- 1446 Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998; 280(17): 1485-1489.
- 1447 Simonova G, Liscak R, Novotny J, Jr, Novotny J. Solitary brain metastases treated with the Leksell gamma knife: prognostic factors for patients. *Radiother Oncol* 2000; 57(2): 207-213.
- 1448 Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ, Sanghavi SN, Chappell R, Buatti JM et al. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(3): 519-526.



- 1449 Wronski M, Arbit E, McCormick B. Surgical treatment of 70 patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer* 1997; 80(9): 1746-1754.
- 1450 Robinson C, Stephans K, Fu P, Pillai K, Maciunas R, Einstein DB. Impact of initial whole brain radiotherapy (WBRT) in addition to gamma knife radiosurgery (GKSRS) on the neurologic status of patients with newly diagnosed brain metastases. [Abstract 1109]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: S326.
- 1451 Varlotto JM, Flickinger JC, Niranjana A, Bhatnagar AK, Kondziolka D, Lundsford LD. The impact of whole brain radiation therapy on the long-term control and morbidity of patients treated with gamma knife radiosurgery for brain metastases. [Abstract 1110]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: S327.
- 1452 Antonadou D, Paraskevaides M, Coliarakis N, Sarris G, Karageorgis P, Throuvalas N. Temozolomide enhances radiation treatment efficacy in brain metastases: a randomised phase II study. [Abstract 224]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 57a.
- 1453 Berk L. An overview of radiotherapy trials for the treatment of brain metastases. *Oncology (Williston Park)* 1995; 9(11): 1205-1219.
- 1454 Dardoufas C, Miliadou A, Skarleas C, Kouloulis V, Mavroidi P, Couvaris J et al. Concomitant temozolomide (TMZ) and radiotherapy (RT) followed by adjuvant treatment with temozolomide in patients with brain metastases from solid tumours. [Abstract 2048]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 75b.
- 1455 Gruschow K, Klautke G, Fietkau R. Phase I/II clinical trial of concurrent radiochemotherapy in combination with topotecan for the treatment of brain metastases. *Eur J Cancer* 2002; 38(3): 367-374.
- 1456 Hedde JP, Ko Y, Metzler U, Vetter H, Schmidt-Wolff IG, Grohe C et al. A phase I/II trial of topotecan and radiation therapy for CNS-metastases of patients with solid tumors. [Abstract 444]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 111.
- 1457 Murray KJ, Scott C, Greenberg HM, Emami B, Seider M, Vora NL et al. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: a report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39(3): 571-574.
- 1458 Grossman SA, Krabak MJ. Leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Treat Rev* 1999; 25(2): 103-119.

- 1459 Hildebrand J. Prophylaxis and treatment of leptomeningeal carcinomatosis in solid tumors of adulthood. *J Neurooncol* 1998; 38(2-3): 193-198.
- 1460 Grossman SA, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, Trump DL, Moynihan T, Ettinger DS. Randomized prospective comparison of intraventricular methotrexate and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis. Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1993; 11(3): 561-569.
- 1461 Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, Phuphanich S, Recht L, Swinnen LJ et al. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin Cancer Res* 1999; 5(11): 3394-3402.
- 1462 National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines for the Management of Leptomeningeal Carcinomatosis, V. 1. Fort Washington: NCCN; 2002.
- 1463 Clinical Standards Board for Scotland. Clinical Standards: Specialist Palliative Care. Rev. ed. Edinburgh [Online-Text]. 2002 [Zugriff am 13. Aug. 2007]. Gelesen unter: <http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/files/SPC.pdf>.
- 1464 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Control of pain in patients with cancer [Sign Guideline no. 44] [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 15. Aug. 2007]. Gelesen unter: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign44.pdf>.
- 1465 Hearn J, Higginson IJ. Do specialist palliative care teams improve outcomes for cancer patients? A systematic literature review. *Palliat Med* 1998; 12(5): 317-332.
- 1466 Homsy J, Walsh D, Nelson KA, LeGrand SB, Davis M, Khawam E et al. The impact of a palliative medicine consultation service in medical oncology. *Support Care Cancer* 2002; 10(4): 337-342.
- 1467 Courneya KS. Exercise in cancer survivors: an overview of research. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35(11): 1846-1852.
- 1468 Friedenreich CM, Courneya KS. Exercise as rehabilitation for cancer patients. *Clin J Sport Med* 1996; 6(4): 237-244.
- 1469 Oldervoll LM, Kaasa S, Hjerstad MJ, Lund JA, Loge JH. Physical exercise results in the improved subjective well-being of a few or is effective rehabilitation for all cancer patients? *Eur J Cancer* 2004; 40(7): 951-962.

- 1470 Pinto BM, Maruyama NC. Exercise in the rehabilitation of breast cancer survivors. *Psychooncology* 1999; 8(3): 191-206.
- 1471 Stricker CT, Drake D, Hoyer KA, Mock V. Evidence-based practice for fatigue management in adults with cancer: exercise as an intervention. *Oncol Nurs Forum* 2004; 31(5): 963-976.
- 1472 Devine EC. Meta-analysis of the effect of psychoeducational interventions on pain in adults with cancer. *Oncol Nurs Forum* 2003; 30(1): 75-89.
- 1473 Fawzy FI, Fawzy NW, Arndt LA, Pasnau RO. Critical review of psychosocial interventions in cancer care. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52(2): 100-113.
- 1474 National Health Service (NHS) Centre for Reviews and Dissemination. Psycho-social interventions in oncology: counselling services for women with breast cancer. *DARE* 1999; 2
- 1475 Rehse B, Pukrop R. Effects of psychosocial interventions on quality of life in adult cancer patients: meta analysis of 37 published controlled outcome studies. *Patient Educ Couns* 2003; 50(2): 179-186.
- 1476 Sheard T, Maguire P. The effect of psychological interventions on anxiety and depression in cancer patients: results of two meta-analyses. *Br J Cancer* 1999; 80(11): 1770-1780.
- 1477 Smedslund G, Ringdal GI. Meta-analysis of the effects of psychosocial interventions on survival time in cancer patients. *J Psychosom Res* 2004; 57(2): 123-135.
- 1478 Braden CJ, Mishel MH, Longman AJ. Self-Help Intervention Project. Women receiving breast cancer treatment. *Cancer Pract* 1998; 6(2): 87-98.
- 1479 Luebbert K, Dahme B, Hasenbring M. The effectiveness of relaxation training in reducing treatment-related symptoms and improving emotional adjustment in acute non-surgical cancer treatment: a meta-analytical review. *Psychooncology* 2001; 10(6): 490-502.
- 1480 Van Kuiken D. A meta-analysis of the effect of guided imagery practice on outcomes. *J Holist Nurs* 2004; 22(2): 164-179.
- 1481 Edwards A, Hailey S, Maxwell M. Psychological interventions for women with metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD004253.

- 1482 Box RC, Reul-Hirche HM, Bullock-Saxton JE, Furnival CM. Physiotherapy after breast cancer surgery: results of a randomised controlled study to minimise lymphoedema. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 75(1): 51-64.
- 1483 Wingate L, Croghan I, Natarajan N, Michalek AM, Jordan C. Rehabilitation of the mastectomy patient: a randomized, blind, prospective study. *Arch Phys Med Rehabil* 1989; 70(1): 21-24.
- 1484 Fellowes D, Barnes K, Wilkinson S. Aromatherapy and massage for symptom relief in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD002287.
- 1485 Hernandez-Reif M, Ironson G, Field T, Hurley J, Katz G, Diego M et al. Breast cancer patients have improved immune and neuroendocrine functions following massage therapy. *J Psychosom Res* 2004; 57(1): 45-52.
- 1486 Chlebowski RT, Blackburn GL, Buzzard IM, Rose DP, Martino S, Khandekar JD et al. Adherence to a dietary fat intake reduction program in postmenopausal women receiving therapy for early breast cancer. The Women's Intervention Nutrition Study. *J Clin Oncol* 1993; 11(11): 2072-2080.
- 1487 de Waard F, Ramlau R, Mulders Y, de Vries T, van Waveren S. A feasibility study on weight reduction in obese postmenopausal breast cancer patients. *Eur J Cancer Prev* 1993; 2(3): 233-238.
- 1488 Djuric Z, DiLaura NM, Jenkins I, Darga L, Jen CK, Mood D et al. Combining weight-loss counseling with the weight watchers plan for obese breast cancer survivors. *Obes Res* 2002; 10(7): 657-665.
- 1489 Hebert JR, Ebbeling CB, Olendzki BC, Hurley TG, Ma Y, Saal N et al. Change in women's diet and body mass following intensive intervention for early-stage breast cancer. *J Am Diet Assoc* 2001; 101(4): 421-431.
- 1490 Nordevang E, Callmer E, Marmur A, Holm LE. Dietary intervention in breast cancer patients: effects on food choice. *Eur J Clin Nutr* 1992; 46(6): 387-396.
- 1491 Pierce JP, Faerber S, Wright FA, Newman V, Flatt SW, Kealey S et al. Feasibility of a randomized trial of a high-vegetable diet to prevent breast cancer recurrence. *Nutr Cancer* 1997; 28(3): 282-288.
- 1492 Rock CL, Thomson C, Caan BJ, Flatt SW, Newman V, Ritenbaugh C et al. Reduction in fat intake is not associated with weight loss in most women after breast cancer diagnosis: evidence from a randomized controlled trial. *Cancer* 2001; 91(1): 25-34.

- 1493 Rose DP, Connolly JM, Chlebowski RT, Buzzard IM, Wynder EL. The effects of a low-fat dietary intervention and tamoxifen adjuvant therapy on the serum estrogen and sex hormone-binding globulin concentrations of postmenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 27(3): 253-262.
- 1494 Dibbell-Hope S. The use of dance / movement therapy in the psychological adaption to breast cancer. *Arts Psychother* 2000; 27: 51-58.
- 1495 Sandel SL, Judge JO. Dance and movement program improves quality-of-life measures in breast cancer survivors. *Cancer Nurs* 2004; 28(4): 301-309.
- 1496 Haun M, Mainous RO, Looney SW. Effect of music on anxiety of women awaiting breast biopsy. *Behav Med* 2001; 27(3): 127-132.
- 1497 Reinhardt U. Investigations into synchronisation of heart rate and musical rhythm in a relaxation therapy in patients with cancer pain. *Forsch Komplement Med* 1999; 6(3): 135-141.
- 1498 Stanton AL, Danoff-Burg S, Sworowski LA, Collins CA, Branstetter AD, Rodriguez-Hanley A et al. Randomized, controlled trial of written emotional expression and benefit finding in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2002; 20(20): 4160-4168.
- 1499 Walker BL, Nail LM, Croyle RT. Does emotional expression make a difference in reactions to breast cancer? *Oncol Nurs Forum* 1999; 26(6): 1025-1032.
- 1500 Hampe R. Aesthetisches Gestalten als Krisenintervention in einer Frauenklinik. *Musik-, Tanz- Kunstther* 1997; 8: 47-53.
- 1501 Deane K, Fitch M, Carman M. An innovative art therapy program for cancer patients. *Can Oncol Nurs J* 2000; 10(4): 147-157.
- 1502 Andersen L, Hojris I, Erlandsen M, Andersen J. Treatment of breast-cancer-related lymphedema with or without manual lymphatic drainage--a randomized study. *Acta Oncol* 2000; 39(3): 399-405.
- 1503 Johansson K, Lie E, Ekdahl C, Lindfeldt J. A randomized study comparing manual lymph drainage with sequential pneumatic compression for treatment of postoperative arm lymphedema. *Lymphology* 1998; 31(2): 56-64.
- 1504 McKenzie DC, Kalda AL. Effect of upper extremity exercise on secondary lymphedema in breast cancer patients: a pilot study. *J Clin Oncol* 2003; 21(3): 463-466.

- 1505 McNeely ML, Magee DJ, Lees AW, Bagnall KM, Haykowsky M, Hanson J. The addition of manual lymph drainage to compression therapy for breast cancer related lymphedema: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 86(2): 95-106.
- 1506 Badger C, Preston N, Seers K, Mortimer P. Physical therapies for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4(4): CD003141.
- 1507 Harris SR, Hugi MR, Olivotto IA, Levine M, Steering Committee for Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 11. Lymphedema. *CMAJ* 2001; 164(2): 191-199.
- 1508 Eltahir A, Jibril JA, Squair J, Heys SD, Ah-See AK, Needham G et al. The accuracy of „one-stop“ diagnosis for 1,110 patients presenting to a symptomatic breast clinic. *J R Coll Surg Edinb* 1999; 44(4): 226-230.
- 1509 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). The Immediate Discharge Document (sign publication No. 65) [Online-Text]. 2004 [Zugriff am 27. Aug. 2007]. Gelesen unter: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign65.pdf>.
- 1510 Canadian Association of Radiation Oncologists. The palpable breast lump: information and recommendations to assist decision-making when a breast lump is detected. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. *CMAJ* 1998; 158(Suppl 3): S3-S8.
- 1511 Cancer Services Co-ordinating Group. Breast Cancer Services. All Wales Minimum Standards. Cardiff: NHS Wales; 2000.
- 1512 Steering committee in clinical practice guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. The patient's point of view. Results of the Working Group on Socio-Psychological Implications of Follow-up. *Ann Oncol* 1995; 6 Suppl 2: 65-68.
- 1513 Paradiso A, Nitti P, Frezza P, Scorpiglione N. A survey in Puglia: the attitudes and opinions of specialists, general physicians and patients on follow-up practice. *G.S.Bio.Ca.M. Ann Oncol* 1995; 6(Suppl 2): 53-56.
- 1514 Grunfeld E, Levine M, Julian J, Pritchard K, Coyle D, Mirsky D et al. A randomized controlled trial (RCT) of routine follow-up for early stage breast cancer: A comparison of primary care versus specialist care. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 43.

- 1515 Adewuyi-Dalton R, Ziebland S, Grunfeld E, Hall A. Patients' views of routine hospital follow-up: a qualitative study of women with breast cancer in remission. *Psychooncology* 1998; 7(5): 436-439.
- 1516 Albert US, Schulz KD, Alt D, Beck V, Doherty J, Holsteg K et al. Eine Leitlinie für Leitlinien: Die methodische Entwicklung und Anwendung der Leitlinie *Fraueninformation*. *Zentralbl.Gynakol.* 2003; 125(0044-4197; 12): 484-493.
- 1517 Bruera E, Willey JS, Palmer JL, Rosales M. Treatment decisions for breast carcinoma: patient preferences and physician perceptions. *Cancer* 2002; 94(0008-543; 7): 2076-2080.
- 1518 Butow P, Harrison JD, Choy ET, Young JM, Spillane A, Evans A. Health professional and consumer views on involving breast cancer patients in the multidisciplinary discussion of their disease and treatment plan. *Cancer* 2007; 110(0008-543; 9): 1937-1944.
- 1519 Elkin EB, Kim SH, Casper ES, Kissane DW, Schrag D. Desire for information and involvement in treatment decisions: elderly cancer patients' preferences and their physicians' perceptions. *J.Clin.Oncol.* 2007; 25(1527-7755; 33): 5275-5280.
- 1520 Ford S, Schofield T, Hope T. Observing decision-making in the general practice consultation: who makes which decisions? *Health Expect.* 2006; 9(1369-6513; 2): 130-137.
- 1521 Politi MC, Han PK, Col NF. Communicating the uncertainty of harms and benefits of medical interventions. *Med.Decis.Making* 2007; 27(0272-989; 5): 681-695.
- 1522 Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J.Natl.Cancer Inst.* 2001; 93(21): 1633-1637.
- 1523 Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N.Engl.J.Med.* 2001; 345(3): 159-164.
- 1524 Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HAT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J.Clin.Oncol.* 2004; 22(6): 1055-1062.

- 1525 Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J.Clin.Oncol.* 2004; 22(12): 2328-2335.
- 1526 Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, Ben-David MA, Friedman E, Solin LJ et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 2006; 24(16): 2437-2443.
- 1527 Honrado E, Osorio A, Palacios J, Benitez J. Pathology and gene expression of hereditary breast tumors associated with BRCA1, BRCA2 and CHEK2 gene mutations. *Oncogene* 2006; 25(43): 5837-5845.
- 1528 Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP, Gusterson BA, Anderson TJ, van de Vijver MJ et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J.Natl.Cancer Inst.* 1998; 90(15): 1138-1145.
- 1529 Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, Penault-Llorca F, van der Vijver M, Parry S et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin.Cancer Res.* 2005; 11(14): 5175-5180.
- 1530 Calman K, Hine D, Peto R, Boreham J, Clarke M, Purushotam A et al. Improving outcomes in breast cancer. London: NICE; 2002.
- 1531 National Breast Cancer Centre (NBCC). Clinical practice guidelines for the management of early breast cancer [Online-Text]. 2001 [Zugriff am 26. Jun. 2008]. Gelesen unter:  
[http://www.nbocc.org.au/bestpractice/resources/CPG124\\_clinicalpracticeguid.pdf](http://www.nbocc.org.au/bestpractice/resources/CPG124_clinicalpracticeguid.pdf)
- 1532 National Breast Cancer Centre (NBCC). Evidence relevant to guidelines for the investigation of breast symptoms. Camperdown: National Breast Cancer Centre (NBCC); 2006.
- 1533 National Breast Cancer Centre (NBCC). The investigation of a new breast symptom. A guide for GPs [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 13. Jun. 2007]. Gelesen unter:  
<http://www.nbcc.org.au/resources/resource.php?code=IBS>.
- 1534 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Breast cancer screening and diagnosis guidelines. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Fort Washington: NCCN; 2007.



- 1535 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 84: Management of breast cancer in women [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 26. Jun 2008]. Gelesen unter: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign84.pdf>.
- 1536 Nothacker M, Lelgemann M, Giersiepen K, Weinbrenner S. Evidenzbericht 2007 zur S3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. Berlin: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); 2007.
- 1537 National Health and Medical Research Council (NHMRC). Clinical practice guidelines for the management and support of younger women with breast cancer [Online-Text]. 2004 [Zugriff am 26. Jun 2008]. Gelesen unter: [http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/\\_files/cp101.pdf](http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/_files/cp101.pdf).
- 1538 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology - Version 2. Fort Washington: NCCN; 2006.
- 1539 Madjar H, Ohlinger R, Mundinger A, Watermann D, Frenz JP, Bader W et al. BI-RADS-analogue DEGUM criteria for findings in breast ultrasound--consensus of the DEGUM Committee on Breast Ultrasound. *Ultraschall Med* 2006; 27(4): 374-379.
- 1540 Schwartz GF, Veronesi U, Clough KB, Dixon JM, Fentiman IS, Heywang-Kobrunner SH et al. Proceedings of the Consensus Conference on Breast Conservation, April 28 to May 1, 2005, Milan, Italy. *Cancer* 2006; 107(2): 242-250.
- 1541 National Institute for Clinical Excellence (NICE). Breast Cancer: Diagnosis and Treatment. London: NICE; 2006.
- 1542 Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis (4th Edition). Brüssel: European Community; European Breast Cancer Network (EBCN); 2006.
- 1543 Crystal P, Koretz M, Shcharynsky S, Makarov V, Strano S. Accuracy of sonographically guided 14-gauge core-needle biopsy: results of 715 consecutive breast biopsies with at least two-year follow-up of benign lesions. *J.Clin.Ultrasound* 2005; 33(2): 47-52.
- 1544 Fishman JE, Milikowski C, Ramsinghani R, Velasquez MV, Aviram G. US-guided core-needle biopsy of the breast: how many specimens are necessary? *Radiology* 2003; 226(3): 779-782.

- 1545 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Image-guided vacuum assisted excision biopsy of benign breast lesions [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 05. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.nice.org.uk/ipcat.aspx?o=263454>.
- 1546 O'Higgins N, Linos DA, Blichert-Toft M, Cataliotti L, de W,C., Rochard F et al. European Guidelines for quality assurance in the surgical management of mammographically detected lesions. In: Perry N., Broders M., de Wolf C., Törnberg S., Holland R., von Karsa L. et al (Ed). European guidelines for quality assurance in breast cancer screening an diagnosis. Brüssel: Office for Official Publications of the European Communities; 2006. S. 315-321.
- 1547 Carlson RW, Anderson BO, Burstein HJ. NCCN Breast Cancer Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2006. Fort Washington: NCCN; 2006.
- 1548 EORTC Breast Cancer Cooperative Group, EORTC Radiotherapy Group, Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. J.Clin.Oncol. 2006; 24(21): 3381-3387.
- 1549 National Health and Medical Research Council (NHMRC). Clinical practice guidelines for the management of early breast cancer [Online-Text]. 2001 [Zugriff am 27. Jun 2008]. Gelesen unter: [http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/\\_files/cp74.pdf](http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/_files/cp74.pdf).
- 1550 National Coordinating Group for Surgeons in Breast Cancer Screening (NHSBSP) working with the Association of Breast Surgery at BASO. Quality assurance guidelines for surgeons in breast cancer screening [Online-Text]. 2003 [Zugriff am 2008 27. Jun]. Gelesen unter: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/nhsbsp20.pdf>.
- 1551 O'Higgins N, Linos DA, Blichert-Toft M, Cataliotti L, de Wolf C, Rochard F et al. European guidelines for quality assurance in the surgical management of mammographically detected lesions. Eur.J.Surg.Oncol. 1998; 24(2): 96-98.
- 1552 Weaver DL, Krag DN, Ashikaga T, Harlow SP, O'Connell M. Pathologic analysis of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast carcinoma: a multicenter study. Cancer 2000; 88(5): 1099-1107.

- 1553 Palesty JA, Foster JM, Hurd TC, Watroba N, Rezaishiraz H, Edge SB. Axillary recurrence in women with a negative sentinel lymph node and no axillary dissection in breast cancer. *J.Surg.Oncol.* 2006; 93(2): 129-132.
- 1554 Smidt ML, Janssen CM, Kuster DM, Bruggink ED, Strobbe LJ. Axillary recurrence after a negative sentinel node biopsy for breast cancer: incidence and clinical significance. *Ann.Surg.Oncol.* 2005; 12(1): 29-33.
- 1555 Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, Gatti G, Paganelli G, Viale G et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur.J.Cancer* 2005; 41(2): 231-237.
- 1556 Zavagno G, Carcoforo P, Franchini Z, Renier M, Barutta L, De Salvo GL et al. Axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy without axillary dissection: a study on 479 breast cancer patients. *Eur.J.Surg.Oncol.* 2005; 31(7): 715-720.
- 1557 Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 95(3): 279-293.
- 1558 Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(9): 599-609.
- 1559 Association of Breast Surgery @ BASO, Royal College of Surgeons of England. Guidelines for the management of symptomatic breast disease. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31(Suppl 1): 1-21.
- 1560 Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Breast cancer treatment. 8th ed. Bloomington: ICSI; 2005.
- 1561 NCRI Breast Clinical Studies Group. UK Clinical Guidelines for the Use of Adjuvant Trastuzumab (Herceptin®) with or Following Chemotherapy in HER2-positive Early Breast Cancer [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 27. Jun 2008]. Gelesen unter: <http://www.cancercarealliance.nhs.uk/professional/pubs/docs/national%20guidelines%20for%20the%20use%20of%20herceptinl.doc>.

- 1562 Carlson RW, Moench SJ, Hammond ME, Perez EA, Burstein HJ, Allred DC et al. HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4 Suppl 3: S1-S24.
- 1563 Crump M, Trudeau, M., Sinclair S, O'Malley F, Breast Cancer Disease Site Group. The role of trastuzumab (Herceptin®) in the treatment of women with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. Practice Guideline Report #1-15 (Version 2.2004) [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 04. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc1-15f.pdf>.
- 1564 Rosen PP, Groshen S, Kinne DW. Prognosis in T2N0M0 stage I breast carcinoma: a 20-year follow-up study. *J.Clin.Oncol.* 1991; 9(9): 1650-1661.
- 1565 Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J, Pietra JC et al. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989; 63(10): 1912-1917.
- 1566 Colleoni M, Rotmensz N, Maisonneuve P, Sonzogni A, Pruneri G, Casadio C et al. Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer. *Ann.Oncol.* 2007; 18(10): 1632-1640.
- 1567 Gasparini G, Weidner N, Bevilacqua P, Maluta S, Dalla Palma P, Caffo O et al. Tumor microvessel density, p53 expression, tumor size, and peritumoral lymphatic vessel invasion are relevant prognostic markers in node-negative breast carcinoma. *J.Clin.Oncol.* 1994; 12(3): 454-466.
- 1568 Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18(7): 1133-1144.
- 1569 Kato T, Kameoka S, Kimura T, Nishikawa T, Kobayashi M. The combination of angiogenesis and blood vessel invasion as a prognostic indicator in primary breast cancer. *Br.J.Cancer* 2003; 88(12): 1900-1908.
- 1570 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(8785): 71-85.
- 1571 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351(9114): 1451-1467.

- 1572 Osborne CK. Steroid hormone receptors in breast cancer management. *Breast Cancer Res.Treat.* 1998; 51(3): 227-238.
- 1573 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation for early breast cancer. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2000; (2)(2): CD000485.
- 1574 Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(27): 2817-2826.
- 1575 EBMG. Evidence-Based Medicine Guidelines. *Duodecim Med. Publ.*; 2006.
- 1576 Shafiq J, Delaney G, Barton MB. An evidence-based estimation of local control and survival benefit of radiotherapy for breast cancer. *Radiother.Oncol.* 2007; 84(1): 11-17.
- 1577 Van de Steene J, Soete G, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother.Oncol.* 2000; 55(3): 263-272.
- 1578 Whelan T, Darby S, Taylor C, McGale P, Ewertz M. Overviews of randomized trials of radiotherapy in early breast cancer. In: 43rd Annual Meeting ASCO (Ed). *ASCO Annual Meeting Educational Book.* Alexandria: ASCO; 2007. S. 3-6.
- 1579 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer - Version 1.* Fort Washington: NCCN; 2007.
- 1580 Antonini N, Jones H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother.Oncol.* 2007; 82(3): 265-271.
- 1581 Truong PT, Olivotto IA, Whelan TJ, Levine M, Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. *Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 16. Locoregional post-mastectomy radiotherapy.* *CMAJ* 2004; 170(8): 1263-1273.
- 1582 Truong PT, Olivotto IA, Kader HA, Panades M, Speers CH, Berthelet E. Selecting breast cancer patients with T1-T2 tumors and one to three positive axillary nodes at high postmastectomy locoregional recurrence risk for adjuvant radiotherapy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2005; 61(5): 1337-1347.
- 1583 Huang EH, Strom EA, Perkins GH, Oh JL, Chen AM, Meric-Bernstam F et al. Comparison of risk of local-regional recurrence after mastectomy or breast

- conservation therapy for patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiation stratified according to a prognostic index score. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2006; 66(2): 352-357.
- 1584 Veronesi U, Orecchia R, Zurrada S, Galimberti V, Luini A, Veronesi P et al. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann.Oncol.* 2005; 16(3): 383-388.
- 1585 Shenkier T, Weir L, Levine M, Olivotto I, Whelan T, Reyno L et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ* 2004; 170(6): 983-994.
- 1586 Hickey BE, Francis D, Lehman MH. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2006; (4)(4): CD005212.
- 1587 Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop WJ. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 2003; 21(3): 555-563.
- 1588 Belkacemi Y, Gligorov J, Laharie-Mineur H, Marsiglia H, Ozsahin M, Azria D. Concurrent administration of weekly trastuzumab and adjuvant breast radiotherapy increases skin, sophageal and cardiac acute toxicities. *ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Abstract 630.* *Clin Oncol* 2006; 24(18S)
- 1589 Belkacemi Y, Laharie-Mineur H, Gligorov J, Azria D. Potential risk and benefit of the combination of trastuzumab to chemotherapy and radiation therapy in non-metastatic breast cancer. *Cancer Radiother.* 2007; 11(5): 266-275.
- 1590 Ahn PH, Vu HT, Lannin D, Obedian E, DiGiovanna MP, Burtness B et al. Sequence of radiotherapy with tamoxifen in conservatively managed breast cancer does not affect local relapse rates. *J.Clin.Oncol.* 2005; 23(1): 17-23.
- 1591 Harris EE, Christensen VJ, Hwang WT, Fox K, Solin LJ. Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment. *J.Clin.Oncol.* 2005; 23(1): 11-16.
- 1592 Hoeller U, Borgmann K, Feyer P, Souchon R, Organgruppe „Mammakarzinom“ der DEGRO. On the interaction of adjuvant radiotherapy and tamoxifen treatment for breast cancer. *Strahlenther.Onkol.* 2007; 183(10): 535-544.

- 1593 Pierce LJ, Hutchins LF, Green SR, Lew DL, Gralow JR, Livingston RB et al. Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 2005; 23(1): 24-29.
- 1594 Whelan T, Levine M. Radiation therapy and tamoxifen: concurrent or sequential? That is the question. *J.Clin.Oncol.* 2005; 23(1): 1-4.
- 1595 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Metaanalysis, unpublished. EBCTCG; 2006.
- 1596 National Institutes of Health (NIH). Adjuvant therapy for breast cancer. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement. Bethesda: NIH; 2000.
- 1597 Fisher B, Dignam J, Wolmark N, DeCillis A, Emir B, Wickerham DL et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J.Natl.Cancer Inst.* 1997; 89(22): 1673-1682.
- 1598 Thuerlimann B, Price KN, Castiglione M, Coates AS, Goldhirsch A, Gelber RD et al. Randomized controlled trial of ovarian function suppression plus tamoxifen versus the same endocrine therapy plus chemotherapy: Is chemotherapy necessary for premenopausal women with node-positive, endocrine-responsive breast cancer? First results of International Breast Cancer Study Group Trial 11-93. *Breast* 2001; 10(Suppl 3): 130-138.
- 1599 Peto R. Five years of tamoxifen--or more? *J.Natl.Cancer Inst.* 1996; 88(24): 1791-1793.
- 1600 Stewart HJ, Forrest AP, Everington D, McDonald CC, Dewar JA, Hawkins RA et al. Randomised comparison of 5 years of adjuvant tamoxifen with continuous therapy for operable breast cancer. The Scottish Cancer Trials Breast Group. *Br J Cancer* 1996; 74(2): 297-299.
- 1601 LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group, Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369(9574): 1711-1723.
- 1602 Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, Fini A, Paladini G, Mesiti M et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated

- results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann.Oncol.* 2006; 17 Suppl 7: vii10-4.
- 1603 Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, Eidtmann H, Gademann G, Zuna I et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study. *J.Clin.Oncol.* 2007; 25(19): 2664-2670.
- 1604 Budman DR, Berry DA, Cirincione CT, Henderson IC, Wood WC, Weiss RB et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B. *J.Natl.Cancer Inst.* 1998; 90(16): 1205-1211.
- 1605 Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, DeCillis A, Dimitrov N, Mamounas E et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J.Clin.Oncol.* 1997; 15(5): 1858-1869.
- 1606 Fumoleau P, Kerbrat P, Romestaing P, Fargeot P, Bremond A, Namer M et al. Randomized trial comparing six versus three cycles of epirubicin-based adjuvant chemotherapy in premenopausal, node-positive breast cancer patients: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 01 trial. *J.Clin.Oncol.* 2003; 21(2): 298-305.
- 1607 Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-year results. *JAMA* 1995; 273(7): 542-547.
- 1608 Cady B, Stone MD, Wayne J. New therapeutic possibilities in primary invasive breast cancer. *Ann.Surg.* 1993; 218(3): 338-47; discussion 347-9.
- 1609 Fisher B, Anderson S, DeCillis A, Dimitrov N, Atkins JN, Fehrenbacher L et al. Further evaluation of intensified and increased total dose of cyclophosphamide for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-25. *J.Clin.Oncol.* 1999; 17(11): 3374-3388.
- 1610 Wilking N, Lidbrink E, Wiklund T, Erikstein B, Lindman H, Malmstrom P et al. Long-term follow-up of the SBG 9401 study comparing tailored FEC-based therapy versus marrow-supported high-dose therapy. *Ann.Oncol.* 2007; 18(4): 694-700.



- 1611 Evidence-Based Medicine Reviews (EBMR). Multi-agent chemotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; 3
- 1612 Clavarezza M, Del Mastro L, Venturini M. Taxane-containing chemotherapy in the treatment of early breast cancer patients. *Ann.Oncol.* 2006; 17 Suppl 7: vii22-6.
- 1613 Estevez LG, Munoz M, Alvarez I, Fernandez Y, Garcia-Mata J, Ruiz-Borrego M et al. Evidence-based use of taxanes in the adjuvant setting of breast cancer. A review of randomized phase III trials. *Cancer Treat.Rev.* 2007; 33(5): 474-483.
- 1614 Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005; 23(16): 3686-3696.
- 1615 Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24(12): 1940-1949.
- 1616 Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE,Jr, Mamounas EP, Fisher B et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer:National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J.Clin.Oncol.* 2006; 24(13): 2019-2027.
- 1617 Slamon DJ, Romond EH, Perez EA, CME Consultants I. Advances in adjuvant therapy for breast cancer. *Clin.Adv.Hematol.Oncol.* 2006; 4(3): suppl 1, 4-9; discussion suppl 10; quiz 2 p following suppl 10.
- 1618 Dalberg K, Mattsson A, Sandelin K, Rutqvist LE. Outcome of treatment for ipsilateral breast tumor recurrence in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res.Treat.* 1998; 49(1): 69-78.
- 1619 Deutsch M. Repeat high-dose external beam irradiation for in-breast tumor recurrence after previous lumpectomy and whole breast irradiation. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2002; 53(3): 687-691.
- 1620 Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Hans D et al. Is breast conservation after local recurrence feasible? *Eur.J.Cancer* 1991; 27(3): 240-244.

- 1621 Rauschecker H, Clarke M, Gatzemeier W, Recht A. Systemic therapy for treating locoregional recurrence in women with breast cancer. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2001; (4)(4): CD002195.
- 1622 Aberizk WJ, Silver B, Henderson IC, Cady B, Harris JR. The use of radiotherapy for treatment of isolated locoregional recurrence of breast carcinoma after mastectomy. *Cancer* 1986; 58(6): 1214-1218.
- 1623 Andersson M, Madsen EL, Overgaard M, Rose C, Dombernowsky P, Mouridsen HT. Doxorubicin versus methotrexate both combined with cyclophosphamide, 5-fluorouracil and tamoxifen in postmenopausal patients with advanced breast cancer--a randomised study with more than 10 years follow-up from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur.J.Cancer* 1999; 35(1): 39-46.
- 1624 Cheung KL, Willsher PC, Pinder SE, Ellis IO, Elston CW, Nicholson RI et al. Predictors of response to second-line endocrine therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res.Treat.* 1997; 45(3): 219-224.
- 1625 Stockler M, Wilcken N, Ghersi D, Simes RJ. The management of advanced breast cancer: systemic reviews of randomised controlled trials regarding the use of cytotoxic chemotherapy and endocrine therapy. Woolloomooloo: NHMRC National Breast Cancer Centre; 1997.
- 1626 Stockler M, Wilcken NR, Ghersi D, Simes RJ. Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat.Rev.* 2000; 26(3): 151-168.
- 1627 Ellis MJ, Hayes DF, Lippman ME. Treatment of metastatic breast cancer. In: Harris J. R. (Ed). *Diseases of the breast*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. S. 749-797.
- 1628 Hayes DF, Henderson IC, Shapiro CL. Treatment of metastatic breast cancer: present and future prospects. *Semin.Oncol.* 1995; 22(2 Suppl 5): 5-19; discussion 19-21.
- 1629 Robertson JF, Osborne CK, Howell A, Jones SE, Mauriac L, Ellis M et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2003; 98(2): 229-238.

- 1630 von Minckwitz G, Kaufmann M, Möhrle D, Schmid H, Bastert G. Hormonelle Folgetherapien nach Goserelin (Zoladex®) beim metastasierten Mammakarzinom prämenopausaler Patientinnen. *Arch Gynecol Obst* 1991; 250: 258-260.
- 1631 Feher O, Vadvorka P, Jassem J, Morack G, Advani SH, Khoo KS et al. Randomized, phase III study of epirubicin (E) versus gemcitabine (G) chemotherapy in elderly females with metastatic breast cancer (MBC). Barcelona: EBCC; 2002.
- 1632 Vogel C, O'Rourke M, Winer E, Hochster H, Chang A, Adamkiewicz B et al. Vinorelbine as first-line chemotherapy for advanced breast cancer in women 60 years of age or older. *Ann.Oncol.* 1999; 10(4): 397-402.
- 1633 Schaller G, Evers K, Papadopoulos S, Ebert A, Buhler H. Current use of HER2 tests. *Ann.Oncol.* 2001; 12 Suppl 1: S97-100.
- 1634 Ali SM, Harvey HA, Lipton A. Metastatic breast cancer: overview of treatment. *Clin.Orthop.Relat.Res.* 2003; (415 Suppl)(415 Suppl): S132-7.
- 1635 Wunder JS, Ferguson PC, Griffin AM, Pressman A, Bell RS. Acetabular metastases: planning for reconstruction and review of results. *Clin.Orthop.Relat.Res.* 2003; (415 Suppl)(415 Suppl): S187-97.
- 1636 Brown JE, Coleman RE. Metastatic Bone Disease: Developing Strategies to Optimize Management. *Am J Cancer* 2003; 2(4): 269-281.
- 1637 Clohisy DR. Metastatic bone disease: future directions. *Clin.Orthop.Relat.Res.* 2003; (415 Suppl)(415 Suppl): S95-9.
- 1638 Fourny DR, Gokaslan Z. Thoracolumbar spine: surgical treatment of metastatic disease. *Current Opinion in Orthopedics* 2003; 14(3): 144-152.
- 1639 Kelly CM, Wilkins RM, Eckardt JJ, Ward WG. Treatment of metastatic disease of the tibia. *Clin.Orthop.Relat.Res.* 2003; (415 Suppl)(415 Suppl): S219-29.
- 1640 Koizumi M, Yoshimoto M, Kasumi F, Ogata E. Comparison between solitary and multiple skeletal metastatic lesions of breast cancer patients. *Ann.Oncol.* 2003; 14(8): 1234-1240.
- 1641 Conte PF, Latreille J, Mauriac L, Calabresi F, Santos R, Campos D et al. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from a multinational randomized controlled trial. The Aredia Multinational Cooperative Group. *J.Clin.Oncol.* 1996; 14(9): 2552-2559.

- 1642 Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, Porter L, Blayney D, Sinoff C et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J.Clin.Oncol.* 1998; 16(6): 2038-2044.
- 1643 O'Rourke N, McCloskey E, Houghton F, Huss H, Kanis JA. Double-blind, placebo-controlled, dose-response trial of oral clodronate in patients with bone metastases. *J.Clin.Oncol.* 1995; 13(4): 929-934.
- 1644 Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J.* 2001; 7(5): 377-387.
- 1645 Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, Leff R, Gluck S, Stewart JF et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J.Clin.Oncol.* 1999; 17(3): 846-854.
- 1646 Antoniades J, Chen C, Gabuzda TG. Stage II carcinoma of the breast treated in sequence by surgery, chemotherapy and irradiation. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: 38.
- 1647 Bathe OF, Kaklamanos IG, Moffat FL, Boggs J, Franceschi D, Livingstone AS. Metastasectomy as a cytoreductive strategy for treatment of isolated pulmonary and hepatic metastases from breast cancer. *Surg.Oncol.* 1999; 8(1): 35-42.
- 1648 Vogl TJ, Muller PK, Mack MG, Straub R, Engelmann K, Neuhaus P. Liver metastases: interventional therapeutic techniques and results, state of the art. *Eur.Radiol.* 1999; 9(4): 675-684.
- 1649 Cardillo G, Facciolo F, Carbone L, Regal M, Corzani F, Ricci A et al. Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2002; 21(2): 302-5; discussion 305-6.
- 1650 Luker KA, Beaver K, Leinster SJ, Owens RG. Information needs and sources of information for women with breast cancer: a follow-up study. *J.Adv.Nurs.* 1996; 23(3): 487-495.
- 1651 Street RL,Jr, Voigt B, Geyer C,Jr, Manning T, Swanson GP. Increasing patient involvement in choosing treatment for early breast cancer. *Cancer* 1995; 76(11): 2275-2285.

- 1652 Weis J, Domann U. Interventionen in der Rehabilitation von Mammakarzinompatientinnen – Eine methodenkritische Übersicht zum Forschungsstand. *Rehabilitation Die* 2006; (03): 129-145.
- 1653 Velikova G, Wright EP, Smith AB, Cull A, Gould A, Forman D et al. Automated collection of quality-of-life data: a comparison of paper and computer touch-screen questionnaires. *J.Clin.Oncol.* 1999; 17(3): 998-1007.
- 1654 Velikova G, Booth L, Smith AB, Brown PM, Lynch P, Brown JM et al. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial. *J.Clin.Oncol.* 2004; 22(4): 714-724.
- 1655 Grunfeld E, Dhesy-Thind S, Levine M, Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: follow-up after treatment for breast cancer (summary of the 2005 update). *CMAJ* 2005; 172(10): 1319-1320.
- 1656 Hurria A, Hudis C. Follow-up care of breast cancer survivors. *Crit.Rev.Oncol.Hematol.* 2003; 48(1): 89-99.
- 1657 Pestalozzi BC, Luporsi-Gely E, Jost LM, Bergh J, ESMO Guidelines Task Force. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer. *Ann Oncol* 2005; 16(Suppl 1): i7-i9.
- 1658 Rojas MP, Telaro E, Russo A, Moschetti I, Coe L, Fossati R et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2005; (1)(1): CD001768.
- 1659 Selby P, Gillis C, Haward R. Benefits from specialised cancer care. *Lancet* 1996; 348(9023): 313-318.
- 1660 Loprinzi C. Follow-up care after breast cancer treatment. *Mayo Clin.Womens Healthsource* 2004; 8(9): suppl 1-2.
- 1661 Kollias J, Evans AJ, Wilson AR, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Value of contralateral surveillance mammography for primary breast cancer follow-up. *World J.Surg.* 2000; 24(8): 983-7; discussion 988-9.
- 1662 Aguiar-Bujanda D, Bohn-Sarmiento U, Aguiar-Morales J. False elevation of serum CA 15-3 levels in patients under follow-up for breast cancer. *Breast J.* 2004; 10(4): 375-376.

- 1663 Bornhak S, Heidemann E, Herschlein HJ, Simon W, Merkle E, Widmaier G et al. Symptom-oriented follow-up of early breast cancer is not inferior to conventional control. Results of a prospective multicentre study. *Onkologie* 2007; 30(8-9): 443-449.
- 1664 Hayes DF. Clinical practice. Follow-up of patients with early breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356(24): 2505-2513.
- 1665 Armer J, Fu MR, Wainstock JM, Zagar E, Jacobs LK. Lymphedema following breast cancer treatment, including sentinel lymph node biopsy. *Lymphology* 2004; 37(2): 73-91.
- 1666 Bani HA, Fasching PA, Lux MM, Rauh C, Willner M, Eder I et al. Lymphedema in breast cancer survivors: assessment and information provision in a specialized breast unit. *Patient Educ.Couns.* 2007; 66(3): 311-318.
- 1667 Hamner JB, Fleming MD. Lymphedema therapy reduces the volume of edema and pain in patients with breast cancer. *Ann.Surg.Oncol.* 2007; 14(6): 1904-1908.
- 1668 Hayes S, Cornish B, Newman B. Comparison of methods to diagnose lymphoedema among breast cancer survivors: 6-month follow-up. *Breast Cancer Res.Treat.* 2005; 89(3): 221-226.
- 1669 Francis WP, Abghari P, Du W, Rymal C, Suna M, Kosir MA. Improving surgical outcomes: standardizing the reporting of incidence and severity of acute lymphedema after sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection. *Am J Surg* 2006; 192(5): 636-639.
- 1670 Golshan M, Martin WJ, Dowlatshahi K. Sentinel lymph node biopsy lowers the rate of lymphedema when compared with standard axillary lymph node dissection. *Am.Surg.* 2003; 69(3): 209-11; discussion 212.
- 1671 Sanjuan A, Vidal-Sicart S, Zanon G, Pahisa J, Velasco M, Fernandez PL et al. Clinical axillary recurrence after sentinel node biopsy in breast cancer: a follow-up study of 220 patients. *Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging* 2005; 32(8): 932-936.
- 1672 Torrença H, Fabry H, van der Sijp JR, van Diest PJ, Pijpers R, Meijer S. Omitting axillary lymph node dissection in sentinel node negative breast cancer patients is safe: a long term follow-up analysis. *J.Surg.Oncol.* 2004; 88(1): 4-7; discussion 7-8.
- 1673 Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of Evidence [Online-Text]. 1998 [Zugriff am 06. Sept. 2007]. Gelesen unter: [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp).

**Anhang A: Suchstrategien****Suchstrategien für die Suche in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE****1. MEDLINE (PubMed):**

Datenbank: NLM Pubmed 1950 bis Eintragsdatum 23.10.2007

Recherchezeitraum: Januar 2005 bis Oktober 2007 (gemäß Auftrag)

Datum der Erstrecherche: Mai / Juni 2007

Datum der Nachrecherche: Ende Oktober 2007

<b>Nr.</b>	<b>Suchstrategie Medline über PubMed</b>	<b>Trefferanzahl<sup>1</sup></b>
1	„Breast Neoplasms“ [MeSH]	141536
2	„Breast Neoplasm*“ [TI] OR „Breast Tumor*“ [TI] OR „Breast Cancer*“ [TI] OR „Cancer* of Breast“ [TI] OR „Cancer* of the Breast“ [TI] OR „Mammary Carcinoma*“ [TI] OR „Mammary Neoplasm*“ [TI]	68292
3	(#1) OR (#2)	147423
4	„Guidelines“ [MeSH]	59376
5	„Practice Guidelines“ [MeSH]	38195
6	„Consensus Development Conferences“ [MeSH]	1300
7	„Consensus Development Conferences, NIH“ [MeSH]	257
8	„Guideline“ [Publication Type]	15638
9	„Practice Guideline“ [Publication Type]	10868
10	„Consensus Development Conference“ [Publication Type]	5439
11	„Consensus Development Conference, NIH“ [Publication Type]	568
12	guideline*[TI] OR recommendation*[TI] OR consensus[TI] OR standard*[TI] OR „position paper“ [TI] OR „clinical pathway*“ [TI] OR „clinical protocol*“ [TI] OR „good clinical practice“ [TI]	94702
13	(#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11) OR (#12)	146060
14	(#3) AND (#13)	2147
15	(#3) AND (#13) AND ((„2005“ [PDAT] : „2007“ [PDAT]) AND (English[lang] OR French[lang] OR German[lang]))	364
1: Angegeben sind hier die Trefferzahlen der Erstrecherche.		

**2. Embase (DIMDI):**

Datenbank: DIMDI EMBASE, 1974 bis 23.10.2007

Recherchezeitraum: Januar 2005 bis Oktober 2007 (gemäß Auftrag)

Datum der Erstrecherche: Juni 2007

Datum der Nachrecherche: Ende Oktober 2007

<b>Nr.</b>	<b>Suchstrategie EMBASE über DIMDI</b>	<b>Trefferanzahl<sup>1</sup></b>
1	TI=breast neoplasm? OR (CT D „breast neoplasm“? OR UT=„breast neoplasm“? OR IT=„breast neoplasm“? OR SH=„breast neoplasm“?)	148107
2	TI=breast tumor? OR (CT D „breast tumor“? OR UT=„breast tumor“? OR IT=„breast tumor“? OR SH=„breast tumor“?)	149613
3	TI=breast cancer? OR (CT D „breast cancer“? OR UT=„breast cancer“? OR IT=„breast cancer“? OR SH=„breast cancer“?)	143171
4	TI=mammary carcinoma? OR (CT D „mammary carcinoma“? OR UT=„mammary carcinoma“? OR IT=„mammary carcinoma“? OR SH=„mammary carcinoma“?)	38090
5	TI=mammary neoplasm? OR (CT D „mammary neoplasm“? OR UT=„mammary neoplasm“? OR IT=„mammary neoplasm“? OR SH=„mammary neoplasm“?)	144860
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	286508
7	TI=practice guideline? OR (CT D „practice guideline“? OR UT=„practice guideline“? OR IT=„practice guideline“? OR SH=„practice guideline“?)	123849
8	TI=guideline? OR (CT D „guideline“? OR UT=„guideline“? OR IT=„guideline“? OR SH=„guideline“?)	130915
9	TI=recommendation? OR (CT D „recommendation“? OR UT=„recommendation“? OR IT=„recommendation“? OR SH=„recommendation“?)	11085
10	TI=standard? OR (CT D „standard“? OR UT=„standard“? OR IT=„standard“? OR SH=„standard“?)	195256
11	TI=consensus development conference? OR (CT D „consensus development conference“? OR UT=„consensus development conference“? OR IT=„consensus development conference“? OR SH=„consensus development conference“?)	1858
12	TI=position paper? OR (CT D „position paper“? OR UT=„position paper“? OR IT=„position paper“? OR SH=„position paper“?)	455



Nr.	Suchstrategie EMBASE über DIMDI	Trefferanzahl <sup>1</sup>
13	TI=clinical pathway? OR (CT D „clinical pathway“? OR UT=„clinical pathway“? OR IT=„clinical pathway“? OR SH=„clinical pathway“?)	1546
14	TI=clinical protocol? OR (CT D „clinical protocol“? OR UT=„clinical protocol“? OR IT=„clinical protocol“? OR SH=„clinical protocol“?)	36067
15	TI=good clinical practice? OR (CT D „good clinical practice“? OR UT=„good clinical practice“? OR IT=„good clinical practice“? OR SH=„good clinical practice“?)	4834
16	7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15	324081
17	6 AND 16	3599
18	TI=screening? OR (CT D „screening“? OR UT=„screening“? OR IT=„screening“? OR SH=„screening“?)	205054
19	17 AND PY=2005 to 2007 AND LA=(ENGLISH; GERMAN; FRENCH) AND (PPS=Human; PPS=Cancer)	1134
20	19 NOT 18	909
1: Angegeben sind hier die Trefferzahlen der Erstrecherche.		

## **Suchstrategien für die Suche auf den Webseiten von Leitliniendatenbanken und – Anbietern**

Folgende Suchbegriffe wurden für die Recherche in der Leitliniendatenbank G-I-N verwendet:

- „Breast Neoplasms“
- „Breast Cancer“
- „Breast“
- „Mammary“

Folgende Suchbegriffe wurden für die Recherche in der Leitliniendatenbank des National Guideline Clearing House verwendet:

- „Breast Neoplasm“

Die Internetseiten aller übrigen Leitlinienanbieter (siehe Anhang B) wurden manuell durchsucht.

Die Erstrecherche in den Leitliniendatenbanken wurde im Juni 2007 durchgeführt. Eine Nachrecherche erfolgte Ende Oktober 2007.

**Anhang B: Liste aller durchsuchten Leitlinienanbieter bzw. –datenbanken**

<b>Leitlinienanbieter bzw. –datenbanken</b>	<b>Land</b>
▪ AAFP (American Academy of Family Physicians)	USA
▪ ABFM (American Board of Family Medicine)	USA
▪ ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists)	USA
▪ ACP (American College of Physicians)	USA
▪ AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality)	USA
▪ AkdÄ (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft)	BRD
▪ AMA (Alberta Medical Association)	CDN
▪ AMDA (American Medical Directors Association)	USA
▪ ASCO (American Society of Clinical Oncology)	USA
▪ AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)	BRD
▪ BÄK (Bundesärztekammer)	BRD
▪ BC Cancer Agency	CDN
▪ British Columbia Council on Clinical Practice Guidelines	CDN
▪ British Columbia Reproductive Care Program	CDN
▪ Cancer Council Australia	AUS
▪ Cancernet / National Cancer Institute	USA
▪ CCGC (The Colorado Clinical Guidelines Collaborative)	USA
▪ CCOPGI (Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative)	CDN
▪ CHSR (Centre for Health Services Research)	GB
▪ CMA (Canadian Medical Association)	CDN
▪ CPSM (College of Physicians & Surgeons of Manitoba)	CDN
▪ CREST (Clinical Resource Efficiency Support Team)	IE
▪ DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin)	BRD
▪ Deutsche Gesellschaft für Senologie	BRD
▪ Deutsche Krebsgesellschaft	BRD
▪ Deutsche Rentenversicherung Bund	BRD
▪ DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe)	BRD
▪ Eguidelines	GB
▪ Equip Magazine	GB

<b>Leitlinienanbieter bzw. –datenbanken</b>	<b>Land</b>
▪ ESMO (European Society for Medical Oncology)	INT
▪ Eusoma (European Society for Mastology)	INT
▪ Finnish Medical Society Duodecim	FI
▪ FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer)	FR
▪ GAC (Guidelines Advisory Committee)	CDN
▪ GFMER (Geneva Foundation for Medical Education and Research)	CH
▪ G-I-N (Guidelines International Network)	INT
▪ GRAS (Groupe de Recherche et d'Action pour la Santé)	BE
▪ HAS (Haute Autorité de Santé), früher ANAES	FR
▪ Health Canada LCDC (Laboratory Centre for Disease Control, CA)	CDN
▪ HSTAT (Health Services / Technology Assessment Text, USA)	USA
▪ Humana Quality Improvement / Clinical Guidelines (USA)	USA
▪ ICSI (Institute for Clinical Systems Improvement)	USA
▪ Leitliniengruppe Hessen	BRD
▪ Ministry of Health Singapore	SG
▪ MJA (Medical Journal of Australia	AUS
▪ National Comprehensive Cancer Network)	USA
▪ NBCC (National Breast Cancer Centre)	AUS
▪ NGC (The National Guideline Clearinghouse, USA)	USA
▪ NHMRC (National Health and Medical Research Council)	AUS
▪ NICE (National Institute for Clinical Excellence)	GB
▪ NIH (National Institutes of Health)	USA
▪ NSW Health (New South Wales Government)	AUS
▪ NVL (Nationale VersorgungsLeitlinien)	BRD
▪ NZGG (New Zealand Guidelines Group)	NZ
▪ Paralyzed Veterans of America	USA
▪ Perinatal Foundation Wisconsin Association for Perinatal Care	USA
▪ RACGP (Royal Australian College of General Practitioners)	AUS
▪ RCGP (Royal College of General Practitioners)	GB
▪ RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)	GB
▪ RCP (Royal College of Physicians of London)	GB
▪ RCR (Royal College of Radiologists)	GB

<b>Leitlinienanbieter bzw. –datenbanken</b>	<b>Land</b>
▪ Royal New Zealand College of General Practitioners	NZ
▪ SGO (Society of Gynecology Oncologists)	USA
▪ SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	GB
▪ SOGC (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada)	CDN
▪ Texas Cancer Council	USA
▪ Tumorzentrum Berlin	BRD
▪ Tumorzentrum Freiburg	BRD
▪ Tumorzentrum Heidelberg / Mannheim	BRD
▪ Tumorzentrum München	BRD
▪ Tumorzentrum Süd-Ost-Niedersachsen	BRD
▪ Tumorzentrum Tübingen	BRD
▪ Universitätsklinik zu Köln	BRD
▪ Universität Witten / Herdecke	BRD
▪ WHO (World Health Organization)	INT

## **Anhang C: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Leitlinien mit Ausschlussgründen**

### **Ausschlussgrund A1 (Anderer Publikationstyp [z. B. Evidenzreport, Review, HTA-Bericht])**

1. Erratum: Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: An update. *J Clin Oncol* 2006; 24(19): 3221.
2. American Society of Clinical Oncology, College of American Pathologists. Practice guidelines released for HER2 testing in breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2007; 21(1): 2.
3. Bartella L, Morris EA. Management of lesions first detected on MRI: what to do? *Breast Cancer Online* 2006; 9(2): e7.
4. BlueCross BlueShield Association, Technology Evaluation Center. Special Report: Intensity-Modulated Radiation Therapy for Cancer of the Breast or Lung [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 15. Jun. 2007]. Gelesen unter: [http://www.bcbs.com/betterknowledge/tec/vols/20/20\\_13.html](http://www.bcbs.com/betterknowledge/tec/vols/20/20_13.html).
5. Buzdar AU. St Gallen guidelines: aromatase inhibitors recommended by name for adjuvant therapy. *Ann Oncol* 2006; 17(5): 878-879.
6. Carlson RW, Hudis CA, Pritchard KI, National Comprehensive Cancer Network Breast Cancer Clinical Practice Guidelines in Oncology, American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the Use of Aromatase Inhibitors, St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. Adjuvant endocrine therapy in hormone receptor-positive postmenopausal breast cancer: evolution of NCCN, ASCO, and St Gallen recommendations. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4(10): 971-979.
7. Cheung M. Preoperative Chemotherapy for Breast Cancer: Theoretical Considerations, Summary of Research Findings, and Clinical Recommendations. *J HK Coll Radiol* 2005; 8: 30-39.
8. College of American Pathologists. Breast [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 15. Jun. 2007]. Gelesen unter: [http://www.cap.org/apps/docs/cancer\\_protocols/2005/breast05\\_pw.pdf](http://www.cap.org/apps/docs/cancer_protocols/2005/breast05_pw.pdf).
9. Come SE, Buzdar AU, Ingle JN, Arteaga CL, Brodie AM, Colditz GA et al. Proceedings of the Fourth International Conference on Recent Advances and Future Directions in Endocrine Manipulation of Breast Cancer: conference summary statement. *Clin Cancer Res* 2005; 11(2 Pt 2): 861s-864s.

10. Cserni G. Histopathologic examination of the sentinel lymph nodes. *Breast J* 2006; 12(5 Suppl 2): S152-S156.
11. Dellapasqua S, Castiglione-Gertsch M. Adjuvant endocrine therapies for postmenopausal women with early breast cancer: standards and not. *Breast* 2005; 14(6): 555-563.
12. Demonty G, Bernard-Marty C, Puglisi F, Mancini I, Piccart M. Progress and new standards of care in the management of HER-2 positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2007 ; 43(3) : 497-509.
13. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Medizinrecht. Das „nicht erkannte“ Mammakarzinom – medizinrechtliche Aspekte der Diagnostik des Mammakarzinoms [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 13. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/015-047.htm>.
14. Domann U, Bruggemann S, Klosterhuis H, Weis J. Guideline development for rehabilitation of breast cancer patients – phase 2: findings from the classification of therapeutic procedures, KTL-data-analysis. *Rehabilitation (Stuttg)* 2007; 46(4): 212-219.
15. Domann U, Weis J, Bartsch H. Qualitätssicherung in der onkologischen Rehabilitation. *Der Onkologe* 2006; 12(5): 421-427.
16. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 95(3): 279-293.
17. Gainford MC, Simmons C, Nguyen H, Verma S, Clemons M. A practical guide to the management of menopausal symptoms in breast cancer patients. *Support Care Cancer* 2005; 13(8): 573-578.
18. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16(10): 1569-1583.
19. Gradishar W. Landmark trials in endocrine adjuvant therapy for breast carcinoma. *Cancer* 2006; 106(5): 975-981.
20. Hanrahan EO, Valero V, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN. Prognosis and management of patients with node-negative invasive breast carcinoma that is 1 cm or smaller in size (stage 1; T1a,bN0M0): a review of the literature. *J Clin Oncol* 2006; 24(13): 2113-2122.

21. Kal HB, Struikmans H. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006; 107(4): 882-883.
22. Krol J, Paepke S, Jacobs VR, Paepke D, Euler U, Kiechle M et al. G-CSF in the prevention of febrile neutropenia in chemotherapy in breast cancer patients. *Onkologie* 2006; 29(4): 171-178.
23. Lakhani SR, Audretsch W, Cleton-Jensen AM, Cutuli B, Ellis I, Eusebi V et al. The management of lobular carcinoma in situ (LCIS). Is LCIS the same as ductal carcinoma in situ (DCIS)? *Eur J Cancer* 2006 ; 42(14) : 2205-2211.
24. Lea RH, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Society of Gynaecologic Oncologists of Canada. Breast cancer and abortion. *J Obstet Gynaecol Can* 2005; 27(5): 491-492.
25. Lesur A, Cutuli B, Teissier MP, Luporsi E. Role for aromatase inhibitors as adjuvant treatment of breast cancer in menopausal women: facts and questions in 2005. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006; 35(4): 327-340.
26. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(9): 599-609.
27. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(18): 1285-1291.
28. McNaught J, Reid RL, SOGC/GOC Joint Ad HOC Committee on Breast Cancer, Provencher DM, Lea RH, Jeffrey JF et al. Progesterone-only and non-hormonal contraception in the breast cancer survivor: Joint Review and Committee Opinion of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada and the Society of Gynecologic Oncologists of Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28(7): 616-639.
29. National Breast Cancer Centre (NBCC). Information for General Practitioners about the breast cancer drug Trastuzumab (Herceptin®) [Online-Text]. 2007 [Zugriff am 13. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.nbcc.org.au/resources/resource.php?code=HERS>.
30. National Breast Cancer Centre (NBCC). Synoptic breast imaging report [Online-Text]. 2007 [Zugriff am 13. Jun. 2007]. Gelesen unter: [http://www.nbcc.org.au/bestpractice/resources/RSIG222\\_synopticbreastimaging.pdf](http://www.nbcc.org.au/bestpractice/resources/RSIG222_synopticbreastimaging.pdf).
31. National Breast Cancer Centre (NBCC). Synoptic breast imaging report reference card [Online-Text]. 2007 [Zugriff am 13. Jun. 2007]. Gelesen unter: [http://www.nbcc.org.au/bestpractice/resources/RSIG223\\_synopticbreastimaging.pdf](http://www.nbcc.org.au/bestpractice/resources/RSIG223_synopticbreastimaging.pdf).



32. National Horizon Scanning Centre. Temsirolimus (CCI-779) for advanced metastatic breast cancer [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 15. Jun. 2007]. Gelesen unter: [http://pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/PDF\\_files/2005reports/temsirolimus.pdf](http://pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/PDF_files/2005reports/temsirolimus.pdf).
33. National Horizon Scanning Centre. Trastuzumab as adjuvant therapy for early stage breast cancer [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 17. Jun. 2007]. Gelesen unter: [http://pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/PDF\\_files/2005reports/trastuzumab.pdf](http://pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/PDF_files/2005reports/trastuzumab.pdf).
34. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Gemcitabine for the treatment of metastatic breast cancer [Online-Text]. 2007 [Zugriff am 15. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA116>.
35. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Hormonal therapies for the adjuvant treatment of early oestrogen-receptor-positive breast cancer [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 04. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA112Niceguidance.pdf>.
36. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Breast cancer (early) – hormonal treatments [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 17. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA112>.
37. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Breast Cancer (early) – trastuzumab [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 17. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=TA107>.
38. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Breast Cancer (early) – paclitaxel [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 17. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=TA108>.
39. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Breast Cancer (early) – docetaxel [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 17. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=TA109>.
40. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Endoscopic axillary lymph node retrieval for breast cancer [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 05. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.nice.org.uk/guidance/IPG147>.
41. National Institutes of Health. Fact Sheet Breast Cancer [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 11. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.nih.gov/about/researchresultsforthepublic/BreastCancer.pdf>.
42. Paepke S, Jacobs VR, Paepke D, Euler U, Blohmer JU, Warm M et al. Critical appraisal of primary systemic endocrine therapy in receptor-positive postmenopausal breast cancer: an update. *Onkologie* 2006; 29(5): 210-217.

43. Piccart MJ, de Valeriola D, Dal Lago L, de Azambuja E, Demonty G, Lebrun F et al. Adjuvant chemotherapy in 2005: standards and beyond. *Breast* 2005; 14(6): 439-445.
44. Purdie C. Sentinel lymph node biopsy: Review of the literature and guidelines for pathological handling and reporting. *Current Diagnostic Pathology* 2007; 13(2): 106-115.
45. Rivera E, Smith RE, Jr. Trends in recommendations of myelosuppressive chemotherapy for the treatment of breast cancer: evolution of the national comprehensive cancer network guidelines and the cooperative group studies. *Clin Breast Cancer* 2006; 7(1): 33-41.
46. Schwartz GF, Veronesi U, Clough KB, Dixon JM, Fentiman IS, Heywang-Kobrunner SH et al. Proceedings of the Consensus Conference on Breast Conservation, April 28 to May 1, 2005, Milan, Italy. *Cancer* 2006; 107(2): 242-250.
47. Silverstein MJ, Lagios MD, Recht A, Allred DC, Harms SE, Holland R et al. Image-detected breast cancer: state of the art diagnosis and treatment. *J Am Coll Surg* 2005; 201(4): 586-597.
48. Smith IE, Dowsett M, Yap YS, Walsh G, Lonning PE, Santen RJ et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006; 24(16): 2444-2447.
49. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Aromatase inhibitors in breast cancer [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 17. Jun. 2007]. Gelesen unter: [http://www.sbu.se/Filer/Content0/publikationer/3/SBU\\_Alert\\_Aromatase\\_Inhibitors\\_in\\_Breast\\_Cancer\\_200503.pdf](http://www.sbu.se/Filer/Content0/publikationer/3/SBU_Alert_Aromatase_Inhibitors_in_Breast_Cancer_200503.pdf).
50. Thuerlimann B, Koeberle D, Senn HJ. Guidelines for the adjuvant treatment of postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: past, present and future recommendations. *Eur J Cancer* 2007 ; 43(1) : 46-52.
51. Tucker SJ. Trastuzumab in adjuvant therapy for early-stage breast cancer. *Community Oncology* 2005; 2(5): 388-390.
52. Untch M, Jackisch C. Optimal treatment strategies in hormone-responsive early breast cancer: the role of aromatase inhibitors. *Onkologie* 2007; 30(1-2): 55-64.
53. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005; 23(3): 619-629.

**Ausschlussgrund A2 (Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation)**

1. American College of Radiology (ACR). ACR Appropriateness Criteria® for imaging work-up for stage I breast carcinoma [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 10. Mai 2007]. Gelesen unter:  
[http://www.acr.org/s\\_acr/bin.asp?CID=1200&DID=11864&DOC=FILE.PDF](http://www.acr.org/s_acr/bin.asp?CID=1200&DID=11864&DOC=FILE.PDF).
2. Grunfeld E, Dhesy-Thind S, Levine M, Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: follow-up after treatment for breast cancer (summary of the 2005 update). CMAJ 2005; 172(10): 1319-1320.

**Ausschlussgrund A3 (Es existiert eine aktualisierte Version dieser Leitlinie)**

1. von Minckwitz G, for The Breast Commission of the German Gynaecological Oncology Working Group (AGO). Evidence-based treatment of metastatic breast cancer – 2006 recommendations by the AGO Breast Commission. Eur J Cancer 2006; 42(17): 2897-2908.
2. von Minckwitz G, Kreienberg R, Deutsche Krebsgesellschaft. Primäre Mammakarzinome [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 13. Jun. 2007]. Gelesen unter: [http://www.kukm.de/dkg-shop/\(2ejwednupesvm545ugk2o055\)/template/start.aspx](http://www.kukm.de/dkg-shop/(2ejwednupesvm545ugk2o055)/template/start.aspx).
3. von Minckwitz G, Kreienberg R, Deutsche Krebsgesellschaft. Rezidierte und metastasierte Mammakarzinome [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 13. Jun. 2007]. Gelesen unter: [http://www.kukm.de/dkg-shop/\(2ejwednupesvm545ugk2o055\)/template/start.aspx](http://www.kukm.de/dkg-shop/(2ejwednupesvm545ugk2o055)/template/start.aspx).

**Ausschlussgrund A5 (Die Leitlinie ist nicht mehr aktuell (Überarbeitungsdatum überschritten bzw. von den Autoren als nicht mehr aktuell eingestuft))**

1. Crump M, Trudeau, M., Sinclair S, O'Malley F, Breast Cancer Disease Site Group. The role of trastuzumab (Herceptin®) in the treatment of women with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 04. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc1-15f.pdf>.
2. McCready D, Holloway C, Shelley W, Down N, Robinson P, Sinclair S et al. Surgical management of early stage invasive breast cancer: a practice guideline. Can J Surg 2005; 48(3): 185-194.
3. Thurlimann B, Senn HJ. Consensus Meeting of the 9th International Conference on Primary Therapy of Early Breast Cancer (St. Gall, January 26-29, 2005). Gynakol Geburtshilfliche Rundsch 2005; 45(3): 143-146.

**Ausschlussgrund „Erfüllt nicht E1“ (Leitlinie beinhaltet Empfehlungen zu unter 4.1.2 definierten Versorgungsaspekten)**

1. Alberta Medical Association (AMA). The Early Detection of Breast Cancer [Online-Text]. 2007 [Zugriff am 11. Jun. 2007]. Gelesen unter:  
<http://www.topalbertadoctors.org/TOP/CPG/BreastCancer/BreastCancer.htm>.
2. Al-Kali A, Ozer H. First-Cycle CSF use in breast cancer and NHL: guidelines and recommendations. *Oncology (Williston Park)* 2006; 20(14 Suppl 9): 7-12.
3. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Consultation and referral guidelines citing the evidence: how the allergist-immunologist can help. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(2 Suppl Consultation): S495-S523.
4. American Society of Clinical Oncology, Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24(18): 2932-2947.
5. Becker E, Horn S, Irle H, Knorr I, Mai H, Pottins I et al. Guidelines for the sociomedical assessment of performance in patients suffering from breast cancer. *Gesundheitswesen* 2006; 68(7): 403-420.
6. Body JJ, Coleman R, Clezardin P, Ripamonti C, Rizzoli R, Aapro M et al. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) clinical practice recommendations for the use of bisphosphonates in elderly patients. *Eur J Cancer* 2007 ; 43(5) : 852-858.
7. Bolderston A, Lloyd NS, Wong RK, Holden L, Robb-Blenderman L, Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based Care. The prevention and management of acute skin reactions related to radiation therapy: a systematic review and practice guideline. *Support Care Cancer* 2006; 14(8): 802-817.
8. Brown JK, Byers T, Doyle C, Coumeya KS, Demark-Wahnefried W, Kushi LH et al. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. *CA Cancer J Clin* 2003; 53(5): 268-291.
9. Kuschel B, Hauenstein E, Kiechle M, Meindl A. Hereditary Breast and Ovarian Cancer – Current Clinical Guidelines in Germany. *Breast Care* 2006; 1(1): 8-14.
10. Larn T, Brennan M, French J. Cosmetic and reconstructive breast surgery [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 17. Jun. 2007]. Gelesen unter:  
<http://www.racgp.org.au/Content/NavigationMenu/Publications/AustralianFamilyPhys/2006issues/afp200606/20060605lam.pdf>.

11. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(33): 5313-5327.
12. Mayor S. NICE rules on chemotherapy drugs for colon and breast cancer. *BMJ* 2006; 332(7549): 1052.
13. Morgan PA, Moffat CJ. International consensus on managing lymphoedema. *Nurs Times* 2006; 102(44): 42-44.
14. National Breast Cancer Centre (NBCC). Advice about familial aspects of breast cancer and ovarian cancer: a guide for health professionals [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 13. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.nbcc.org.au/resources/resource.php?code=BOG>.
15. National Breast Cancer Centre (NBCC). Multidisciplinary meetings for cancer care [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 13. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.nbcc.org.au/resources/resource.php?code=MDM>.
16. National Institute for Health and Clinical Excellence. Interstitial laser therapy for fibroadenomas of the breast [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 10. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.nice.org.uk/ipcat.aspx?c=222012>.
17. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Familial breast cancer: the classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care (partial update of CG14) [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 05. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg41>.
18. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Image-guided vacuum assisted excision biopsy of benign breast lesions [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 05. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.nice.org.uk/ipcat.aspx?o=263454>.
19. Prodigy. Breast Cancer – managing women with a family history [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 15. Jun. 2007]. Gelesen unter: [http://www.cks.library.nhs.uk/breast\\_cancer\\_managing\\_fh/about\\_this\\_topic](http://www.cks.library.nhs.uk/breast_cancer_managing_fh/about_this_topic).
20. Provenzano E, Pinder S. Guidelines for the handling of benign and malignant surgical breast specimens. *Current Diagnostic Pathology* 2007; 13(2): 96-105.
21. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L et al. 2006 Update of Recommendations for the use of White Blood Cell Growth Factors: an Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24(19): 3187-3205.

22. Soffiatti R, Cornu P, Delattre JY, Grant R, Graus F, Grisold W et al. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. Eur J Neurol 2006 ; 13(7) : 674-681.
23. Tjandra JJ, Kilkenny JW, Buie WD, Hyman N, Simmang C, Anthony T et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). Dis Colon Rectum 2005; 48(3): 411-423.
24. U.S. Preventive Services Task Force. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 10. Mai 2007]. Gelesen unter: <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspsbrgen.htm>

**Ausschlussgrund „Methodikkriterien nicht erfüllt“ (nicht evidenzbasiert)**

1. American College of Radiology. ACR practice guidelines for the performance of ultrasound-guided percutaneous breast interventional procedures [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 17. Jun. 2007]. Gelesen unter:  
[http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality\\_safety/guidelines/BreastImagingandIntervention/ACRPracticeGuidelineforthePerformanceofUltrasound-GuidedPercutaneousBreastInterventionalProceduresDoc6.aspx](http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/guidelines/BreastImagingandIntervention/ACRPracticeGuidelineforthePerformanceofUltrasound-GuidedPercutaneousBreastInterventionalProceduresDoc6.aspx).
2. American College of Radiology. ACR practice guidelines for the performance of stereotactically guided breast interventional procedures [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 17. Jun. 2007]. Gelesen unter:  
[http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality\\_safety/guidelines/BreastImagingandIntervention/ACRPracticeGuidelineforthePerformanceofStereotacticallyGuidedBreastInterventionalProceduresDoc5.aspx](http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/guidelines/BreastImagingandIntervention/ACRPracticeGuidelineforthePerformanceofStereotacticallyGuidedBreastInterventionalProceduresDoc5.aspx).
3. American College of Radiology. Practice guidelines for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 17. Jun. 2007]. Gelesen unter:  
[http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality\\_safety/guidelines/BreastImagingandIntervention/PracticeGuidelineforBreastConservationTherapyintheManagementofInvasiveBreastCarcinomaDoc8.aspx](http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/guidelines/BreastImagingandIntervention/PracticeGuidelineforBreastConservationTherapyintheManagementofInvasiveBreastCarcinomaDoc8.aspx).
4. American College of Radiology. Palpable breast masses.[Online-Text]. 2006 [Zugriff am 10. Mai 2007]. Gelesen unter:  
[http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality\\_safety/app\\_criteria/pdf/ExpertPanelonWomensImagingBreastWorkGroup/PalpableBreastMassesDoc3.aspx](http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/app_criteria/pdf/ExpertPanelonWomensImagingBreastWorkGroup/PalpableBreastMassesDoc3.aspx).
5. American College of Radiology. Stage 1 breast carcinoma [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 10. Mai 2007]. Gelesen unter:  
[http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality\\_safety/app\\_criteria/pdf/ExpertPanelonWomensImagingBreastWorkGroup/StageIBreastCarcinomaDoc4.aspx](http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/app_criteria/pdf/ExpertPanelonWomensImagingBreastWorkGroup/StageIBreastCarcinomaDoc4.aspx).
6. American College of Radiology (ACR). Practice guidelines for the management of ductal carcinoma in-situ of the breast (DCIS) [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 17. Jun. 2007]. Gelesen unter:  
[http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality\\_safety/guidelines/BreastImagingandIntervention/PracticeGuidelinefortheManagementofDuctalCarcinomaIn-SituoftheBreast\(DCIS\)Doc9.aspx](http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/guidelines/BreastImagingandIntervention/PracticeGuidelinefortheManagementofDuctalCarcinomaIn-SituoftheBreast(DCIS)Doc9.aspx).
7. Association of Breast Surgery @ BASO, Royal College of Surgeons of England. Guidelines for the management of symptomatic breast disease. Eur J Surg Oncol 2005; 31(Suppl 1): 1-21.

8. Association of Breast Surgery at BASO, Association of Breast Surgery at BAPRAS, Training Interface Group in Breast Surgery, Baildam A, Bishop H, Boland G et al. Oncoplastic breast surgery—a guide to good practice. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33(Suppl 1): S1-S23.
9. Baum M, Cassileth BR, Daniel R, Ernst E, Filshie J, Nagel GA et al. The role of complementary and alternative medicine in the management of early breast cancer: recommendations of the European Society of Mastology (EUSOMA). *Eur J Cancer* 2006 ; 42(12) : 1711-1714.
10. BC Cancer Agency. Cancer Management Guidelines: Breast [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 13. Jun. 2007]. Gelesen unter:  
<http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Breast/1TumourSiteTypeDemographics.htm>.
11. Beslija S, Bonnetterre J, Burstein H, Cocquyt V, Gnant M, Goodwin P et al. Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2007; 18(2): 215-225.
12. Carlson RW, Brown E, Burstein HJ, Gradishar WJ, Hudis CA, Loprinzi C et al. NCCN Task Force Report: Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4(Suppl 1): S1-S26.
13. Carlson RW, Moench SJ, Hammond ME, Perez EA, Burstein HJ, Allred DC et al. HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4 Suppl 3: S1-S24.
14. Cataliotti L, De Wolf C, Holland R, Marotti L, Perry N, Redmond K et al. Guidelines on the standards for the training of specialised health professionals dealing with breast cancer. *Eur J Cancer* 2007 ; 43(4) : 660-675.
15. D’Orsi C, Bassett LW, Berg WA, Bohm-Velez M, Evans WPI, Farria DM et al. Appropriate imaging work-up of breast microcalcifications.[Online-Text]. 2005 [Zugriff am 14. Mai 2007]. Gelesen unter:  
[http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality\\_safety/app\\_criteria/pdf/ExpertPanelonWomensImagingBreastWorkGroup/BreastMicrocalcificationsDoc1.aspx](http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/app_criteria/pdf/ExpertPanelonWomensImagingBreastWorkGroup/BreastMicrocalcificationsDoc1.aspx).
16. D’Orsi CJ, Bassett LW, Berg WA, Bohm-Velez M, Evans WPI, Farria DM et al. Work-up of nonpalpable breast masses [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 04. Jun. 2007]. Gelesen unter:  
[http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality\\_safety/app\\_criteria/pdf/ExpertPanelonWomensImagingBreastWorkGroup/NonpalpableBreastMassesDoc2.aspx](http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/app_criteria/pdf/ExpertPanelonWomensImagingBreastWorkGroup/NonpalpableBreastMassesDoc2.aspx).



17. European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. Guidelines for ultrasound guided breast biopsy [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 17. Jun. 2007]. Gelesen unter:  
[http://www.efsumb.org/efsumb/Guidelines/guidelines %20US %20guided %20breast %20biopsy.pdf](http://www.efsumb.org/efsumb/Guidelines/guidelines%20US%20guided%20breast%20biopsy.pdf).
18. European School of Oncology (ESO)-MBC Task Force. Metastatic breast cancer. Recommendations proposal from the European School of Oncology (ESO)-MBC Task Force. *Breast* 2007; 16(1): 9-10.
19. Fehm T, Müller V, Janni W, Braun S, Gebauer G, Marth C et al. Konsensusempfehlungen zu methodischen Aspekten und zur klinischen Relevanz des Nachweises disseminierter Tumorzellen (DTZ) im Knochenmark (KM) von Patientinnen mit primärem Mammakarzinom  
Ergebnisse des Konsensustreffens im Rahmen der Dreiländertagung Senologie, Stuttgart, September 2005. *Zeitschrift für Mammadiagnostik und –therapie* 2007; 4: 85-91.
20. Green S, Shank BM, Haffty BG, Halberg FE, Mitchell SE, Rabinovitch RA et al. Local regional recurrence (LR) and salvage surgery – breast cancer [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 05. Jun. 2007]. Gelesen unter:  
[http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality\\_safety/app\\_criteria/pdf/ExpertPanelonRadiationOncologyBreastWorkGroup/LocalRegionalRecurrenceandSalvageSurgeryBreastCancerDoc3.aspx](http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/app_criteria/pdf/ExpertPanelonRadiationOncologyBreastWorkGroup/LocalRegionalRecurrenceandSalvageSurgeryBreastCancerDoc3.aspx).
21. Hamm C, Walker-Dilks C. The Role of Albumin-bound Paclitaxel (Abraxane) in the Treatment of Metastatic Breast Cancer [Online-Text]. 2007 [Zugriff am 01. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebced6s.pdf>.
22. Hanna W, O'malley FP, Barnes P, Berendt R, Gaboury L, Magliocco A et al. Updated recommendations from the Canadian National Consensus Meeting on HER2/neu testing in breast cancer. *Curr Oncol* 2007; 14(4): 149-153.
23. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Breast cancer treatment. 8th ed. Bloomington: ICSI; 2005.
24. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Diagnosis of breast disease [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 04. Jun. 2007]. Gelesen unter:  
[http://www.icsi.org/guidelines\\_and\\_more/gl\\_os\\_prot/womens\\_health/breast\\_disease\\_diagnosis/breast\\_disease\\_\\_diagnosis\\_of\\_\\_guideline\\_.html](http://www.icsi.org/guidelines_and_more/gl_os_prot/womens_health/breast_disease_diagnosis/breast_disease__diagnosis_of__guideline_.html).
25. Kalaja VV, ESMO Guidelines Working Group. Recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2007; 18(Suppl 2): ii9-ii11.

26. Kataja VV, Colleoni M, Bergh J, ESMO Guidelines Task Force. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *Ann Oncol* 2005; 16(Suppl 1): i10-i12.
27. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24(12): 1940-1949.
28. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG et al. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 2006; 24(31): 5091-5097.
29. Kuehn T, Bembenek A, Decker T, Munz DL, Sautter-Bihl ML, Untch M et al. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer* 2005; 103(3): 451-461.
30. Madjar H, Ohlinger R, Mundinger A, Watermann D, Frenz JP, Bader W et al. BI-RADS-analogue DEGUM criteria for findings in breast ultrasound—consensus of the DEGUM Committee on Breast Ultrasound. *Ultraschall Med* 2006; 27(4): 374-379.
31. Molina R, Barak V, van Dalen A, Duffy MJ, Einarsson R, Gion M et al. Tumor markers in breast cancer- European Group on Tumor Markers recommendations. *Tumour Biol* 2005; 26(6): 281-293.
32. National Breast Cancer Centre (NBCC). The investigation of a new breast symptom. A guide for GPs [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 13. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.nbcc.org.au/resources/resource.php?code=IBS>.
33. National Breast Cancer Centre (NBCC). Breast fine needle aspiration cytology and core biopsy; a guide for practice [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 13. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.nbcc.org.au/resources/resource.php?code=FNA>.
34. National Breast Cancer Centre (NBCC). Clinical Practice Guidelines for the psychosocial care of adults with cancer – A summary guide [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 13. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.nbcc.org.au/resources/resource.php?code=PCAS>.
35. National Cancer Institute. Breast Cancer (PDQ®): Treatment [Online-Text]. 2007 [Zugriff am 15. Jun. 2007]. Gelesen unter: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional>.
36. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer V.2 [Online-Text]. 2007 [Zugriff am 04. Jun. 2007]. Gelesen unter: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf).

37. Pestalozzi B, ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2007; 18(Suppl 2): ii5-ii8.
38. Pestalozzi BC, Luporsi-Gely E, Jost LM, Bergh J, ESMO Guidelines Task Force. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer. *Ann Oncol* 2005; 16(Suppl 1): i7-i9.
39. Prodigy. Breast Cancer – suspected [Online-Text]. 2005 [Zugriff am 15. Jun. 2007]. Gelesen unter: [http://www.cks.library.nhs.uk/breast\\_cancer\\_suspected/about\\_this\\_topic](http://www.cks.library.nhs.uk/breast_cancer_suspected/about_this_topic).
40. Rabinovitch R, Solin LJ, Shank BM, Green S, Haffty BG, Halberg FE et al. Ductal carcinoma in situ [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 04. Jun. 2007]. Gelesen unter: [http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality\\_safety/app\\_criteria/pdf/ExpertPanelonRadiationOncologyBreastWorkGroup/DuctalCarcinomainSituDoc2.aspx](http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/app_criteria/pdf/ExpertPanelonRadiationOncologyBreastWorkGroup/DuctalCarcinomainSituDoc2.aspx).
41. Rosolowich V, Breast Disease Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Breast self-examination. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28(8): 728-730.
42. Sauer R, Sautter-Bihl ML, Budach W, Feyer P, Harms W, Souchan R et al. Accelerated partial breast irradiation: consensus statement of 3 German Oncology societies. *Cancer* 2007; 110(6): 1187-1194.
43. Talbot JN, Grahek D. Update of ‘standards, options and recommendations’ for FDG-PET in breast and gynaecological cancers. *Gynecol Obstet Fertil* 2006; 34(5): 434-436.
44. Wallis M, Tarvidon A, Helbich T, Schreer I. Guidelines from the European Society of Breast Imaging for diagnostic interventional breast procedures. *Eur Radiol* 2007; 17(2): 581-588.
45. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131(1): 18.

**Anhang D: Systeme zur Evidenz- und Empfehlungsgraduierung****AGO: Diagnostic and treatment of patients with primary and metastatic breast cancer guidelines of AGO breast commission (Version 1.0, 2007)**

## Evidenzgraduierung

Die AGO-Leitlinie gibt für die Evidenzklassifizierung das Oxford-Schema an. Es ist jedoch nicht in der Leitlinie hinterlegt. Es ist im Folgenden in der deutschen Übersetzung aufgeführt.

<b>Symbol</b>	<b>Bedeutung<sup>1</sup></b>
IA	Evidenz aufgrund von Meta-Analysen randomisierter klinischer Studien in systematischen Übersichtsarbeiten
IB	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie
IC	„Alles oder nichts“-Fallserien
IIA	Evidenz aufgrund eines systematischen Überblicks von mindestens einer gut angelegten kontrollierten systematischen Kohortenstudie ohne Randomisierung oder aus einer randomisierten Studie im Vergleich zu einer unbehandelten Kohorte
IIB	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, quasi-experimentellen Kohortenstudie einschließlich eines Vergleichs mit einer nicht behandelten Kohorte oder randomisierter kontrollierter Studien mit ungenügendem „follow up“
IIC	„Outcome“-Untersuchungen
IIIA	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller deskriptiver Studien (z. B. Fall-Kontroll-Studien, retrospektiv)
IIIB	Individuelle Fall-Kontroll-Studien
IV	Fallserien
V	Evidenz aufgrund von Berichten / Meinungen von Expertenkreisen, Konsensus-Konferenzen und / oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten ohne transparenten Beleg
1: Nach Definition des Oxford Centre for Evidence Based Medicine [1673].	

## Empfehlungsgraduierung

Die AGO verwendet die Empfehlungsgraduierung nach Oxford sowie eine eigene Empfehlungsgraduierung, die im Folgenden beide aufgeführt sind.

<b>Symbol</b>	<b>Bedeutung<sup>1</sup></b>
A	Konsistente LoE-I-Studien
B	Konsistente LoE-I- oder –II-Studien oder Extrapolationen von LoE-I-Studien
C	LoE-IV-Studien oder Extrapolationen von LoE-II- oder –III-Studien
D	LoE-V-Evidenz oder inkonsistente oder inkonklusive Studien aller Stufen
1: Nach Definition des Oxford Centre for Evidence Based Medicine [1673].	

<b>Symbol</b>	<b>Bedeutung</b>
++	Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention ist für die Patientin von großem Vorteil, wird daher uneingeschränkt empfohlen und sollte durchgeführt werden.
+	Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention ist für die Patientin von begrenztem Vorteil und kann durchgeführt werden.
+/-	Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention hat für die Patientin keinen Vorteil gezeigt. Sie kann in individuellen Fällen durchgeführt werden. Anhand gegenwärtigen Wissens kann derzeit keine allgemeine Empfehlung ausgesprochen werden.
-	Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention kann für die Patientin von Nachteil sein und sollte nicht durchgeführt werden.
--	Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention ist für die Patientin von klarem Nachteil und sollte unbedingt vermieden werden.

**ASCO SLNB: American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer**

Evidenzgraduierung

<b>Symbol</b>	<b>Bedeutung</b>
Good	Multiple studies of sentinel node biopsy (SNB) test performance based on findings on completion axillary lymph node dissection (ALND)
Limited	Few studies of SNB test performance based on findings on completion ALND or multiple studies of mapping success without test performance assessed
Insufficient	No studies of SNB test performance based on findings on completion ALND and few if any studies on mapping success

Empfehlungsgraduierung

<b>Bedeutung</b>
Recommended
Not recommended

## ASCO TM: Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer

### Evidenzgraduierung

System in Anlehnung an das System der Canadian Task Force on the periodic health examination [936].

Symbol	Bedeutung
I	Evidence from a single, high-powered, prospective, controlled study that is specifically designed to test marker or evidence from meta-analysis and / or overview of level II or III studies. In the former case, the study must be designed so that therapy and follow-up are dictated by protocol. Ideally, the study is a prospective, controlled randomized trial in which diagnostic and / or therapeutic clinical decisions in one arm are determined at least in part on the basis of marker results, and diagnostic and / or therapeutic clinical decisions in the control arm are made independently of marker results. However, study design may also include prospective but not randomized trials with marker data and clinical outcome as primary objective.
II	Evidence from study in which marker data are determined in relationship to prospective therapeutic trial that is performed to test therapeutic hypothesis but not specifically designed to test marker utility (i.e., marker study is secondary objective of protocol). However, specimen collection for marker study and statistical analysis are prospectively determined in protocol as secondary objectives.
III	Evidence from large but retrospective studies from which variable numbers of samples are available or selected. Therapeutic aspects and follow-up of patient population may or may not have been prospectively dictated. Statistical analysis for tumor marker was not dictated prospectively at time of therapeutic trial design.
IV	Evidence from small retrospective studies that do not have prospectively dictated therapy, follow-up, specimen selection, or statistical analysis. Study design may use matched case-controls, etc.
V	Evidence from small pilot studies designed to determine or estimate distribution of marker levels in sample population. Study design may include „correlation“ with other known or investigational markers of outcome but is not designed to determine clinical utility.

### Empfehlungsgraduierung

Keine Angaben zu einer systematischen Empfehlungsgraduierung.

## **BCP: Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting**

### Evidenzgraduierung

Die BCP-Leitlinie gibt für die Evidenzklassifizierung das Oxford-Schema an. Es ist jedoch nicht in der Leitlinie hinterlegt. Es ist im Folgenden in der deutschen Übersetzung aufgeführt.

<b>Symbol</b>	<b>Bedeutung<sup>1</sup></b>
IA	Evidenz aufgrund von Meta-Analysen randomisierter klinischer Studien in systematischen Übersichtsarbeiten
IB	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie
IC	„Alles oder nichts“-Fallserien
IIA	Evidenz aufgrund eines systematischen Überblicks von mindestens einer gut angelegten kontrollierten systematischen Kohortenstudie ohne Randomisierung oder aus einer randomisierten Studie im Vergleich zu einer unbehandelten Kohorte
IIB	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, quasi-experimentellen Kohortenstudie einschließlich eines Vergleichs mit einer nicht behandelten Kohorte oder randomisierter kontrollierter Studien mit ungenügendem „follow up“
IIC	„Outcome“-Untersuchungen
IIIA	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller deskriptiver Studien (z. B. Fall-Kontroll-Studien, retrospektiv)
IIIB	Individuelle Fall-Kontroll-Studien
IV	Fallserien
V	Evidenz aufgrund von Berichten / Meinungen von Expertenkreisen, Konsensus-Konferenzen und / oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten ohne transparenten Beleg
1: Nach Definition des Oxford Centre for Evidence Based Medicine [1673].	

### **Zusätzliche Evidenzgraduierung: Wording**

... the data reviewed for the establishment of these guidelines was generated primarily from case reports, case-control studies, and historical cohort studies, although there is one prospective cohort of pregnant patients from which data were collected. The level of evidence is therefore not higher than 3 ...



Empfehlungsgraduierung

Keine Angaben zu einer systematischen Empfehlungsgraduierung.

**CCO AI: The role of aromatase inhibitors in adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer**

Evidenzgraduierung

**Evidenzgraduierung: Wording**

The body of evidence in this review is primarily comprised of mature randomized controlled trial data.

Empfehlungsgraduierung:

Keine Angaben zu einer systematischen Empfehlungsgraduierung.

**CCO AT: Adjuvant Taxane therapy for women with early-stage, invasive breast cancer**

Evidenzgraduierung

**Evidenzgraduierung: Wording**

The body of evidence in this review is primarily comprised of mature randomized controlled trial data.

Empfehlungsgraduierung

Keine Angaben zu einer systematischen Empfehlungsgraduierung.

**CCO DCIS: Management of ductal carcinoma in situ of the breast**

Evidenzgraduierung

**Evidenzgraduierung: Wording**

The body of evidence in this review is primarily comprised of mature randomized controlled trial data.

Empfehlungsgraduierung

Keine Angaben zu einer systematischen Empfehlungsgraduierung.

**CCO DI: Diagnostic imaging in breast cancer: recommendations report**

Evidenzgraduierung

Keine Angaben zu einer systematischen Evidenzgraduierung.

Empfehlungsgraduierung

<b>Empfehlungsgraduierung</b>
Indicated
Indicated (supplementary)
Not indicated

**CCO HER2: The role of Her2 in systemic and radiation therapy for women with breast cancer**

Evidenzgraduierung

**Evidenzgraduierung: Wording**

The body of evidence in this review is primarily comprised of mature randomized controlled trial data.

Empfehlungsgraduierung

Keine Angaben zu einer systematischen Empfehlungsgraduierung.

**CCO G: The role of Gemcitabine in the management of metastatic breast cancer**

Evidenzgraduierung

**Evidenzgraduierung: Wording**

The body of evidence in this review is primarily comprised of mature randomized controlled trial data.

Empfehlungsgraduierung

Keine Angaben zu einer systematischen Empfehlungsgraduierung.

**CCO TR: The role of Trastuzumab in adjuvant and neoadjuvant therapy in women with Her2-overexpressing breast cancer**

Evidenzgraduierung

**Evidenzgraduierung: Wording**

The body of evidence in this review is primarily comprised of mature randomized controlled trial data.

Empfehlungsgraduierung

Keine Angaben zu einer systematischen Empfehlungsgraduierung.



**DEGRO: Radiotherapy of breast carcinoma**

Die DEGRO-Leitlinie gibt eine Evidenz- und Empfehlungsgraduierung nach dem Oxford-Schema an, ohne dieses zu hinterlegen. Es ist im Folgenden deutsch übersetzt aufgeführt.

## Evidenzgraduierung

<b>Symbol</b>	<b>Bedeutung<sup>1</sup></b>
IA	Evidenz aufgrund von Meta-Analysen randomisierter klinischer Studien in systematischen Übersichtsarbeiten
IB	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie
IC	„Alles oder nichts“-Fallserien
IIA	Evidenz aufgrund eines systematischen Überblicks von mindestens einer gut angelegten kontrollierten systematischen Kohortenstudie ohne Randomisierung oder aus einer randomisierten Studie im Vergleich zu einer unbehandelten Kohorte
IIB	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, quasi-experimentellen Kohortenstudie einschließlich eines Vergleichs mit einer nicht behandelten Kohorte oder randomisierter kontrollierter Studien mit ungenügendem „follow up“
IIC	„Outcome“-Untersuchungen
IIIA	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller deskriptiver Studien (z. B. Fall-Kontroll-Studien, retrospektiv)
IIIB	Individuelle Fall-Kontroll-Studien
IV	Fallserien
V	Evidenz aufgrund von Berichten / Meinungen von Expertenkreisen, Konsensus-Konferenzen und / oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten ohne transparenten Beleg
1: Nach Definition des Oxford Centre for Evidence Based Medicine [1673].	

## Empfehlungsgraduierung

<b>Symbol</b>	<b>Bedeutung<sup>1</sup></b>
A	Konsistente LoE-I-Studien

B	Konsistente LoE-I- oder –II-Studien oder Extrapolationen von LoE-I-Studien
C	LoE-IV-Studien oder Extrapolationen von LoE-II- oder –III-Studien
D	LOE-V-Evidenz oder inkonsistente oder inkonklusive Studien aller Stufen
GCP	Good clinical practice
1: Nach Definition des Oxford Centre for Evidence Based Medicine [1673].	

**DRV: Leitlinie für die Rehabilitation von Patientinnen mit Brustkrebs**

## Evidenzgraduierung

<b>Symbol</b>	<b>Bedeutung<sup>1</sup></b>
Level I	Meta-Analysen von RCTs oder einzelne RCTs (mit schmalem Konfidenzintervall)
Level II	Meta-Analysen von Kohortenstudien oder einzelne Kohortenstudien oder RCTs niedriger Qualität
Level III	Meta-Analysen von Fall-Kontroll-Studien oder einzelne Fall-Kontroll-Studien
Level IV	Fallserien oder Kohorten und Fall-Kontroll-Studien geringer Qualität
1: Die Einstufung der Studien in die Evidenzgrade I-IV erfolgte in Anlehnung an die Skalen der Oxford Levels of Evidence [1673]. Dabei wurden zur Vereinfachung die Untergruppierungen in den Einzelstufen I-IV in der jeweiligen Gesamtstufe zusammengefasst.	

## Empfehlungsgraduierung

Keine Angaben zu einer systematischen Empfehlungsgraduierung.

**FNCLCC : Recommandation pour la pratique clinique St-Paul-De-Vence : „Cancers du sein“**

## Evidenzgraduierung

<b>Symbol</b>	<b>Bedeutung</b>
	<b>Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature</b>
Niveau 1	Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées
Niveau 2	Essais comparatifs randomisés de faible puissance Etudes comparatifs non randomisées bien menées Etudes de cohorte
Niveau 3	Etudes cas-témoins Essais comparatifs avec série historique
Niveau 4	Etudes comparatives comportant des biais importants Etudes rétrospectives Séries de cas Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)

## Empfehlungsgraduierung

<b>Symbol</b>	<b>Bedeutung</b>
Grade A	Preuve scientifique établie
Grade B	Présomption scientifique
Grade C	Faible niveau de preuve scientifique

**FNCLCC PET: Synthesis bulletin of 2005 surveillance. Clinical practice recommendations: The use of PET-FDG in cancers of the breast, ovary and uterus**

Evidenzgraduierung

<b>Symbol</b>	<b>Bedeutung</b>
Niveau A	Il existe une (des) méta-analyse(s) «de bonne qualité» ou plusieurs essais randomisés «de bonne qualité» dont les résultats sont cohérents.
Niveau B	Il existe des preuves «de qualité correcte» : essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2). Les résultats de ces études sont cohérents dans l'ensemble.
Niveau C	Les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique ou leurs résultats ne sont pas cohérents dans l'ensemble.
Niveau D	Il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas.
Accord d'experts	Il n'existe pas de données pour la méthode concernée mais l'ensemble des experts est unanime.

Empfehlungsgraduierung

<b>Symbol</b>	<b>Bedeutung</b>
Standard	Un Standard correspond à une attitude clinique reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence par les experts.
Option	Des Options correspondent à plusieurs attitudes cliniques reconnues comme appropriées par les experts. Une Option peut avoir la préférence des experts.

## **FMS: A practice guideline for diagnosis and treatment of ductal in situ carcinoma of the breast**

### Evidenzgraduierung

<b>Symbol</b>	<b>Bedeutung<sup>1</sup></b>
Level I	The evidence is based on randomized, controlled trials (or meta-analysis of such trials) of adequate size to ensure a low risk of incorporating false-positive or false-negative results.
Level II	The evidence is based on randomized, controlled trials that are too small to provide level I evidence. These may show either positive trends that are not statistically significant or no trends and are associated with a high risk of false negative results.
Level III	The evidence is based on nonrandomized, controlled or cohort studies, case series, case-controlled studies or cross-sectional studies.
Level IV	The evidence is based on the opinion of respected authorities or that of expert committees as indicated in published consensus conferences or guidelines.
Level V	The evidence expresses the opinion of those individuals who have written and reviewed these guidelines, based on their experience, knowledge of the relevant literature and discussion with their peers.
1: System der Evidenzgraduierung der Canadian Task Force on the Periodic Health Examination [936]	

### Empfehlungsgraduierung

Keine Angaben zu einer systematischen Empfehlungsgraduierung.

**NBCC TR: Recommendations for use of Trastuzumab (Herceptin) for the treatment of HER2-positive breast cancer****NBCC AI: Recommendations for aromatase inhibitors as adjuvant endocrine therapy**

## Evidenzgraduierung

<b>Symbol</b>	<b>Bedeutung</b>
Level I	Evidence is obtained from a systematic review of all relevant randomised controlled trials.
Level II	Evidence is obtained from at least one properly designed randomised controlled trial.
Level III	Evidence is obtained from well designed controlled trials without randomisation; OR from well designed cohort or case control analytic studies, preferably from more than one centre of research group; OR from multiple time series with or without the intervention.
Level IV	This represents the opinions of respected authorities based on clinical experience, descriptive studies or reports of expert committees.

## Empfehlungsgraduierung

Keine Angaben zu einer systematischen Empfehlungsgraduierung.

**NCCPC: Referral guidelines for suspected cancer in adults and children**

## Evidenzgraduierung

Symbol	Bedeutung
Levels of evidence	
Ia	Systematic review or meta-analysis of randomised controlled trials
Ib	At least one randomised controlled trial
II	At least one well-designed controlled study without randomisation
Iib	At least one well-designed quasi-experimental study, such as a cohort study
III	Well-designed non-experimental descriptive studies, case-control studies, and case series
IV	Expert committee reports, opinions and / or clinical experience of respected authorities
NICE	NICE guidelines or Health Technology Appraisal programme

Symbol	Bedeutung
Levels of evidence for studies of the accuracy of diagnostic tests	
Ia	Systematic review (with homogeneity <sup>1</sup> ) of level-1 studies <sup>2</sup>
Ib	Level-1 studies <sup>2</sup>
II	Level-2 studies <sup>3</sup> ; Systematic reviews of level-2 studies
III	Level-3 studies <sup>4</sup> ; Systematic reviews of level-3 studies
IV	Evidence obtained from expert committee reports or opinions and / or clinical experience without explicit critical experience, based on physiology, bench research, or 'first principles'.
<p>1: Homogeneity means there are no or minor variations in the directions and degrees of results between individual studies that are included in the systematic review.</p> <p>2: Level-1 studies are studies that use a blind comparison of the test with a validation reference standard (gold standard) in a sample of patients that reflects the population to whom the test would apply</p> <p>3: Level-2 studies are studies that have only one of the following: Narrow population (the sample does not reflect the population to whom the test would apply). Use a poor reference standard (defined as that where a 'test' is included in the 'reference', or where the 'testing' affects the 'reference'). The comparison between the test and reference standard is not blind. Case-control studies.</p> <p>4: Level-3 studies are studies that have at least two of three of the features listed above<sup>3</sup></p>	



## Empfehlungsgraduierung

<b>Symbol</b>	<b>Bedeutung</b>
Grading of recommendations	
A	Based directly on level I evidence
B	Based directly on level II evidence or extrapolated from level I evidence
C	Based directly on level III evidence or extrapolated from level I or II evidence
D	Based directly on level IV evidence or extrapolated from level I, level II or level II evidence
A NICE	Recommendation taken from NICE guideline or Technology Appraisal
GPP	Good practice point based on the clinical experience of the Guideline Development Group

<b>Symbol</b>	<b>Bedeutung</b>
Classification of recommendations for studies of the accuracy of diagnostic tests	
A (DS)	Studies with level of evidence Ia or Ib
B (DS)	Studies with level of evidence II
C (DS)	Studies with level of evidence III
D (DS)	Based on studies with level of evidence IV

**SCCPG FU: Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 9. follow-up after treatment for breast cancer**

Evidenzgraduierung

<b>Symbol</b>	<b>Bedeutung<sup>1</sup></b>
Level I	The evidence is based on randomized, controlled trials (or meta-analysis of such trials) of adequate size to ensure a low risk of incorporating false-positive or false-negative results.
Level II	The evidence is based on randomized, controlled trials that are too small to provide level I evidence. These may show either positive trends that are not statistically significant or no trends and are associated with a high risk of false negative results.
Level III	The evidence is based on nonrandomized, controlled or cohort studies, case series, case-controlled studies or cross-sectional studies.
Level IV	The evidence is based on the opinion of respected authorities or that of expert committees as indicated in published consensus conferences or guidelines.
Level V	The evidence expresses the opinion of those individuals who have written and reviewed these guidelines, based on their experience, knowledge of the relevant literature and discussion with their peers.
1: System der Evidenzgraduierung der Canadian Task Force on the Periodic Health Examination [936]	

Empfehlungsgraduierung

Keine Angaben zu einer systematischen Empfehlungsgraduierung.

**SIGN: Management of Breast Cancer in Women**

## Evidenzgraduierung

<b>Symbol</b>	<b>Bedeutung</b>
1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well conducted meta analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

## Empfehlungsgraduierung

<b>Symbol</b>	<b>Bedeutung</b>
A	At least one meta-analysis, systematic review of RCTs, or RCTs rated as 1++ and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++

D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+
√	Good Practice Point Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

**SDPM: Postmastectomy pain syndrome evidence based guidelines and decision trees**

## Evidenzgraduierung

<b>Symbol</b>	<b>Bedeutung</b>
Niveau A	Il existe une ou des méta-analyses de 'bonne qualité' ou plusieurs essais randomisés 'de bonne qualité' dont les résultats sont cohérents.
Niveau B	Il existe des preuves 'de qualité correcte' : essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2). Les résultats de ces études sont cohérents dans l'ensemble.
Niveau C	Les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique ou leurs résultats ne sont pas cohérents dans l'ensemble.
Niveau D	Il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas.
Accord d'experts	Il n'existe pas de données pour la méthode concernée mais l'ensemble des experts est unanime.

## Empfehlungsgraduierung

Keine Angaben zu einer systematischen Empfehlungsgraduierung.

### **S3-Leitlinie: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau**

Evidenzgraduierung

Klassifikation nach dem Oxford-Schema

Studien zu Therapie / Prävention / Ätiologie

<b>Symbol</b>	<b>Bedeutung</b>
1a	Systematische Übersicht über randomisierte kontrollierte Studien (RCT)
1b	Eine RCT (mit engem Konfidenzintervall)
1c	Alle-oder-keiner-Prinzip
2a	Systematische Übersicht gut geplanter Kohortenstudien
2b	Eine gut geplante Kohortenstudie oder ein RCT minderer Qualität
2c	Outcome-Studien, ökologische Studien
3a	Systematische Übersicht über Fall-Kontroll-Studien
3b	Eine Fall-Kontroll-Studie
4	Fallserien oder Kohorten-/Fall-Kontroll-Studien minderer Qualität
5	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung

Evidenzgraduierung – Studien zur Diagnose

<b>Symbol</b>	<b>Bedeutung</b>
1a	Systematische Übersicht über Level 1 diagnostische Studien oder diagnostische Entscheidungsregel, begründet auf 1b-Studien, validiert in verschiedenen klinischen Zentren
1b	Validierungs-Kohortenstudie mit gutem Referenzstandard oder diagnostische Entscheidungsregel, validiert in einem Zentrum
1c	Alle-oder-keiner-Prinzip (absolute SpPins und SnNouts)
2a	Systematische Übersicht über Level 2 diagnostische Studien
2b	Explorative Kohortenstudie mit gutem Referenzstandard
3a	Systematische Übersicht über Level 3 diagnostische Studien
3b	Nichtkonsekutive Studie oder ohne Konsistenz der angewendeten Referenzstandards

4	Fall-Kontroll-Studie, schlechte oder nicht unabhängige Referenzstandards
5	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen / Laborforschung

#### Empfehlungsgraduierung

<b>Symbol</b>	<b>Bedeutung</b>
A	Starke Empfehlung
B	Empfehlung
0	Empfehlung offen
GCP	Konsensus über „good clinical practice“

**Anhang E: Extraktionsbogen DELBI-Bewertungstool****Formular zur Bewertung von Leitlinien mit dem DELBI-Instrument der AWMF / ÄZQ**

Leitlinie:			
Quelle / Jahr:			
Bewerter/-in 1:		Bewerter/-in 2:	
Bewertet am:			
<b>Summary</b>			
Frage	Punkte		Kommentar
	Bewerter/ -in		
	1	2	
Trifft überhaupt nicht zu 1 – 2 – 3 – 4 Trifft uneingeschränkt zu			
<b>Domäne 1: Geltungsbereich und Zweck</b>			
1. Das Gesamtziel der Leitlinie ist differenziert beschrieben.			
2. Die in der Leitlinie behandelten medizinischen Fragen / Probleme sind differenziert beschrieben.			
3. Die Patienten, für die die Leitlinie gelten soll, sind eindeutig beschrieben.			
<b>Punkte Domäne 1: von 24</b>			
<b>Domäne 2: Beteiligung von Interessengruppen</b>			
4. Die Entwicklergruppe der Leitlinie schließt Mitglieder aller relevanten Berufsgruppen ein.			
5. Die Ansichten und Präferenzen der Patienten wurden ermittelt.			
6. Die Anwenderzielgruppe der Leitlinie ist definiert.			
7. Die Leitlinie wurde in einer Pilotstudie von Mitgliedern der Anwenderzielgruppe getestet.			
<b>Punkte Domäne 2: von 32</b>			



<b>Domäne 3: Methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung</b>			
8. Bei der Suche nach der Evidenz wurden systematische Methoden angewandt.			
9. Die Kriterien für die Auswahl der Evidenz sind klar beschrieben.			
10. Die zur Formulierung der Empfehlungen verwendeten Methoden sind klar beschrieben.			
11. Bei der Formulierung der Empfehlungen wurden gesundheitlicher Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken berücksichtigt.			
12. Die Verbindung zwischen Empfehlungen und der zugrunde liegenden Evidenz ist explizit dargestellt.			
13. Die Leitlinie ist vor ihrer Veröffentlichung durch externe Experten begutachtet worden.			
14. Ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie ist angegeben.			
			Erstellungsdatum:
			Letzte Überarbeitung:
<b>Punkte Domäne 3: von 56</b>			
<b>Domäne 4: Klarheit und Gestaltung</b>			
15. Die Empfehlungen der Leitlinie sind spezifisch und eindeutig.			
16. Die verschiedenen Handlungsoptionen [Handlungsalternativen] für das Versorgungsproblem sind dargestellt.			
17. Schlüsselempfehlungen der Leitlinie sind leicht zu identifizieren.			
18. Es existieren Instrumente bzw. Materialien, die die Anwendung der Leitlinie unterstützen.			
<b>Punkte Domäne 4: von 32</b>			
<b>Domäne 5: Anwendbarkeit</b>			
19. Die möglichen organisatorischen Barrieren gegenüber der Anwendung der Empfehlungen werden diskutiert.			

20. Die durch die Anwendung der Empfehlungen der Leitlinie möglicherweise entstehenden finanziellen Auswirkungen werden berücksichtigt.			
21. Die Leitlinie benennt wesentliche Messgrößen für das Monitoring und / oder die Überprüfungskriterien.			
<b>Punkte Domäne 5: von 24</b>			
<b>Domäne 6: Redaktionelle Unabhängigkeit</b>			
22. Die Leitlinie ist redaktionell von der (den) finanzierenden Organisation(en) unabhängig.			
23. Interessenkonflikte von Mitgliedern der Leitlinienentwicklungsgruppe wurden dokumentiert.			
<b>Punkte Domäne 6: von 16</b>			
<b>Domäne 7: Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem</b>			
24. Es liegen Empfehlungen zu präventiven, diagnostischen, therapeutischen und rehabilitativen Maßnahmen in den verschiedenen Versorgungsbereichen vor.			
25. Es existieren Angaben, welche Maßnahmen unzweckmäßig, überflüssig oder obsolet erscheinen.			
26. Die klinische Information der Leitlinie ist so organisiert, dass der Ablauf des medizinischen Entscheidungsprozesses systematisch nachvollzogen wird und schnell erfassbar ist.			
27. Es ist eine Strategie / ein Konzept für die einfache Zugänglichkeit und für die Verbreitung der Leitlinie dargelegt. [Dissemination]			
28. Ein Konzept zur Implementierung der Leitlinie wird beschrieben.			
29. In der Leitlinie ist eine Beschreibung zum methodischen Vorgehen (Leitlinien-Report) hinterlegt.			

**Anhang F: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen**

Im Folgenden sind potenzielle Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter <http://www.iqwig.de> abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

**Externe Sachverständige, Berichterstellung**

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>	<b>Frage 8</b>
Dr. Monika Nothacker	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Liat Fishmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Silke Astroth	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Thomas Langer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Susanne Weinbrenner	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

**Externe Sachverständige, externes Review**

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>	<b>Frage 8</b>
Dr. Martina Dombrowski	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 8 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma<sup>1</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut<sup>2</sup> finanziell profitieren könnte?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt<sup>3</sup> beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 3:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen – oder für (populär-)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?<sup>4</sup>

*Frage 4:* Haben Sie und / oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie und / oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind, innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B.

---

<sup>1</sup> Mit solchen „Personen, Institutionen oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z. B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

<sup>2</sup> Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und / oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

<sup>3</sup> „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z. B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

<sup>4</sup> Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben, reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 7:* Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 8:* Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?