

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

**Vorbericht (vorläufige Leitlinienbewertung)**

Auftrag V06-05  
Version 1.0  
Stand: 21.04.2008

# 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

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. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

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.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Leitlinienbewertung. Zu diesem Bericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichts führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen finden Sie auf der Internetseite des Instituts ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und einen Leitfaden.

Schlagwörter: Disease-Management-Programm, Brustkrebs, methodische Leitlinienbewertung, evidenzbasierte Leitlinien

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. Vorbericht V06-05. Köln: IQWiG; 2008.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>x</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>4 Methoden</b> .....	<b>7</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Leitlinien in die Untersuchung</b> .....	<b>7</b>
4.1.1 Population.....	7
4.1.2 Versorgungsaspekte .....	7
4.1.3 Leitlinienscreening .....	8
4.1.3.1 Allgemeine Ein- / Ausschlusskriterien.....	8
4.1.3.2 Methodische Ausschlusskriterien.....	9
<b>4.2 Leitlinienrecherche</b> .....	<b>10</b>
4.2.1 Identifizierung relevanter Leitlinien.....	10
<b>4.3 Leitlinienbewertung</b> .....	<b>11</b>
4.3.1 Methodische Bewertung von De-novo-Leitlinien.....	11
4.3.2 Methodische Bewertung adaptierter Leitlinien .....	12
<b>4.4 Synthese der Kernempfehlungen</b> .....	<b>13</b>
<b>4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan</b> .....	<b>14</b>
4.5.1 Änderungen durch die Stellungnahmen zum Berichtsplan .....	14
4.5.2 Ergänzungen während der Erstellung des Vorberichts .....	15
<b>5 Ergebnisse</b> .....	<b>16</b>

<b>5.1</b>	<b>Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....</b>	<b>16</b>
5.1.1	Ergebnisse der Recherche in bibliographischen Datenbanken .....	16
5.1.2	Ergebnisse der Recherche in Leitliniendatenbanken .....	16
5.1.3	Anfragen an Autoren oder Fachgesellschaften .....	16
5.1.4	Stellungnahmen zum Berichtsplan.....	17
5.1.5	Resultierender Leitlinienpool.....	18
<b>5.2</b>	<b>Ergebnisse der Leitlinienbewertung.....</b>	<b>23</b>
5.2.1	Ergebnisse der Bewertung von De-novo-Leitlinien.....	23
5.2.2	Ergebnisse der Bewertung von adaptierten Leitlinien .....	23
<b>5.3</b>	<b>Synthese der Kernempfehlungen.....</b>	<b>27</b>
5.3.1	Diagnostik und Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie .....	30
5.3.2	Therapie.....	33
5.3.2.1	Patientinneninformation .....	33
5.3.2.2	Psychosoziale Betreuung.....	34
5.3.2.3	Operative Therapie des Brustkrebses (ohne Sonderformen).....	35
5.3.2.4	Strahlentherapie.....	37
5.3.2.5	Systemische (neo-)adjuvante Therapie .....	38
5.3.2.6	Vorgehen bei Sonderformen des Brustkrebses .....	45
5.3.3	Nachsorge.....	49
5.3.4	Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Erkrankungen.....	50
5.3.4.1	Diagnostik und Therapie des Lokalrezidivs.....	50
5.3.4.2	Fernmetastasen .....	51
5.3.5	Palliativtherapie und Schmerztherapie.....	55
5.3.6	Rehabilitation .....	56
5.3.7	Kooperation der Versorgungssektoren.....	57
<b>5.4</b>	<b>Zusammenfassung der Extraktion der Kernempfehlungen.....</b>	<b>58</b>
5.4.1	Neue Empfehlungen.....	58
5.4.2	Spezifischere Empfehlungen.....	62
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>66</b>
<b>7</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>70</b>
<b>8</b>	<b>Tabellarische Darstellung der Kernempfehlungen.....</b>	<b>72</b>
<b>9</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>246</b>
<b>Anhang A: Suchstrategien.....</b>		<b>397</b>
<b>Anhang B: Liste aller durchsuchten Leitlinienanbieter bzw. -datenbanken.....</b>		<b>401</b>

**Anhang C: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Leitlinien mit  
Ausschlussgründen..... 404**

**Anhang D: Systeme zur Evidenz- und Empfehlungsgraduierung..... 418**

**Anhang E: Extraktionsbogen DELBI-Bewertungstool ..... 444**

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	Einschlusskriterien .....	8
Tabelle 2:	Ausschlusskriterien.....	8
Tabelle 3:	Methodische Einschlusskriterien.....	9
Tabelle 4:	Quellen für Leitlinienrecherche.....	10
Tabelle 5:	Gesamtübersicht der Leitlinienrecherche .....	19
Tabelle 6:	Eingeschlossene Leitlinien .....	21
Tabelle 7:	DELBI-Bewertungen der eingeschlossenen De-novo-Leitlinien (standardisierte Domänenwerte) .....	24
Tabelle 8:	DELBI-Bewertungen der eingeschlossenen adaptierten Leitlinien (standardisierte Domänenwerte).....	25
Tabelle 9:	Ergebnisse des Fragensegments zur Beurteilung des Adaptierungsprozesses ...	26
Tabelle 10:	Spektrum der in den Leitlinien abgedeckten Versorgungsbereiche des DMP Brustkrebs.....	28
Tabelle 11:	Übersicht über neue und spezifischere Empfehlungen der Leitlinien.....	65
Tabelle 12:	Empfehlungen zur Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie .	72
Tabelle 13:	Empfehlungen zur Patientinneninformation.....	93
Tabelle 14:	Empfehlungen zur psychosozialen Betreuung .....	95
Tabelle 15:	Empfehlungen zur adjuvanten operativen Therapie.....	99
Tabelle 16:	Empfehlungen zur adjuvanten Strahlentherapie.....	114
Tabelle 17:	Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie.....	120
Tabelle 18:	Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie.....	134
Tabelle 19:	Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Antikörpertherapie.....	151
Tabelle 20:	Empfehlungen zur adjuvanten Therapie mit Bisphosphonaten.....	156
Tabelle 21:	Empfehlungen zur komplementärmedizinischen systemischen Therapie.....	158
Tabelle 22:	Empfehlungen zu Sonderformen: Ductale Carcinoma in Situ (DCIS) .....	159
Tabelle 23:	Empfehlungen zu Sonderformen: Lokal fortgeschrittener Brustkrebs.....	168
Tabelle 24:	Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs und Multimorbidität .....	169
Tabelle 25:	Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs und Schwangerschaft .....	170
Tabelle 26:	Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs bei jungen Patientinnen.....	181
Tabelle 27:	Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs bei älteren Patientinnen.....	182



Tabelle 28: Empfehlungen zur Nachsorge .....	184
Tabelle 29: Empfehlungen zum Lokalrezidiv .....	202
Tabelle 30: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen.....	208
Tabelle 31: Empfehlungen zur Palliativtherapie und Schmerztherapie .....	236
Tabelle 32: Empfehlungen zur Rehabilitation.....	238
Tabelle 33: Empfehlungen zur Kooperation der Versorgungssektoren .....	242

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Leitlinienrecherche und -screening, Leitlinienpool für die Bewertung..... 20

**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
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-Fluoruracil
CT	Computertomographie
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
GeKiD	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
G-I-N	Guidelines International Network
GoR	Grade of recommendation (Empfehlungsgrad)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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	Magnetresonanztomographie
NBCC	National Breast Cancer Coalition
NCCPC	National Collaborating Centre for Primary Care
NGC	National Guideline Clearinghouse
PAI	Plasminogen activator inhibitor (Plasminogenaktivatorinhibitor)
PET	Positronenemissionstomographie
RSAV	Risikostrukturausgleichsverordnung
SCCPG	Steering Committee 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)

## **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. Fernmetastasen sind sowohl lymphogen als auch hämatogen bedingt und betreffen v. a. das Skelettsystem (bei bis zu 70 %) [14], 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 Leitlinienadaption 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 werden 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

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.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Bewertung des IQWiG, zu der Stellungnahmen eingereicht werden können. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf den Internetseiten des Instituts unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf den Internetseiten des Instituts in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

## **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 werden als Entwurfsfassungen im Vorbericht nur dann berücksichtigt, wenn das angegebene Veröffentlichungsdatum einer überarbeiteten oder neu erstellten Leitlinie vor dem geplanten Zeitpunkt der Fertigstellung des Abschlussberichtes durch das IQWiG liegt.	

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 Literaturzitationen 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 grundsätzlich mit den Referenzen der ihnen zugrunde liegenden Primär- / Sekundärliteratur hinterlegt
3.	Die Kernempfehlungen der Leitlinie sind grundsätzlich 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 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
Bibliographische 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 bibliographischen Datenbanken MEDLINE und EMBASE. Sofern die genannten Datenbanken auf tote Links verwiesen, wurden die Internetauftritte der jeweiligen Leitlinienanbieter bzw. Institutionen direkt aufgerufen.

### 4.2.1 Identifizierung relevanter Leitlinien

#### *Titel- und Abstractscreening*

Die durch die Suche in den Leitliniendatenbanken und bibliographischen 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.

### **4.3 Leitlinienbewertung**

Die angewandten Methoden zur Informationsbewertung beruhen auf dem derzeit gültigen Methodenpapier des IQWiG [23].

#### **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) [24]. 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 & Evaluation (AGREE)-Instrumentes [25]. 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 Leitlinien-Bewertung 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-Instrumentes 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 [25].

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 Adaption 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 beruhen.

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 [26], 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 Adaption 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 Adaption 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.

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 4.2.1 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 [24] 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.

## **5 Ergebnisse**

### **5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

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

Die Erstrecherche in den bibliographischen 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 1595 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 bibliographischen 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 [27]

- Am 03.07.2007 an den Autor der „Leitlinie für die Rehabilitation von Patientinnen mit Brustkrebs“ [28] 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“ [29]
- 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 [30]

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 [27]
- Methodenreport der Leitlinie „Radiotherapy of breast carcinoma“ [29]
- Druckversion und Methodenreport der „Leitlinie für die Rehabilitation von Patientinnen mit Brustkrebs“ [28]

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

Im Rahmen der Stellungnahmen zum Berichtsplan wurde auf die Aktualisierung der S-3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau“ und die dazu bestehende Entwurfsfassung hingewiesen. Da die Konsensbildung der Leitlinienautoren bis zum Abschluss des Recherchezeitraums noch nicht abgeschlossen war, wurde die Leitlinie von diesen nicht zur Verfügung gestellt. Die aktualisierte S3-Leitlinie konnte deshalb im vorliegenden Bericht nicht verwendet werden.

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

### 5.1.5 Resultierender Leitlinienpool

Über die Suche in den bibliographischen 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. Nach dem Ausschluss von Dubletten wurden 152 potenziell relevante Leitlinien hinsichtlich der allgemeinen Ein- und Ausschlusskriterien im Volltext geprüft (2. Screening). Aufgrund der allgemeinen Ein- und Ausschlusskriterien wurden 85 Dokumente ausgeschlossen. 67 Leitlinien wurden anschließend hinsichtlich ihrer Evidenzbasierung geprüft (3. Screening). Nach Prüfung der Evidenzbasierung wurden 22 Leitlinien (Tabelle 6) 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 = 3) sowie von einem nationalen (n = 1) und einem internationalen Expertengremium (n = 1) herausgegeben.

Nur eine der 22 eingeschlossenen Leitlinien, die SIGN-Leitlinie [31], thematisiert – mit Ausnahme des Bereichs Rehabilitation – alle Versorgungsaspekte der Erkrankung Brustkrebs. Alle anderen eingeschlossenen Leitlinien konzentrieren sich auf einen oder mehrere der in Abschnitt 4.1.2 beschriebenen Versorgungsaspekte.

Die 22 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. 12 der 22 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 [32], die sämtliche Empfehlungen der deutschen S3-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
Bibliographische Datenbanken nach Titel- und Abstractscreening (1. Screening)	79
Potenziell relevante Leitlinien ohne Dubletten nach Titel- und Abstractscreening (1. Screening) insgesamt	152
Potenziell relevante Leitlinien nach Prüfung der allgemeinen Ein- und Ausschlusskriterien (2. Screening)	67
Eingeschlossene Leitlinien nach Prüfung der Evidenzbasierung (3. Screening)	22

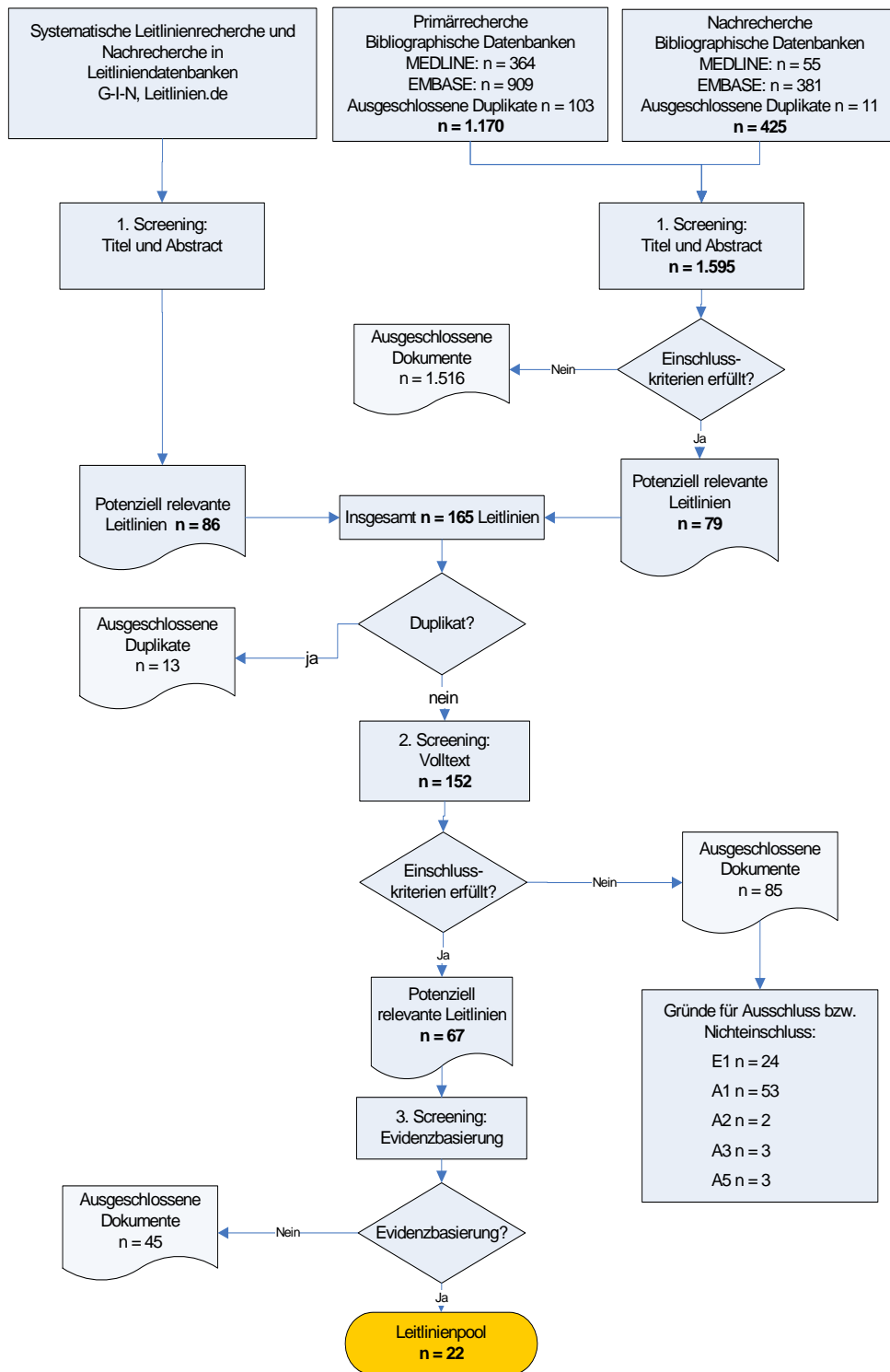


Abbildung 1: Leitlinienrecherche und -screening, Leitlinienpool für die Bewertung



Tabelle 6: Eingeschlossene Leitlinien

Leitlinienname	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) [27]	2007	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)	AGO	Ja
Radiotherapie des Mammakarzinoms. Version 2005 [32]	2005	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V. (DEGRO)	DEGRO	Ja
Leitlinie für die Rehabilitation von Patientinnen mit Brustkrebs [28]	2007	Deutsche Rentenversicherung (DRV)	DRV	Nein
<b>Europäische Leitlinien</b>				
Un guide de pratique pour le diagnostic et le traitement du carcinoma canalaire in situ du sein [33]	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“ [34]	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 [35]	2006	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC)	FNCLCC PET	Nein
Referral guidelines for suspected cancer in adults and children [36]	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 [37]	2007	Expertengremium (Labrèze et al.)	SDPM	Ja
Management of Breast Cancer in Women [31]	2005	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	SIGN	Ja
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>				
American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer [38]	2005	American Society of Clinical Oncology (ASCO)	ASCO SLNB	Nein
Update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer [39]	2007	American Society of Clinical Oncology (ASCO)	ASCO TM	Ja

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Eingeschlossene Leitlinien

<b>Leitlinienname</b>	<b>Jahr</b>	<b>Herausgeber</b>	<b>Abkürzung</b>	<b>Adaptierung</b>
Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting [40]	2006	Expertengremium (Loibl et al.)	BCP	Ja
The role of aromatase inhibitors in adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer [41]	2007	Cancer Care Ontario (CCO)	CCO AI	Nein
Adjuvant Taxane therapy for women with early-stage, invasive breast cancer [42]	2006	Cancer Care Ontario (CCO)	CCO AT	Nein
Management of ductal carcinoma in situ of the breast [43]	2006	Cancer Care Ontario (CCO)	CCO DCIS	Nein
Diagnostic imaging in breast cancer: recommendations report [44]	2006	Cancer Care Ontario (CCO)	CCO DI	Ja
The role of Gemcitabine in the management of metastatic breast cancer [45]	2007	Cancer Care Ontario (CCO)	CCO G	Nein
The role of Her2 in systemic and radiation therapy for women with breast cancer [46]	2007	Cancer Care Ontario (CCO)	CCO HER2	Nein
The role of Trastuzumab in adjuvant and neoadjuvant therapy in women with Her2-overexpressing breast cancer [47]	2006	Cancer Care Ontario (CCO)	CCO TR	Nein
Recommendations for aromatase inhibitors as adjuvant endocrine therapy [48]	2006	National Breast Cancer Coalition (NBCC)	NBCC AI	Ja
Recommendations for use of Trastuzumab (Herceptin) for the treatment of HER2-positive breast cancer [49]	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) [50]	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 war 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 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 5 der 12 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 Klammer Rangfolge, 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 (8)	0,08 (11)	0,33 (10)	0,42 (9)	0 (5) <sup>2</sup>	0,17 (7)
ASCO TM		0,56 (6)	0,33 (5)	0,48 (6)	0,67 (5)	0,11 (3)	0,67 (1)
BCP		0,67 (3)	0,17 (8)	0,33 (10)	0,5 (8)	0 (5) <sup>2</sup>	0,17 (7)
CCO DI		0,78 (2)	0,25 (6)	0,62 (1)	0,75 (3)	0 (5) <sup>2</sup>	0,33 (4)
DEGRO		0,67 (3)	0,58 (1)	0,48 (6)	0,25 (12)	0,11 (3)	0,17 (7)
FMS		0,22 (12)	0,08 (11)	0,38 (9)	0,42 (9)	0 (5) <sup>2</sup>	0,5 (2)
FNCLCC		0,67 (3)	0,17 (8)	0,48 (6)	0,58 (7)	0 (5) <sup>2</sup>	0,33 (4)
NBCC AI		0,56 (6)	0,42 (3)	0,52 (3)	0,83 (2)	0 (5) <sup>2</sup>	0,17 (7)
NCCPC		1 (1)	0,58 (1)	0,52 (3)	1 (1)	0,44 (1)	0,5 (2)
SCCPG FU		0,44 (8)	0,25 (6)	0,52 (3)	0,75 (3)	0 (5) <sup>2</sup>	0,17 (7)
SDPM		0,44 (8)	0,17 (8)	0,19 (12)	0,42 (9)	0 (5) <sup>2</sup>	0 (12)
SIGN		0,44 (8)	0,42 (3)	0,57 (2)	0,67 (5)	0,33 (2)	0,33 (4)

1: Standardisierter Domänenwert: (erreichte Punktzahl – minimal mögliche Punktzahl) / (maximal mögliche Punktzahl – minimal mögliche Punktzahl). In Klammer Rangfolge, 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 Quelleit- linie(n) ist beschrie- ben</b>	<b>Quelleitlinie(n) wurde(n) bezüglich ihrer Evidenzba- sierung geprüft</b>	<b>Auswahlprozess der Quelleitlinien ist nach- vollziehbar 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

### 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. Die extrahierten Empfehlungen wurden in der Originalsprache belassen (Deutsch, Englisch oder Französisch). Diese Dokumentation befindet sich in Abschnitt 8.

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). Im Text wird darüber hinaus jeweils die Zahl der Leitlinien genannt, die Empfehlungen zu einem bestimmten Versorgungsaspekt beinhalten.

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.

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, CT	DCIS					
BCP							Ca in SS					
CCO AI						ET						
CCO AT						CT						
CCO DCIS							DCIS					
CCO DI												
CCO G												
CCO HER2						CT						
CCO TR						AT						
DEGRO							LF, DCIS					
DRV												
FMS							DCIS					
FNCLCC	HER2			Axilla	Axilla	ET, CT, AT						

(Fortsetzung)



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

<b>FNCLCC PET</b>	PET											
<b>NBCC AI</b>						ET						
<b>NBCC TR</b>						AT						
<b>NCCPC</b>												
<b>SCCPG FU</b>												
<b>SDPM</b>												
<b>SIGN</b>						ET, CT, AT	DCIS					

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

### 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 Mammographie in 2 Ebenen erfolgt sein. Optional wird die Durchführung einer Mammasonographie 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 Schnittländer, 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 Mammographie werden entsprechend dem DMP 2005 in allen Leitlinien zum Thema empfohlen.

Zusätzlich zur Mammographie wird bei der AGO- sowie der CCO DI- und der DEGRO-Leitlinie die **Mammasonographie 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 Magnetresonanztomographie (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, mammographisch bzw. mammasonographisch 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 Mammographie, Mammasonographie oder Computertomographie.**

**Die französische Leitlinie FNCLCC zur Positronenemissionstomographie (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 Computertomographie 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, indem die konkreten bildgebenden Verfahren Röntgen-Thorax-Untersuchung, Leberonographie und Skelettszintigraphie 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 topographische 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 fortgeschrittener 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 12 zu entnehmen.

### **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 13 zu entnehmen.

### **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 14 zu entnehmen.

### **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 Axilladisektion entsprechen die Empfehlungen in der AGO-, der FNCLCC- und der SIGN-Leitlinie ebenfalls weitgehend dem DMP 2005. Die SIGN-Leitlinie empfiehlt die Axilladisektion 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 Axilladisektion 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 Axilladisektion 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 Axilladisektion 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 Axilladisektion 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 15 zu entnehmen.

#### **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 4 befallenen Lymphknoten und bei inkompletter Tumorsektion. **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 supraklavikulären 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 supraklavikulären Lymphknoten ab 4 befallenen Lymphknoten nur mit einem Empfehlungsgrad von D (LoE 3). Die Bestrahlung infra- oder supraklavikulärer 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 16 zu entnehmen.

### 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 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 Standardmedikament wird von allen Leitlinien mit dem jeweils höchsten Evidenzlevel empfohlen. In Bezug auf den primären Einsatz von Aromatasehemmern sind die Empfehlungen in den Leitlinien jedoch unterschiedlich gewichtet. Während die SIGN-Leitlinie Tamoxifen weiterhin als erstes Medikament empfiehlt (LoE 1++, GoR A), wird in den 4 anderen Leitlinien auch der Einsatz der Aromatasehemmer als erstes Medikament befürwortet (AGO: LoE 1a, GoR A, ++; CCO AI: LoE the body of evidence is ... comprised of mature randomized controlled trial data; FNCLCC: LoE 1, GoR A; NBCC AI: LoE II). 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 sollte.

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 17 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-Fluoruracil (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 dem 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 18 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 [51].

**In 5 Leitlinien (AGO, CCO TR, FNCLCC, NBBC 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 Tumorgöße 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 19 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 Tumorthherapie (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 20 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 21 zu entnehmen.

#### **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 Mammographie 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 Tumorgröße 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 Axilladisektion 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 22 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 23 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 24 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 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 25 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.

#### *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.

### 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 mammographische Kontrollen beinhalten, auf routinemäßige Labordiagnostik und weitere routinemäßige bildgebende Diagnostik soll jedoch verzichtet werden. Als „good clinical practice“ rät dabei die SIGN-Leitlinie, dass Patienten 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 28 zu entnehmen.

### **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 ein 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 29 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 Mammographie, Mammasonographie, Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (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.

Für die Indikation von Chemotherapien bei Fernmetastasen empfiehlt die AGO-Leitlinie 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 singulären 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 wird eine Thorakoskopie und eine Talkum-Pleurodese unter effektiver Analgesie (LoE 1b, GoR B, ++)

 empfohlen.

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

Die extrahierten Empfehlungen sind Tabelle 30 zu entnehmen.

### **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 31 zu entnehmen.

### **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 32 zu entnehmen.

### 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.

4 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 mammographischen 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 33 zu entnehmen.

## 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 Mammasonographie als Basisuntersuchung zusätzlich zur Mammographie, 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.

#### *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.
- Für die Axilla empfiehlt eine Leitlinie mit 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-Risiken-Bewertung 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 [51] 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 zur 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 Mammographie 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 brusterhaltender 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-Karzinom, 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.

#### *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 singulären sowie multiplen Hirnmetastasen, die zum Teil mit hohem Evidenz- und Empfehlungsgrad hinterlegt sind. Das DMP 2005 enthält allein 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- oder Psychotherapieformen genannt. Diese Empfehlungen sind mit hohen Evidenzleveln und Empfehlungsgraden hinterlegt.

##### *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.
- Die Kernempfehlungen nennen, in Ergänzung zum DMP 2005, konkrete Inhalte der Rehabilitation bei Brustkrebspatientinnen. Diese Empfehlungen sind mit unterschiedlichen Evidenzleveln und Empfehlungsgraden hinterlegt.

*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 zu systemischer Therapie (Nennung hoher Evidenz- und Empfehlungsgrade). Empfehlungen zur Schmerztherapie wurden nicht identifiziert.

*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

Mit der 13. Verordnung zur Änderung der Risikostrukturausgleichsverordnung aus dem Jahr 2005 wurden die Anforderungen an die Ausgestaltung strukturierter Behandlungsprogramme für Patienten 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. Dezember 2006). Die in diesem Bericht beschriebene Leitlinienbewertung und Empfehlungsextraktion wurden mit dem Ziel durchgeführt, einen möglichen Überarbeitungsbedarf des aktuellen DMP Brustkrebs zu spezifizieren.

Insgesamt wurden 22 Leitlinien eingeschlossen, anhand des DELBI-Instruments methodisch bewertet und deren Empfehlungen extrahiert. Ein Teil dieser 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 Adaption 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 [24] 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.

Die durchgeführte DELBI-Bewertung ermöglicht es, methodische Stärken und Schwächen der eingeschlossenen Leitlinien aufzuzeigen. Eine hohe methodische Qualität wurde als Indiz für eine hohe inhaltliche Qualität gewertet. Ein eindeutiger kausaler Zusammenhang zwischen der methodischen und der inhaltlichen Qualität einer Leitlinie kann jedoch nicht unterstellt werden.

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. Eine Beurteilung, ob es sich dabei um „neue“, „ergänzende“ oder „spezifischere“ Empfehlungen im Vergleich zur aktuellen Rechtsverordnung handelt, war jedoch nicht immer eindeutig abzugeben. 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. Es zeigte sich, dass diese im DMP 2005 nicht thematisierten 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. So werden für den gesamten Bereich Systemtherapie (hier insbesondere endokrine Therapie und Chemotherapie) Substanzen und Therapieregimes spezifiziert. Dies gilt sowohl für die (neo-)adjuvante Therapie als auch für die Therapie von Fernmetastasen. Viele dieser spezifischeren Empfehlungen sind mit einem hohen Evidenz- und Empfehlungsgrad hinterlegt. Es ist zu prüfen, inwieweit hier durch eine

Nennung von spezifischen Substanzen im DMP Brustkrebs eine Verbesserung der Versorgungsqualität erreicht werden kann.

Im Februar 2008 und damit außerhalb des im Berichtsplan festgelegten Zeitraums für die systematische Leitlinienrecherche wurde die aktualisierte Version der „Interdisziplinären S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ [52] veröffentlicht. Die Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie entsprechen überwiegend den Empfehlungen der in diesen Bericht eingeschlossenen Leitlinien. Dies betrifft sowohl die neuen als auch die spezifischeren Empfehlungen zu allen Versorgungsbereichen des DMP Brustkrebs.

Einige Empfehlungen weichen etwas von den Inhalten der eingeschlossenen Leitlinien ab. Der Patientinneninformation und -aufklärung sowie der psychosozialen Betreuung sind jeweils eigene Kapitel mit detaillierten Empfehlungen gewidmet. Im Hinblick auf die Indikationsstellung zu einer adjuvanten Systemtherapie nimmt die S3-Leitlinie eine Einteilung der Patientinnen in Risikogruppen vor. Diese Einteilung findet sich in den in den Bericht eingeschlossenen Leitlinien nicht. Im Unterschied zum DMP 2005 wird eine Einteilung in 3 statt in 2 Risikogruppen vorgenommen. Auch bei niedrigem Risiko wird – im Unterschied zum DMP 2005 – für hormonrezeptorpositive Patientinnen generell eine endokrine Therapie empfohlen. Dies entspricht den Empfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien, in denen eine endokrine Therapie grundsätzlich angeraten wird. Die S3-Leitlinie empfiehlt als axillären Eingriff der ersten Wahl grundsätzlich die Sentinel-Lymphknotenbiopsie und nur bei Kontraindikationen die klassische Axilladisektion. Diese Empfehlung findet sich in den eingeschlossenen Leitlinien nicht.

Die vorliegende Untersuchung ist gemäß dem Auftrag durch den G-BA auf die Extraktion von Kernempfehlungen aus aktuellen evidenzbasierten Leitlinien begrenzt. Primärliteratur und weitere Sekundärliteratur (Meta-Analysen / systematische Reviews) wurden nicht berücksichtigt. Aktuelle evidenzbasierte Leitlinien sind eine geeignete Basis, um Hinweise für einen potenziellen Änderungs- oder Anpassungsbedarf strukturierter Versorgungsprogramme zu identifizieren. Leitlinien unterliegen in Bezug auf die ihnen zugrunde liegenden Evidenz grundsätzlich jedoch einer oft nicht unmaßgeblichen zeitlichen Verzögerung. D. h., zwischen dem Recherchezeitraum einer Leitlinie und dem Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser liegen häufig viele Monate. Innerhalb dieser Zeitspanne können neue Studienergebnisse veröffentlicht werden, die Empfehlungen bestätigen oder infrage stellen können.

Ebenso 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.

## 7 Fazit

Durch den Vergleich der extrahierten Kernempfehlungen aktueller evidenzbasierter Leitlinien mit den Inhalten des DMP Brustkrebs konnten neue Aspekte identifiziert werden, die die Notwendigkeit einer Beratung über eine Aktualisierung der DMP-Inhalte 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 Her-2-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.

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 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 12 bis Tabelle 33) werden die aus den eingeschlossenen Leitlinien extrahierten Kernempfehlungen dargestellt. Angegeben wird, 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 12: 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 Mamma-Sonographie kann wichtige präoperative Zusatzinformationen liefern, insbesondere bei dichtem Drüsenkörper.</p> <p>Eine perioperative Suche nach Fernmetastasen muss durchgeführt werden, sofern dies für die weitere Therapieplanung von Bedeutung ist.</p> <p>Es sind grundsätzlich alle erhobenen diagnostischen Vorbefunde zu nutzen.</p>			

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): 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
	<p>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 (Tumordinfiltration, Breite des gesunden Gewebesaums),</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>			
<b>Klinische Untersuchung</b>				
SIGN	All patients should have a full clinical examination.	2++	B	[53]
AGO	Palpation	2b	B	++ Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): 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
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)	[54,55]
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	[54,56-62]
DEGRO	Als notwendige Basisuntersuchungen gelten: <ul style="list-style-type: none"> <li>Tastuntersuchung von Mamma und Lymphabflussgebieten</li> </ul>	GCP	GCP	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
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	[63,64]
AGO	Mammography <ul style="list-style-type: none"> <li>Magnification view of microcalcifications</li> </ul>	1a 4	A C	++ + Keine Literaturverknüpfung identifizierbar [65]

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): 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
CCO DI	Clinical / Diagnostic Problem: Staging Investigation: Mammogram Comment: Best modality to stage	n. a.	Indicated	[66-72]
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	[73-78]
SIGN	Mammography is not recommended in women under the age of 35 years unless there is a strong suspicion of carcinoma.	n. a.	B	[73-78]
<b>Bildgebende Diagnostik: Mammasonographie</b>				
DEGRO	Als notwendige Basisuntersuchungen gelten: ▪ Ultraschalldiagnostik mit Hochfrequenzsonde.	2b	B	[64,79]
AGO	Ultrasound (breast and axilla)	2b	B	++ Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
CCO DI	Clinical / Diagnostic Problem: Staging Investigation: US Comment: ▪ Preoperatively to assess multifocal disease, and determine method of biopsy ▪ Postoperatively to detect liver metastases in women with stage III tumors	n. a.	Indicated (supplementary)	[66-72]

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): 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
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	[80-82]
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 +/-	[83-86]
DEGRO	Ggf. ergänzend [zu den Basisuntersuchungen]: MRT zum lokalen Staging nach histologisch nachgewiesenem Tumor.	4	C	[64,87]
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> <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>	n. a.	Indicated and Specialized Study	[66-72]

(Fortsetzung)



Tabelle 12 (Fortsetzung): 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
CCO DI	Response Assesment Investigation: MRI Comment: In women with locally advanced breast cancer: ▪ MRI will determine whether the tumour is responding to chemotherapy ▪ Mammogram, CT and US not indicated	n. a.	Indicated	[88-92]
CCO DI	Clinical / Diagnostic Problem: Staging Investigation: CT	n. a.	Not indicated	[66-72]
Bildgebende Diagnostik: Positronenemissionstomographie				
FNCLCC PET	L'examen TEP-FDG n'est pas indiqué pour le diagnostic de malignité des tumeurs mammaires.	A	Standard	[93,94]
FNCLCC PET	La TEP-FDG ne permet pas la détection de la maladie microscopique ganglionnaire.	B2	Standard	[95-98]
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	[96-102]
FNCLCC PET	La TEP-FDG peut être proposée pour l'évaluation de la maladie résiduelle dans le cadre de protocoles évalués.	C	n. a.	[103]
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	[103]

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): 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>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	[104,105]
<b>Minimalinvasive Diagnostik und offene Biopsie</b>				
AGO	Core biopsy	1a	A ++	[106-108]
AGO	Open biopsy, 2nd to equivocal core biopsy	1a	A ++	[106-108]
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	[53]
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	[53]
AGO	Preoperative (image-directed) core cut or (vacuum-) biopsy	2a	B ++	[109,110]
AGO	Open biopsy, 1st approach	2a	B +/-	[106-108]
AGO	Open biopsy frozen section	2a	B +/-	[106-108]
AGO	Diagnosis by open biopsy (if alternative available)	2b	B -	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): 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
AGO	Core biopsy, ER / PR, HER2 determination	3b	C	++	[107,108]
DEGRO	Zur besseren Therapieplanung wird prätherapeutisch eine Stanzbiopsie empfohlen.	3b	B		[64]
AGO	Core biopsy, frozen section	5	D	-	[107,108]
AGO	Fine needle aspiration	5	D	-	[107,108]
AGO	Workup of core biopsies (ultrasound-guided, sterotactic)				Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ turn around time &lt; 24h</li> <li>▪ positive identification of radiologic lesion (microcalcification / density)</li> <li>▪ at least 6-8 step sections per biopsy</li> <li>▪ use of B-classification</li> <li>▪ EgR, PgR, Her2 in carcinoma</li> <li>▪ discussion of patient management with radiologist / gynecologist</li> <li>▪ double reading of core biopsies in screening patients</li> </ul>	5 n. a. n. a. n. a. n. a. n. a. n. a.	D n. a. n. a. n. a. n. a. n. a.	++ ++ + ++ + ++ +/-	
<b>Histopathologische Untersuchungen des Tumorpräparats</b>					
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> </ul>	1a	A	++	[106-108]

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): 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
	<ul style="list-style-type: none"> <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>			
DEGRO	Bei Karzinomverdacht muss eine histologische Abklärung erfolgen.	1c	A	[111]
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> <li>▪ Intraductal component (Quantification)</li> <li>▪ Angioinvasion (only when obvious, limited reproducibility)</li> <li>▪ Proliferation</li> </ul>	n. a.	n. a.	[112-116]
		n. a.	n. a.	++
		n. a.	n. a.	++
		n. a.	n. a.	++
		n. a.	n. a.	++
		n. a.	n. a.	++
		n. a.	n. a.	++
		n. a.	n. a.	++
		n. a.	n. a.	++
		n. a.	n. a.	+

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): 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	
Histopathologische Untersuchungen des Tumorpräparats nach neoadjuvanter Therapie					
AGO	Identification of tumor bed, otherwise ypTX	1c	A	++	[117,118]
AGO	Systematic sectioning and sampling of specimen	5	D	++	[117,118]
AGO	Step sections of all lymph nodes	5	D	+	[117,118]
Histopathologische Untersuchungen von (Sentinel-)Lymphknoten					
AGO	Sentinel lymph node:				[119-121]
	▪ 2-3mm slices	2b	B	++	
	▪ Step sections at least 500µm	2b	B	++	
	▪ Cytokeratin immunohistochemistry	2b	B	+/-	
	▪ Imprints for cytology	3b	C	+	
	▪ Frozen section	3b	C	+	
	▪ RT-PCR for epithelial genes	4	D	+/-	
	▪ Bisect along the longest axis	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		[115]
Bestimmung von prognostischen Faktoren					
DEGRO	Zur Abschätzung der Prognose ist die Erhebung des pTNM (Tumorgröße, axillärer Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung ... obligat.	1a	A		[122-127]

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): 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	
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		[113]
DEGRO	Zur Abschätzung der Prognose ist die Erhebung ... sowie die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus obligat.	2a	B		[128,129]
AGO	Prognostic factors: ER / PR	2a	B	++	keine Literaturverknüpfung identifizierbar+
DEGRO	Zur Abschätzung der Prognose ist die Erhebung ... der R-Klassifikation, der Sicherheitsabstände ... obligat.	2b	B		[122,130,131]
DEGRO	Zur Abschätzung der Prognose ist die Erhebung ... des histologischen Typs ... obligat.	2b	B		[132]

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): 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
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 require adjuvant chemotherapy. In addition, patients with high recurrence scores appear to achieve relatively more benefit from adjuvant chemotherapy (specifically (C)MF) than from tamoxifen.	II, III	n. a.		[133-137]

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): 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	
	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.				
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.		[138]
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.		[139-141]
AGO	Steroid hormone receptors: ▪ Hormone-dependent gene expression	5	D	+/-	[142]
ASCO TM	uPA and PAI-1 as a marker for breast cancer. 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. 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	n. a.	n. a.		[143-156]

(Fortsetzung)



Tabelle 12 (Fortsetzung): 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
	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.			
ASCO TM	ERs and PgRs. 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. 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.	n. a.	n. a.	[157-160]
ASCO TM	DNA flow cytometry-based parameters. 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.	n. a.	n. a.	[138,161-169]
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.	[11,12,170-181]

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie

<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	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.	[161,182-195]
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.	[196,197]
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.	[198-213]
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.	[214-226]
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.	[227-243]

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): 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
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.	[244-252]
Bestimmung von prognostischen Faktoren beim nodalnegativen Brustkrebs				
DEGRO	Beim nodalnegativen Mammakarzinom können die Invasionsfaktoren uPA und PAI-1 weitere prognostische Informationen liefern.	1a	A	[143,253]
AGO	Prognostic factors in nodenegative breast cancer:			Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ uPA / PAI-1 (ELISA)</li> <li>▪ grade</li> <li>▪ tumor size</li> <li>▪ age</li> <li>▪ Proliferation (SPF, TLI, Ki-67)</li> </ul>	<p>1a</p> <p>2b</p> <p>2b</p> <p>2b</p> <p>2b</p>	<p>A</p> <p>B</p> <p>B</p> <p>B</p> <p>B</p>	<p>+</p> <p>++</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+/-</p>
Bestimmung von prädiktiven Faktoren				
AGO	Endocrine therapy:			Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ER / PR Status</li> <li>▪ HER2</li> </ul>	<p>1a</p> <p>2b</p>	<p>A</p> <p>D</p>	<p>++</p> <p>-</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): 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	
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.		[254-264]
AGO	Chemotherapy:  <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HER2</li> <li>▪ ER / PR status</li> <li>▪ uPA / PAI-1</li> </ul>	2b 2° 2a	D B C	- +/- +/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Trastuzumab: Her2	2b	D	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): 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	
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.	[265-267]	
AGO	Anthracyclines: Topoisomerase IIalpha	2b (a)	B	-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
Techniken der Bestimmung von prognostischen und prädiktiven Faktoren – Hormonrezeptorstatus					
AGO	Steroid hormone receptors: Immunohistochemical detection	1a	A	++	[142,268-271]
AGO	Steroid hormone receptors: Reading % and intensity	1a	A	++	[142,268-271]
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 <math>\geq 10</math> % pos. cells</li> </ul>	1	A	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Steroid hormone receptors: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Allred Score (0-8; + = <math>&gt;3</math>)</li> <li>▪ Remmele Score (0-12; + = <math>&gt;3</math>)</li> </ul>	3b 3b	C C	+ +	[268,270]
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> </ul>	1	A		[272-275]

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): 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	
	<ul style="list-style-type: none"> <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	[275-277]	
		n. a.	A	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar	
		1	A	[273,275,278-282]	
AGO	HER2:				
	<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	++	[283-285]
		3a	C	++	[285]
		3a	C	++	[285]
		3a	C	++	[285]
		3a	C	++	[285]
		3a	C	++	[285]
		3a	C	++	[285]
		4	C	+/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
FNCLCC	1. Toute tumeur mammaire doit être prélevée dans des conditions optimales permettant la détermination du statut HER2.	n. a.	A		[286]

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): 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
	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.	[11,285]
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.	[256,287-296]
<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.	[297-303]
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 12 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Diagnostik – Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie

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-Fluoruracil; CTC = Circulating Tumor Cells (im Serum zirkulierende Tumorzellen); CT = Computed tomography (Computertomographie); DS = Diagnostic studies (Evidenzklassifizierungssystem für diagnostische Studien); DNS / DNA = 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); IHC = 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 13: 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 ist 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 Nicht-Inanspruchnahme 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	[304,305]
SIGN	Written agendas prompt sheets and decision aids should be used to improve communication with women with breast cancer.	1++, 1+	A	[306-308]
SIGN	Clinicians should be encouraged to attend validated training in communication skills.	1++	A	[309]
SIGN	Women with breast cancer should be offered audiotapes or follow up summary letters of important consultations.	1++, 1+	A	[310,311]

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Patientinneninformation

Leitlinie	Empfehlung (Patientinneninformation)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
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	[312,313]
SIGN	Breast care nurse specialists should have appropriate education and experience.	4	D	[314]
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	[315,316]
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 14: 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	[317-323]
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	[324-331]
SIGN	Psychological support should be available to women diagnosed with breast cancer at the clinic.	1+	A	[332,333]

(Fortsetzung)

Tabelle 14 (Fortsetzung): Empfehlungen zur psychosozialen Betreuung

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	[334-337]
AGO	[Follow up] Psycho-social support and counselling, improvement of psychological situation:			
	▪ Through support groups	1b	A +	[338]
	▪ Through specialized „breast care nurse“	2b	B +/-	[339]
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	[312,313]
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	[340-345]
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	[346-348]
SIGN	Breast care nurse specialists should have appropriate education and experience.	4	D	[314]

(Fortsetzung)

Tabelle 14 (Fortsetzung): Empfehlungen zur psychosozialen Betreuung

<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.	[349-356]
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	[315,316]
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 14 (Fortsetzung): Empfehlungen zur psychosozialen Betreuung

<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 15: 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	[357,358]
DEGRO	Die komplette Exstirpation des Tumors mit einem tumorfreien Resektionsrand (R0) ist die Basis der Therapie für alle nicht fortgeschrittenen Mammakarzinome.	1c	A	[357,359]
<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 15 (Fortsetzung): Empfehlungen zur adjuvanten operativen Therapie

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 auf Grund des Befundes in Frage 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-Brustverhältnis 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 in Frage kommt, insbesondere die Tumorausdehnung, die Relation der Tumorgröße zu 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	++	[360-362]
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		[363-365]
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		[360,363,364,366-368]
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Multicentricity</li> </ul>	2b	B	-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Positive microscopic margins after repeated excision</li> </ul>	2b	B	--	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)



Tabelle 15 (Fortsetzung): Empfehlungen zur adjuvanten operativen Therapie

Leitlinie	Empfehlung (adjuvante operative Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inflammatory carcinoma</li> </ul>	2b	B	-- [369]
<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	[364,366-368]

(Fortsetzung)

Tabelle 15 (Fortsetzung): Empfehlungen zur adjuvanten operativen Therapie

Leitlinie	Empfehlung (adjuvante operative Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
DEGRO	<p>Eine Indikation zur modifiziert radikalen Mastektomie wird gestellt bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diffuse ausgedehnte Kalzifikation von malignem Typ (entsprechend europäischen Leitlinien)</li> <li>▪ Ausgedehntes assoziiertes intraduktales Karzinom &gt;4-5 cm</li> <li>▪ Multizentrität (Definition nach Faverly et al. 1994).</li> <li>▪ Inkomplette Tumorentfernung, auch nach Nachexzision</li> <li>▪ Inflammatorisches Mammakarzinom ggf. nach Vorbehandlung</li> <li>▪ Fehlende technische Möglichkeit zur Nachbestrahlung nach brusterhaltender operativer Therapie (Patientin kann nicht flach liegen, kann Arm nicht abduzieren)</li> <li>▪ Ablehnung einer Nachbestrahlung von Seiten der Patientin</li> <li>▪ Wunsch der Patientin</li> </ul>	2b	B	[370,371]	
AGO	Local recurrence rates after skin sparing mastectomy are equivalent to those after mastectomy.	2b	B	++	[372-375]
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.		[376-378]
SDPM	Un contrôle de la douleur postopératoire est indispensable.	B2	n. a.		[379]
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	+	[380]

(Fortsetzung)

Tabelle 15 (Fortsetzung): Empfehlungen zur adjuvanten operativen Therapie

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	++ [381-383]
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	++ [384]

(Fortsetzung)

Tabelle 15 (Fortsetzung): Empfehlungen zur adjuvanten operativen Therapie

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	[385-390]	
<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	+	[391,392]
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	++	[372,393-396]
AGO	Postmastectomy implant reconstruction: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IR followed by RT</li> <li>▪ RT followed by IR</li> </ul>	3b	C	+/-	[397-405]
AGO	Reconstruction (BR) with living tissue („natural“ breast)	4	D	-	[406-410]

(Fortsetzung)

Tabelle 15 (Fortsetzung): Empfehlungen zur adjuvanten operativen Therapie

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	+/- +	[411]
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	+/-	[407,412-422]
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 15 (Fortsetzung): Empfehlungen zur adjuvanten operativen Therapie

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.</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	[423-425]
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	[123,426-434]
		2	A	[435,436]
		n. a.	B	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 15 (Fortsetzung): Empfehlungen zur adjuvanten operativen Therapie

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-Risikobilanz (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	[437-448] [427] [449,450] [451]	

(Fortsetzung)

Tabelle 15 (Fortsetzung): Empfehlungen zur adjuvanten operativen Therapie

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	[439,452-457]
ASCO SLNB	T1 or T2 tumors	Good	Acceptable	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	T1	1b	A ++	[38,440,458-460]
AGO	Clinically (cN0) / sonogr. neg. axilla	1b	A ++	[38,440,458-460]
AGO	T2	2b	B +	[38,440,458-460]
ASCO SLNB	Multicentric tumors	Limited	Acceptable	[437,439,461-468]
AGO	Multicentric lesions	2b	B +	[469]
AGO	Multifocal lesions	2b	B +	[38,440,458-460]
AGO	In the elderly	2b	B +	[470]
ASCO SLNB	Older age	Limited	Acceptable	[471,472]
ASCO SLNB	Obesity	Limited	Acceptable	[471,472]
AGO	Male breast cancer	2b	B +	[473]
ASCO SLNB	Male breast cancer	Limited	Acceptable	[474-478]
AGO	After previous tumor excision	2b	B +	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
ASCO SLNB	Prior excisional or diagnostic biopsy.	Limited	Acceptable	[440,479,480]
AGO	In the mammarian internal basin	2b	B +/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
ASCO SLNB	Evaluation of internal mammary lymph nodes.	Limited	Acceptable	[481-486]
AGO	After primary systemic therapy (study participation recommended).	2b	B +/-	[38,440,458-460]

(Fortsetzung)



Tabelle 15 (Fortsetzung): Empfehlungen zur adjuvanten operativen Therapie

Leitlinie	Empfehlung (adjuvante operative Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
AGO	Before primary chemotherapy (study participation recommended).	3b	C +	[38,440,458-460]
ASCO SLNB	Before preoperative systemic therapy.	Limited	Acceptable	[487-498]
AGO	DCIS > / = 5cm or if mastectomy is required	3b	B +	[38,440,458-460]
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	✓	42
<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	[499]
AGO	After axillary surgery	3b	B -	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
ASCO SLNB	Prior axillary surgery	Limited	Not recommended	[480]
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	[487]
ASCO SLNB	Prior non-oncologic breast surgery (reduction or augmentation mammoplasty, breast reconstruction, etc)	Insufficient	Not recommended	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 15 (Fortsetzung): Empfehlungen zur adjuvanten operativen Therapie

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	[487-498]
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	[500]
<b>Durchführung und histologische Aufarbeitung der Sentinel Node Biopsie</b>				
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	[440,471,501-503]
	<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	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	<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	[463,504-511]
	<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	[439,452-457]
	<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	[512-514]
	<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	[513,515-524]

(Fortsetzung)

Tabelle 15 (Fortsetzung): Empfehlungen zur adjuvanten operativen Therapie

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	[235,440,515,518-520,525-529]
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	[502,530-532]
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.	[456,502,533-535]
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
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	n. a.	n. a.	[378,536-545]

(Fortsetzung)

Tabelle 15 (Fortsetzung): Empfehlungen zur adjuvanten operativen Therapie

Leitlinie	Empfehlung (adjuvante operative Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
	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.				
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	++	[38,459]
AGO	Axillary lymph node dissection (removal of 10+ LN) in case of: SN + (mic)	2a	A	++	[546]
AGO	Axillary lymph node dissection (removal of 10+ LN) in case of: SN (i+)	2b	B	--	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
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.		[455,525,533,534,547-557]

(Fortsetzung)

Tabelle 15 (Fortsetzung): Empfehlungen zur adjuvanten operativen Therapie

Leitlinie	Empfehlung (adjuvante operative Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
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.	[534,558-566]
<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 16: 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	[567-570]
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	[571-575]
DEGRO	Die Überlegenheit einer speziellen zeitlichen Sequenz von Systemtherapie und Radiotherapie ist nicht ausreichend belegt.	3a	B	[571,576,577]
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 ++	[13,568,568,578-583]

(Fortsetzung)

Tabelle 16 (Fortsetzung): Empfehlungen zur adjuvanten Strahlentherapie

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	[360,364,580,584,585]	
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	[568,586]	
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	[570]	
DEGRO	Eine lokale Dosisaufsättigung (Boost) des Tumorbettes kann die lokale Rezidivrate insbesondere bei Frauen mit hohem Lokalrezidivrisiko weiter senken.	1b	B	[587,588]	
AGO	Boost	1b	B	+	[587,589-591]
	▪ Boost age < 50 years	1b	A	++	

(Fortsetzung)

Tabelle 16 (Fortsetzung): Empfehlungen zur adjuvanten Strahlentherapie

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 +/-	[592]	
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	[570,580]	
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	++	[568,572,580-582,593-598]
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	+/-	[595,599,600]
		2b	B	+	[595]

(Fortsetzung)



Tabelle 16 (Fortsetzung): Empfehlungen zur adjuvanten Strahlentherapie

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	++	[595,601,602]
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		[603] [596] [604]
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		[430,605]
	Les sous-groupes de patientes qui pourraient éventuellement bénéficier d'une irradiation axillaire sont:	2	B		[606]

(Fortsetzung)

Tabelle 16 (Fortsetzung): Empfehlungen zur adjuvanten Strahlentherapie

Leitlinie	Empfehlung (adjuvante Strahlentherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
	<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>	n. a.	B	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar	
AGO	RT of supra- / infraclav lymphatics in > 3 N+	1a	A	++	[599,600,607]
AGO	pN+ (1-3)	1b	B	+/-	[570,608-610]
AGO	In case of contraindication or patients withdrawal of sufficient axillary clearing	2b	C	+	[428,551,568,609-617]
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		[618,619]

(Fortsetzung)

Tabelle 16 (Fortsetzung): Empfehlungen zur adjuvanten Strahlentherapie

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	[620]
AGO	SNB -	4	D -	[459]
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.            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 17: 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-Risikoabwägung 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 TumorgroÙe, 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>			

(Fortsetzung)

Tabelle 17 (Fortsetzung): Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante endokrine Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
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	[621-625]
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.	1,2	A	[626-628]

(Fortsetzung)

Tabelle 17 (Fortsetzung): Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante endokrine Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	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).	n. a.	accord d'experts	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	[629]
AGO	Endocrine therapy sequentially after CT	2b	C ++	[627]
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.	[630-642]
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	1a  1a	A ++  B +/-	[568,643-645]  [568,643]

(Fortsetzung)

Tabelle 17 (Fortsetzung): Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie

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 +/-	[646]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ &lt; 40yrs with premenopausal E2 levels (Study participation recommended)</li> </ul>	2b	B +/-	[646]
FNCLCC	Les inhibiteurs de l'aromatase seuls ne sont pas indiqués.	1	A	[647]
	<p>En l'absence de données, l'association inhibiteurs de l'aromatase et suppression ovarienne n'est pas indiquée.</p> <p>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).</p>	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	[622,648-651]
Prämenopausale 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	[157,652]
	La durée de prescription des analogues de LH-RH n'est pas définie.	1	accord d'experts	[157,648,649,652]

(Fortsetzung)

Tabelle 17 (Fortsetzung): Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante endokrine Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	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	[629]
AGO	Patients with endocrine responsive tumors:			
	▪ GnRH + TAM	1b	B +	[653,654]
	▪ GnRH alone	1b	B +/-	[568,643-645,655-658]
	▪ Chemo → GnRH + TAM	1b	B +/-	[646]
	○ < 40yrs with premenopausal E2 levels (Study participation recommended)	2b	B +/-	[646]
	▪ GnRH +AI (Study participation recommended)	5	D +/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	▪ AI after GnRH <sub>a</sub> (induced Amenorrhoea)	5	D --	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	▪ Duration of treatment: GnRH-analogues 2-5 yrs The prognosis of the disease after GnRH <sub>a</sub> (≥ 2 years) treatment is independent of ovarian function (restored / non restored)	1b	A ++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Ovarian protection in premenopausal patients receiving adjuvant Chemotherapy (CT):			[659,660]

(Fortsetzung)



Tabelle 17 (Fortsetzung): Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante endokrine Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HR+</li> <li>▪ HR-</li> <li>▪ BRCA 1and / or 2 mutation</li> <li>▪ Cryoconservation</li> </ul> Impairment of CT – effect cannot be excluded!	3b	C	-	
		3b	C	+/-	
		5	n. a.	-	
		5	n. a.	+/-	
AGO	GnRH-A = ovariectomy = radiotherapy Ovarian ablation in premenopausal patients can be performed by surgery (ovarectomy), irradiation, GnRH-Agonists.	4	n. a.	n. a.	[651,661-663]
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		[622,664]
AGO	Responsive & doubtful: endocrine therapy	1a	A	++	[157]
AGO	Non-responsive: no endocrine therapy	1a	A	++	[665]

(Fortsetzung)

Tabelle 17 (Fortsetzung): Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante endokrine Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
AGO	Tam 5 (instead of 2 or 1) yrs	1a	A	++	[157]
	Longer duration: has not seem to be beneficial	1b (-)	D	+/-	[666]
NBCC AI	For post-menopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer who are at LOW risk of breast cancer recurrence: <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.		[667]
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		[622,668-670]

(Fortsetzung)

Tabelle 17 (Fortsetzung): Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante endokrine Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
FNCLCC	Il n'y pas d'indication à poursuivre le tamoxifène au-delà de 5 ans.	1	C	[157,573,671,672]	
AGO	Tamoxifen in combination with AI.	1b	B	--	[664]
AGO	Re-initiation of Tam up to a total of 5 yrs endocrine therapy (if therapy < 5 yrs).	2b	B	+	[673]
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		[622,675,675-677]
AGO	Aromatase inhibitors Optimal endocrine treatment ... should include now an aromataseinhibitor either as initial therapy or after treatment with tamoxifen.	1a	A	++	[678-681]
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,				[157,682-686]
	▪ anastrozole ou	1	A		
	▪ létrozole	1	B		

(Fortsetzung)

Tabelle 17 (Fortsetzung): Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante endokrine Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	soit après 2 ou 3 ans de tamoxifène, <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ exemestane ou</li> <li>▪ anastrozole</li> </ul>	1 1, 2	A B	
FNCLCC	L'association inhibiteur de l'aromatase et tamoxifène n'est pas indiquée.	1	A	[676,682]
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.	[664,676,682,687]
AGO	Anastrozole or Letrozole 5 yrs (so far no OS advantage shown)	1b	B +	[664,682,687-690]
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.	[684,691-694]

(Fortsetzung)

Tabelle 17 (Fortsetzung): Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante endokrine Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
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	++	[679-681,684-686,693,695]
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.		[675,696,697]
FNCLCC	La poursuite de l'hormonothérapie par un inhibiteur de l'aromatase (létrazole), pendant au moins deux ans peut être proposée selon le pronostic.	1	A		[696,698]
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> </ul>	II	n. a.		[664,676,682,692,699,700]
	<ul style="list-style-type: none"> <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> </ul>	II	n. a.		[684,686,701]
	<ul style="list-style-type: none"> <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.		[696,702,703]

(Fortsetzung)

Tabelle 17 (Fortsetzung): Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie

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 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.	[664,676,682,684,686,692,696,699-703]	
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	[683,704]	
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> </ul> </li> </ul>	1b	B	+	[675,705,706]
		1b	B	++	[675]

(Fortsetzung)

Tabelle 17 (Fortsetzung): Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante endokrine Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Long Tamoxifen-free interval (up to 30 months)</li> </ul>	4	D +	[675]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anastrozole 3 yrs</li> </ul>	2b	B +	[685]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Exemestan 5 yrs</li> </ul>	2b	B +	[707]
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
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 3 <sup>e</sup> 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
<b>Neoadjuvante Therapie</b>				
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> </ul>	5	D +	[677,708-710]

(Fortsetzung)

Tabelle 17 (Fortsetzung): Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante endokrine Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
	<ul style="list-style-type: none"> <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>	1b	B	+/-	[640,710,711]
		1b	A	--	[712,713]
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		[714]
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	[682,684,696]
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

(Fortsetzung)



Tabelle 17 (Fortsetzung): Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante endokrine Therapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<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> <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>	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
CCO AI	Women receiving aromatase inhibitors should be monitored in bone mineral density and for clinical cardiovascular outcomes and risk factors.	I	n. a.	[715]
		The body of evidence in this review is primarily comprised of mature randomized controlled trial data.		[716,717]
<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 = Progestin Receptor (Progesteronrezeptor); pos. = positive (positiv); pts = patients (Patientinnen); TAM = Tamoxifen (Tamoxifen); yrs = years (Jahre).</p>				

Tabelle 18: 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-Risikoabwägung 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	[718]

(Fortsetzung)

Tabelle 18 (Fortsetzung): Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie

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	[719-723]
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	[724-726]
FNCLCC	Les facteurs pronostique décisionnels que nous recommandons sont au nombre de 5 :			
	▪ le nombre des ganglions axillaires envahis,	1	A	[727]
	▪ le grade histologique,	1	A	[728,729]
	▪ la taille tumorale,	1	A	[730]
	▪ le statut des récepteurs hormonaux,	n. a.	A	[731]
	▪ l'âge de la patiente (inférieure à 35 ans).	1	A	[732]
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	[733,734]

(Fortsetzung)

Tabelle 18 (Fortsetzung): Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie

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	[733,734]	
	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	[735-739]	
	et de l'expression des récepteurs hormonaux pour évaluer la chimosensibilité de la tumeur.	1, 2	n. a.	[718,740]	
	Nous recommandons de débiter la traitement adjuvant par la chimiothérapie.	1, 2, 4	B	[577,626-628,741,742]	
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	++	[157,743,744]

(Fortsetzung)

Tabelle 18 (Fortsetzung): Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie

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.	[745-748]
<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		[718,749-753]
AGO	Anthracyclines (instead of CMF)	1a	A	++	[157]
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	++	[157,645,745,746,749,754-759]
FNCLCC	Nous recommandons l'usage d'une anthracycline dans la chimiothérapie.	1,2	A		[671,745,746,749,755,760-765]
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 18 (Fortsetzung): Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie

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>			[671,766]	
	6 FEC 100 ou	1	A		
	4 AC 60	1	A		
CCO HER2 [46]	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.		[758,767-776]	
AGO	Equivalent OS efficacy to $\geq 4x$ A / EC:	1a	A	++	[745,746,756]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CMF</li> </ul>				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DC</li> </ul>	1b	B	+	Keine Literaturverknüpfung idenitifizierbar
	Her2-positive Disease:	2b	B	+	Keine Literaturverknüpfung idenitifizierbar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ D / Carbo / Trastuzumab</li> </ul>				
AGO	FEC / FAC – Dosage:	1b	A	++	[758,759,777]
	<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	++	[766,778]
AGO	FEC / FAC Regimen				[766,777-779]

(Fortsetzung)

Tabelle 18 (Fortsetzung): Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie

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.	[254-264]
Taxane				
FNCLCC	Pour le tumeurs avec atteinte ganglionnaire, nous recommandons l'usage d'un taxane.	1, 2	A	[740,758,770,774,780]
AGO	Taxanes (nodal positive disease)	1°	A	++ [758,770,781-785]
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 18 (Fortsetzung): Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie

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	[758,770,780]
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.	[769-772]

(Fortsetzung)



Tabelle 18 (Fortsetzung): Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie

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.	[758,773-775]
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.	[780]
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.	[758,769-775,780]
AGO	Taxane based regimes Node-positive			[747,758,770,781,782,784,786-788]
	▪ FEC-D (instead of FEC)	1b	B	++
	▪ DAC (instead of FAC)	1b	B	++

(Fortsetzung)

Tabelle 18 (Fortsetzung): Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie

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.	[789,790]
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	[789,790]
AGO	Taxanes (node negative disease)	2b	B	+/- Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Taxane based regimes Nodal-negative			[747,787]

(Fortsetzung)

Tabelle 18 (Fortsetzung): Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie

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	+/-
		2b	B	+/-
		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	[740,791]
FNCLCC	Pour des raisons de toxicité, nous privilégions un schéma séquentiel.	4	accords d'experts	[770,780,791]
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.	[792,793]
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.	[250,263,794-797]

(Fortsetzung)

Tabelle 18 (Fortsetzung): Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie

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 +	[789,798,799]
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 +	[789,798]
	Dose-dense regimen (n> / = 4+): ▪ dd E-P-C q2w (instead of EC-P q3w) study participation recommended, treatment in experienced centers	1b	B +	[799,800]
	High-dose regimen (N> / 10+): ▪ high dose / ABST (instead Cx w / o ABST) study participation recommended	1a	A -	[801-812]
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.	[789]

(Fortsetzung)

Tabelle 18 (Fortsetzung): Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie

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	++	[719,720,813-829]
	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	++	[830-832]
	▪ Inoperable breast cancer				
	▪ Inflammatory breast cancer	1b	B	++	[830-832]
	▪ If similar postoperative chemotherapy is indicated (study participation recommended)	1b	A	+	[833-835]
AGO	Recommended protocols (AGO recommendation reflects treatment efficacy in the adjuvant setting)				[369,826,836-839]
	AC → D	2b	A	+	[369,834,835,837-841]
	DAC	2b	B	+	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	AP-CMF	2b	B	+	[369,826,833-842]
	P-weekly → FAC	2b	B	+/-	[841]

(Fortsetzung)

Tabelle 18 (Fortsetzung): Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie

Leitlinie	Empfehlung ((neo-)adjuvante Chemotherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	Dose dens E → P	2b	B +/-	[832]
AGO	Primary systemic chemotherapy in Her2 positive tumors:			[813,815,816]
	▪ + Trastuzumab neoadjuvant (Study participation recommended)	2b	C +	
	▪ + Trastuzumab adjuvant (Study participation recommended)	1b	A ++	
AGO	Procedures in case of insufficient response:			[829,842]
	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 18 (Fortsetzung): Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie

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.	[789]
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.	[789,790]
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.	[758,770,774,776,780,789]
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.	[758,770,774,776,780,789]

(Fortsetzung)

Tabelle 18 (Fortsetzung): Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie

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.	[843]	
AGO	Breast fibrosis: <ul style="list-style-type: none"> <li>Chemotherapy simultaneous to radiotherapy</li> </ul>	1b	B	-	[844]
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				[845-849]

(Fortsetzung)



Tabelle 18 (Fortsetzung): Empfehlungen zur (neo-) adjuvanten Chemotherapie

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	-	[821,850-860]
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	+	[861-864]
		2b	B	+/-	
		2b	B	+	

(Fortsetzung)

Tabelle 18 (Fortsetzung): Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie

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	+ [865,866]

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-Fluoruracil; D = Docetaxel; E = Epirubicin; F = 5-Fluoruracil; 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 19: 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	[867-869]	
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	[265-267,870-872]	
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.	[283,284,873,874]	
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.	[283,284,873,875,876]	

(Fortsetzung)

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

Leitlinie	Empfehlung ((Neo-) adjuvanten Antikörpertherapie)	LoE1	GoR1	Literatur
NBCC TR	Adjuvant $\square$ rastuzumab should be offered with chemotherapy following surgery in patients with node-positive or node-negative tumours larger than 1cm.	II	n. a.	[283]
NBCC TR	The use of $\square$ rastuzumab following neoadjuvant chemotherapy and surgery can be offered to patients with breast cancers that are 2-5cm in size.	II	n. a.	[283]
NBCC TR	Trastuzumab with preoperative chemotherapy can be offered to patients with locally advanced or inflammatory breast cancer.	III	n. a.	[877]
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.	[283,284,873,874]
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.	[283,284]
AGO	Start of treatment			[283,284,876,878]

(Fortsetzung)

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

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.	[879]
AGO	Cardiac toxicity: Trastuzumab simultaneous to radiotherapy	2b	B	+ [879-881]

(Fortsetzung)

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

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.	[882,883]
AGO	Cardiac toxicity: Trastuzumab simultaneous to radiotherapy	2b	B +	[879-881]
AGO	Trastuzumab simultaneous to doxorubicin	2b	B -	[874]
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.	[283,284]
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.	[283,284]
AGO	<p>Before start of trastuzumab</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Physical examination (edema, hepatomegaly)</li> <li>▪ Echocardiography (alternative to MUGA)</li> </ul> <p>Assessment of LVEF</p> <p>During and after trastuzumab</p> <p>Weekly assessment of</p> <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>	5	D ++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

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

Leitlinie	Empfehlung ((Neo-) adjuvanten Antikörpertherapie)	LoE1	GoR1	Literatur
	Assessment of LVEF 3 monthly assessment of LVEF			
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
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 20: 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 ++	[884-892]
	<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.	[886,893-908]
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 +	[909]

(Fortsetzung)



Tabelle 20 (Fortsetzung): Empfehlungen zur adjuvanten Therapie mit Bisphosphonaten

Leitlinie	Empfehlung (adjuvante Therapie mit Bisphosphonaten)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Optimize dental status before start of bisphosphonate treatment, if feasible</li> </ul>	4	C	+
	<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 21: 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	-	[910]
AGO	High-dose vitamins	3b	D	-	[910,911]
AGO	Proteolytic enzymes (Papain, Trypsin, Chymotrypsin)	5	D	-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Soy (Phytoestrogenes)	5	D	-	[912]
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 22: Empfehlungen zu Sonderformen: Ductales Carcinoma in Situ (DCIS)

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen: Ductales Carcinoma in Situ (DCIS))	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 Potential 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	++	[913]
	<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	+/-	[913]
	<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 22 (Fortsetzung): Empfehlungen zu Sonderformen: Ductale Carcinoma in Situ (DCIS)

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen: Ductales Carcinoma in Situ (DCIS))	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.	[914,915]
FMS	Une suspicion de carcinome canalaire in situ impose de pratiquer une biopsie stéréotaxique ou chirurgicale.	n. a.	n. a.	[916-918]
FMS	Le spécimen prélevé doit être radiographé et comparé à la mammographie de repérage.	n. a.	n. a.	[917,919,920]
FMS	Une réexcision du site de biopsie s'impose lorsque les tranches de section sont positives.	n. a.	n. a.	[921]
FMS	Le spécimen biopsié ne doit pas faire l'objet d'un examen rapide.	n. a.	n. a.	[917]
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.	[157,922-924]
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	[925,926]
AGO	Histology clear margins (pR0), close margins (<10mm) tolerable in direction of skin and muscle	2b	C	++ Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 22 (Fortsetzung): Empfehlungen zu Sonderformen: Ductale Carcinoma in Situ (DCIS)

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen: Ductales Carcinoma in Situ (DCIS))	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.		[927-930]
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.		[927-930]
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		[928,929]
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 ( $\geq$ 5cm DCIS)	3b	B	+	[485,931]
AGO	DCIS with microinvasion – treatment similar to invasive breast cancer	3b	B	+	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 22 (Fortsetzung): Empfehlungen zu Sonderformen: Ductale Carcinoma in Situ (DCIS)

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen: Ductales Carcinoma in Situ (DCIS))	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
FMS	Le traitement chirurgical consiste soit en une tumorectomie, soit en une mastectomie.	3	n. a.	[920,932-935]
FMS	La tumorectomie doit passer au large de la lésion, se faire en un seul bloc et être orientée.	n. a.	n. a.	[917,918,936-938]
FMS	Le curage 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.	[485,917,918,921,939-943]
FMS	La mastectomie controlatérale n'est pas indiquée.	n. a.	n. a.	[944,945]
FMS	La mastectomie sous-cutanée ne devrait pas être proposée en dehors d'études contrôlées.	4	n. a.	[933,946-948]
FMS	Le diagnostic de carcinome canalaire in situ impose un traitement chirurgical.	3	n. a.	[949]
AGO	Histological work-up – DCIS (AGO □ ecommendation according to GPC)			[112-116]
	▪ 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.	++

(Fortsetzung)

Tabelle 22 (Fortsetzung): Empfehlungen zu Sonderformen: Ductale Carcinoma in Situ (DCIS)

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen: Ductales Carcinoma in Situ (DCIS))	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hormone receptors</li> <li>▪ Histologic type</li> <li>▪ HER2</li> <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.	-
		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	[922,950-952]
AGO	Radiotherapy after: breast conserving surgery Side effects and disadvantages from radiotherapy must be balanced to risk reduction !!!	1b	B	++ [950,951,953]
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.	[574,922,950,951,953-956]

(Fortsetzung)

Tabelle 22 (Fortsetzung): Empfehlungen zu Sonderformen: Ductale Carcinoma in Situ (DCIS)

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen: Ductales Carcinoma in Situ (DCIS))	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
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	
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	[922,957]	
FMS	La radiothérapie est recommandée après une tumorectomie.	1, 3	n. a.	[932,950,951,953,954,958-963]	
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	+/-	[964]
DEGRO	Auf eine Radiotherapie nach brusterhaltender Therapie eines DCIS darf nicht verzichtet werden.	n. a.	n. a.	[965]	

(Fortsetzung)



Tabelle 22 (Fortsetzung): Empfehlungen zu Sonderformen: Ductale Carcinoma in Situ (DCIS)

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen: Ductales Carcinoma in Situ (DCIS))	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
Endokrine Therapie bei DCIS					
FMS	Le tamoxifène peut être recommandé en cas de chirurgie conservatrice.	1	n. a.	[922,966]	
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.	[922,924,966]	
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tamoxifen (study participation recommended)</li> <li> <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>	<p>1a</p> <p>1b</p> <p>5</p> <p>5</p>	<p>A</p> <p>B</p> <p>D</p> <p>D</p>	<p>+</p> <p>+</p> <p>+/-</p> <p>-</p>	<p>[966]</p> <p>[924]</p> <p>Keine Literaturverknüpfung identifizierbar</p> <p>Keine Literaturverknüpfung identifizierbar</p>
DEGRO	Die zusätzliche Gabe von Tamoxifen kann bei positivem Hormonrezeptorstatus die Rezidivrate weiter senken.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar	

(Fortsetzung)

Tabelle 22 (Fortsetzung): Empfehlungen zu Sonderformen: Ductale Carcinoma in Situ (DCIS)

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen: Ductales Carcinoma in Situ (DCIS))	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
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	✓	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
Prognostische Faktoren für das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs bei DCIS				
AGO	DCIS – Prognostic factors for the incidence of local- / locoregional recurrence:			[951]
	▪ 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	+/-

(Fortsetzung)

Tabelle 22 (Fortsetzung): Empfehlungen zu Sonderformen: Ductale Carcinoma in Situ (DCIS)

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen: Ductales Carcinoma in Situ (DCIS))	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
Lokalrezidiv nach DCIS					
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Simple mastectomy</li> </ul>	3a	C	++	[967]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Secondary tumorectomy (leads to recurrence rates about 30 %)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ plus radiotherapy (in case of no previous radiotherapy)</li> </ul> </li> </ul>	5	D	+/-	[966]
		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 23: Empfehlungen zu Sonderformen: Lokal fortgeschrittener Brustkrebs

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen – Lokal fortgeschrittener Brustkrebs)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
DMP Brustkrebs	Essentielle 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	[571,968]	
AGO	Primary systemic chemotherapy Clinical benefit: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Improved operability in primary inoperable tumors</li> </ul>	1b	A	++	[830,969]
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>▪ Leberultraschall</li> <li>▪ Skelettszintigraphie</li> </ul>	2b	B	[104,105]	
DEGRO	Eine primäre (präoperative, neoadjuvante) systemische Therapie ist bei inflammatorischem Mammakarzinom im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts erforderlich.	4	B	[970-972]	
1: Für Erläuterungen der Level of Evidence (LoE) und Grade of Recommendation (GoR) siehe Anhang D.					

Tabelle 24: 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 +	[973-976]
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

Tabelle 25: 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...		[977-979]
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 25 (Fortsetzung): Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs und Schwangerschaft

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.			[980-983]	
		... 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	... 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 scan 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	++	[40,984-987]
AGO	▪ Staging: ultrasound, chest X-ray if indicated	5	D	+/-	[40,984-988]

(Fortsetzung)

Tabelle 25 (Fortsetzung): Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs und Schwangerschaft

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	+++ [40,984-989]
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 ...		[990-992]
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 ...		[993]
BCP	During surgery, monitoring of the fetus should take place depending on gestational age.	n. a.	n. a.	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)



Tabelle 25 (Fortsetzung): Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs und Schwangerschaft

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.	...	...	[117,994]	
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.		[500,995-997]
<b>Strahlentherapie</b>					
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Radiation therapy during pregnancy</li> </ul>	4	C	-	[40,986-988,998]
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.	...	...	[979,999,1000]	

(Fortsetzung)

Tabelle 25 (Fortsetzung): Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs und Schwangerschaft

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.	[992,1001-1005]	
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	++ ++ -- -	[40,986-988,1006,1007]
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.	[1008]	
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					

(Fortsetzung)

Tabelle 25 (Fortsetzung): Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs und Schwangerschaft

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen – Brustkrebs und Schwangerschaft)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
BCP	Hormone treatment, if indicated, should be started after delivery and after completion of chemotherapy.	n. a.	n. a.	[1009]	
BCP	... tamoxifen is not recommended during pregnancy.	4	n. a.	[1010-1014]	
AGO	▪ Endocrine treatment	4	D	--	[40,986-988]
Antikörpertherapie					
AGO	▪ Trastuzumab	4	D	-	[1015,1016]
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.	[1017-1021]	
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 ...		[1022,1023]	

(Fortsetzung)

Tabelle 25 (Fortsetzung): Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs und Schwangerschaft

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen – Brustkrebs und Schwangerschaft)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
Aspekte der interdisziplinären Versorgung				
BCP	Genetic counselling Genetic counselling is recommended for all women who have BCP.			[1024,1025]
		... 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 counselling Ongoing psychological support during treatment and delivery should be available for the patient and her family.			[1026,1027]
		... 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 25 (Fortsetzung): Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs und Schwangerschaft

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 ...		[1028,1029]

(Fortsetzung)

Tabelle 25 (Fortsetzung): Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs und Schwangerschaft

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen – Brustkrebs und Schwangerschaft)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
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
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.				[1030] ... 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	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.				[1031,1032] ... the data reviewed for the establishment of these guidelines was generated primarily from case reports, case-control studies, and historical cohort studies,

(Fortsetzung)

Tabelle 25 (Fortsetzung): Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs und Schwangerschaft

Leitlinie	Empfehlung (Sonderformen – Brustkrebs und Schwangerschaft)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
				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	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.			[1033] ... 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 ...

(Fortsetzung)

Tabelle 25 (Fortsetzung): Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs und Schwangerschaft

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 ...	[992,1034,1035]
<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-Fluoruracil; CT = Computed tomography (Computertomographie); E = Epirubicin; F = 5-Fluoruracil; 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 26: Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs bei jungen Patientinnen

Leitlinie	Empfehlung (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	[1036-1038]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Benefit from chemotherapy</li> </ul>	1b	A	++ [1039]
	<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	+ [1040]
1: Für Erläuterungen der Level of Evidence (LoE) und Grade of Recommendation (GoR) siehe Anhang D.				

Tabelle 27: 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	++	[973-976]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Endocrine treatment (endocrine resp.)</li> </ul>	1a	A	++	[973-976,1041-1044]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chemotherapy, study participation recommended</li> </ul>	1a	A	+	[1045-1049]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BET</li> </ul>	2b	B	++	[1041-1044]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sentinel node excision (SNE)</li> </ul>	2b	B	+	[1041-1044]
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	+	[1050]
		2b	B	+	[1051-1055]
		2b	B	+	

(Fortsetzung)

Tabelle 27 (Fortsetzung): Empfehlungen zu Sonderformen: Brustkrebs bei älteren Patientinnen

<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>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 28: 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 ist 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 counselling:</p>			[338,339,1056-1088]
		1a	B	++
		1a	B	++
		1a	B	+
		2a	C	+

(Fortsetzung)

Tabelle 28 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Nachsorge

Leitlinie	Empfehlung (Nachsorge)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Second opinion on primary therapy</li> <li>▪ Treatment of therapy-related side-effects</li> <li>▪ General counselling (genetics, HRT etc.)</li> </ul>	2b	B	++
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reduction of morbidity</li> <li>▪ Extension of survival</li> <li>▪ Quality assurance</li> </ul>	3b	C	+
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Re-evaluation 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>▪ Early induction of palliative Care:</li> </ul>			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Re-evaluation of current adjuvant therapy</li> <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	[1076]
AGO	Increasing likelihood of cure:			[338]

(Fortsetzung)

Tabelle 28 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Nachsorge

Leitlinie	Empfehlung (Nachsorge)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ By supportive interventions of specialists</li> </ul>	2b	B	+ / -	
	<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	[1089-1091]	
SCCPG FU	The frequency of visits should be adjusted according to individual patient's needs.	II	n. a.	[1092,1093][1094,1095]	
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	
AGO	Recommendations for asymptomatic pts.: Self examination: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ monthly</li> </ul> History, physical examination, counseling: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ every 3 months for yr 1-3 after primary therapy,</li> </ul>	n. a.	n. a.	n. a.	[302]

(Fortsetzung)

Tabelle 28 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Nachsorge

Leitlinie	Empfehlung (Nachsorge)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ every 6 months yr 4-5 after primary therapy</li> <li>▪ every 12 months &gt; yr 6 after primary therapy (screening)</li> </ul> Mammography and BCT: <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>				
Empfohlene Nachsorgeuntersuchungen					
SCCPG FU	All visits should include a medical history. For women who are taking tamoxifen, 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.	[1085,1096-1102]	
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ History (specific symptoms)</li> <li>▪ Physical examination</li> <li>▪ Mammography</li> </ul>	1a	A	++	[1096]
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	++	[1096]

(Fortsetzung)

Tabelle 28 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Nachsorge

Leitlinie	Empfehlung (Nachsorge)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
AGO	<p>Early detection of potentially curable events</p> <p>Second malignancies:</p> <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	A	++	[1084-1086]
DEGRO	Bei allen Patientinnen sind jährliche Mammographiekontrollen der kontralateralen Brust durchzuführen.	1a	A		[1103-1105]
DEGRO	Labor- und apparative Diagnostik sind bei anamnestischem oder klinischem Verdacht auf Rezidiv und / oder Metastasen einzusetzen.	1a	B		[1089,1106]
AGO	<p>Early detection of potentially curable events</p> <p>Second malignancies:</p> <p>Local recurrence &amp; in-breast recurrence:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Incidence 7-20 % (depending on time of F / U)</li> <li>▪ Physical examination, mammography &amp; US</li> <li>▪ Breast self-examination</li> </ul>	1a	B	++	[1087,1088,1107]
		2a	B	++	

(Fortsetzung)



Tabelle 28 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Nachsorge

Leitlinie	Empfehlung (Nachsorge)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Magnetic resonance imaging (MRI)</li> </ul>	3a	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	[1103-1105]
AGO	Additional test: Sonography of the breast	2a	B ++	[1096]
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 ++	[1065]
SIGN	Mammography should be used to detect recurrence in patients who have undergone previous treatment for breast cancer.	3	C	[1108]
AGO	Additional test: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Breast NMR (only if mammography indicative)</li> </ul>	3b	B +	[1096]
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>			[1056]

(Fortsetzung)

Tabelle 28 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Nachsorge

Leitlinie	Empfehlung (Nachsorge)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pelvic examination and PAP smear</li> </ul>	3b	B	++
AGO	(First 6 months after primary treatment) Assessment of patients' concerns: <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	+
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Breast self-examination</li> </ul>	5	D	+/-
CCO DI	Clinical / Diagnostic Problem: Follow-up Investigation: Mammogram Comment: Annual routine follow-up is recommended.	n. a.	Indicated	[1109-1111]
SCCPG FU	If a women wishes to carry out breast self-examination, it is reasonable to teach her the proper procedure.	n. a.	n. a.	[1112]
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pelvic examination</li> </ul>	n. a.	n. a.	++
SIGN	Patients and primary care teams should have procedures in place for prompt re-referral to a person with responsibility 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

(Fortsetzung)

Tabelle 28 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Nachsorge

Leitlinie	Empfehlung (Nachsorge)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
Nicht empfohlene Nachsorgeuntersuchungen					
SIGN	Routine diagnostic tests to screen for distant metastases in asymptomatic women should not be performed.	1+, 2+, 3	B	[1102,1108,1113]	
SCCPG FU	Routine laboratory and radiographic investigations should not be carried out for the purpose of detecting distant metastases.	I	n. a.	[1089,1095,1096,1113-1117]	
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 1a 1a 1a 1a 4 4	D D D D D D D	- - - - - - -	[1096]
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.	[1062,1118-1122]	

(Fortsetzung)

Tabelle 28 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Nachsorge

Leitlinie	Empfehlung (Nachsorge)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
AGO	<p>Early detection of potentially curable events</p> <p>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> <p>▪ Routine endometrial ultrasound / biopsy</p>	3b	B -	[1056]
CCO DI	<p>Clinical / Diagnostic Problem: Follow-up</p> <p>Investigation: MRI, CT, US</p> <p>Comment: Routine imaging tests should not be carried out to detect metastases.</p>	n. a.	Not indicated	[1109-1111]
Spezielle Aspekte der Nachsorge – Ernährung / Gewicht nach Brustkrebs				
SCCPG FU	Weight management should be discussed with all breast cancer survivors.	I	n. a.	[1099,1123-1129]
AGO	Low fat diet (improves prognosis– DFS - espec. postmenopausal, ER neg.; < / = 20 % fat calories, only with dietary counselling !)	1b	B +	[1130]
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

(Fortsetzung)

Tabelle 28 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Nachsorge

Leitlinie	Empfehlung (Nachsorge)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
AGO	Fruits and vegetables	3b	B	+/- [1131,1132]
AGO	Whole grain	4	C	+/- [1132]
AGO	Alcohol consumption (even minimal alcohol consumption increases BC risk after diagnosis and should be avoided)	4	C	- [1133]
SCCPG FU	Overweight patients should be encouraged to participate in evidence-based weight-management programs.	n. a.	n. a.	[1123,1127-1129,1134-1137]
<b>Spezielle Aspekte der Nachsorge – psychosoziale Faktoren</b>				
SCCPG FU	Psychosocial support should be encouraged and facilitated.	n. a.	n. a.	[349-356, 1138]
AGO	Psycho-social support and counseling improvement of psychological situation:			
	▪ Through support groups	1b	A	+ [338]
	▪ Through specialized „breast care nurse“	2b	B	+/- [339]
<b>Spezielle Aspekte der Nachsorge – Kontrazeption und Behandlung menopausaler Symptome nach Brustkrebs</b>				
AGO	Hormone (replacement) therapy (HRT) of estrogen deficiency after diagnosis of breast cancer			[1139-1143]

(Fortsetzung)

Tabelle 28 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Nachsorge

Leitlinie	Empfehlung (Nachsorge)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<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			[1144-1146]
	<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> <li>▪ St. Johns wort in combination-therapy (pharmacokinetic interference with Cytotoxic drugs and tyrosinkinase inhibitors)</li> </ul>	1b 1b 1b	A A A	- - -

(Fortsetzung)

Tabelle 28 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Nachsorge

Leitlinie	Empfehlung (Nachsorge)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
AGO	Non-hormonal methods to improve menopausal symptoms (LoE = Efficacy in healthy women)			[1147-1152]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Comprehensive intervention (education, counseling, non-hormonal drugs)</li> <li>▪ Serotonin-reuptake inhibitors (venlafaxine compared to fluoxetine and paroxiten has the lowest interference with tamoxifen metabolism)</li> <li>▪ Gabapentin</li> <li>▪ Clonidin</li> <li>▪ MPA (i.m. 500 mg single shot (most potent, but endocrine agent!))</li> <li>▪ Vitamine E</li> <li>▪ Acupuncture</li> <li>▪ Vaginal lubricants and moisturizers</li> </ul>	<p>1b</p> <p>1b</p> <p>1b</p> <p>1b</p> <p>1b</p> <p>1b</p> <p>1b</p> <p>4</p>	<p>A</p> <p>A</p> <p>A</p> <p>A</p> <p>A</p> <p>A</p> <p>C</p>	<p>++</p> <p>++</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+/-</p> <p>+/-</p> <p>-</p> <p>+</p>
AGO	Contraceptive options for women after diagnosis of breast cancer			[1153,1154]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Barrier methods</li> <li>▪ Sterilization (tubal ligation / vasectomy)</li> </ul>	<p>5</p> <p>5</p>	<p>D</p> <p>D</p>	

(Fortsetzung)

Tabelle 28 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Nachsorge

Leitlinie	Empfehlung (Nachsorge)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <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	++ [1155-1158]
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.	n. a.	n. a.	[1159-1165]

(Fortsetzung)



Tabelle 28 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Nachsorge

Leitlinie	Empfehlung (Nachsorge)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	Prospective longitudinal controlled studies should be encouraged.			
SCCPG FU	Fatigue			
	Fatigue may affect approximately one-quarter to one-third of breast cancer survivors. Patients should be asked about symptoms of fatigue.	n. a.	n. a.	[1166-1171]
	Physiologic causes of fatigue should be investigated and ruled out. Depression and pain are potentially treatable underlying factors.	n. a.	n. a.	[1166,1170]
	Prospective longitudinal controlled studies should be encouraged.	n. a.	n. a.	[1166-1171]
SCCPG FU	Sexual functioning should be discussed with women at follow-up visits.	n. a.	n. a.	[1147,1172-1183]
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.	[682,684,696,886,893,894,1184-1188]
	Patients should be counselled on exercise and on adequate intake of calcium and vitamin D.	n. a.	n. a.	[894]
	Osteoporosis treatment should include a bisphosphonate.	n. a.	n. a.	[886,893-908]

(Fortsetzung)

Tabelle 28 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Nachsorge

Leitlinie	Empfehlung (Nachsorge)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
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.	[1189-1197,1197-1203]
Diagnostik und Therapie des Postmastektomiesyndroms				
SDPM	[Syndrom douloureux post mastectomie] Les critères diagnostiques de Watson doivent être retrouvés, chez une patiente ayant eu une chirurgie mammaire et / ou du creux axillaire: <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.	[1204]
SDPM	Les antidépresseurs sont recommandés en première intention.	A	n. a.	[1205-1213]
SDPM	La démarche d'évaluation doit être globale et systématique.	B1	n. a.	[379,1214-1217]
SDPM	Il faut prescrire des examens paracliniques en fonction de leurs intérêts et de leurs caractères invasifs.	B1	n. a.	[379,1205,1218]

(Fortsetzung)

Tabelle 28 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Nachsorge

Leitlinie	Empfehlung (Nachsorge)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
SDPM	Il faut recourir à un spécialiste de la douleur en cas d'analyse complexe ou de résistance à un traitement.	B1	n. a.	[379]
SDPM	Les antidépresseurs tricycliques font référence dans la prise en charge des douleurs neuropathiques.	B1	n. a.	[1205-1213]
SDPM	L'amitriptyline est le produit le plus souvent prescrit en première intention.	B2	n. a.	[1206,1209]
SDPM	Les antiépileptiques sont efficaces sur les composantes paroxystiques.	B2	n. a.	[1219,1220]
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.	[1221-1228]
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.	[379]
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.	[379]
SDPM	L'association systématique à un anti-épileptique ne fait pas l'objet d'un consensus.	accord d'experts	n. a.	[1219,1220,1229-1232]

(Fortsetzung)

Tabelle 28 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Nachsorge

<b>Leitlinie</b>	<b>Empfehlung (Nachsorge)</b>	<b>LoE<sup>1</sup></b>	<b>GoR<sup>1</sup></b>	<b>Literatur</b>
SDPM	Aucune étude ne recommande l'utilisation systématique des opioïdes faibles ou forts dans les SDPM.	Accord d'experts	n. a.	Keine Literatur 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.	[1233-1235]
SDPM	La prise en charge psychologique est souvent nécessaire et doit systématiquement être proposée aux patientes.	Accord d'expert	n. a.	[1236-1239]
SDPM	La prise en charge thérapeutique implique l'établissement d'un projet thérapeutique et l'adhésion du patient.	Accord d'experts	n. a.	Keine Literatur 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.	[1236-1239]
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.	[1240]
SDPM	Après l'instauration du traitement antalgique, il est nécessaire d'évaluer régulièrement son efficacité et ses effets indésirables.	Accord d'experts	n. a.	[379]
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.	[379]

(Fortsetzung)

Tabelle 28 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Nachsorge

<b>Leitlinie</b>	<b>Empfehlung (Nachsorge)</b>	<b>LoE<sup>1</sup></b>	<b>GoR<sup>1</sup></b>	<b>Literatur</b>
SDPM	Toute modification du syndrome douloureux doit entraîner rapidement une réévaluation complète.	accord d'experts	n. a.	[379]
<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 (Intrauterinpeessar); 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 29: 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, um so 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			[1241-1244]
	<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			[1241-1244]
	<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			[1241-1244]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HER2</li> </ul>	4	B	++

(Fortsetzung)

Tabelle 29 (Fortsetzung): Empfehlungen zum Lokalrezidiv

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	[101,102,1245-1247]	
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 auf Grund der bisherigen Strahlenbelastung vertretbar ist. Darüber hinaus soll 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	[1248]	
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	[1249]	

(Fortsetzung)

Tabelle 29 (Fortsetzung): Empfehlungen zum Lokalrezidiv

Leitlinie	Empfehlung (Lokalrezidiv)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
AGO	In-breast recurrence after BCT (+ radiotherapy):	3b	B	++	[1250]
	▪ Mastectomy (aim: R0)				
	▪ Re-BCS with tumor-free margins + / - flap reconstruction + / - irradiation (interstitial brachytherapy)	3	C	+/-	[1250-1252]
	○ 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		[1253,1254]
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 29 (Fortsetzung): Empfehlungen zum Lokalrezidiv

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	[1255]	
AGO	Chest-wall- / axillary recurrence after Mastectomy:				
	Trastuzumab in Her2 overexpressing tumors ▪ in non-resectable tumors	1b	A	++	[1256]
	Chemotherapy ▪ in non-resectable tumors	2b	B	++	[1256]
	Endocrine treatment in endocrine responsive tumors ▪ postmenopause	2b	B	++	[1256,1257]
AGO	Chest-wall- / axillary recurrence after Mastectomy (if no prior postmastectomy radiotherapy): ▪ Curative situation: irradiation of the chest wall +/- regional lymph nodes	2b	B	+	[1256]
AGO	In-breast recurrence after BCT (+radiotherapy): ▪ Radiation of chest wall +/- regional lymph nodes (14 % involved supraclavicular metastases!)	2b	B	+/-	[1256]

(Fortsetzung)

Tabelle 29 (Fortsetzung): Empfehlungen zum Lokalrezidiv

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	[1249]	
AGO	In-breast recurrence after R0-Resection: systemic treatment: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chemotherapy</li> </ul>	3b	C	+/-	[1256]
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	+ + +/- +	[1258-1260]
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	++	[1256,1257]

(Fortsetzung)

Tabelle 29 (Fortsetzung): Empfehlungen zum Lokalrezidiv

Leitlinie	Empfehlung (Lokalrezidiv)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	Chemotherapy ▪ in resectable hormone non-responsive tumors	4	C	+/- [1256]
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	++ [1256,1257]
AGO	In-breast recurrence after R0 resection-systemic therapy:: Trastuzumab in Her2 overexpressing tumors	5	D	+/- [1256]
<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 (Positronenemmissionstomographie mit 18-Fluordesoxyglukose).</p>				

Tabelle 30: 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ circ. tumor cells</li> </ul>	<p>1a</p> <p>3a</p> <p>1b</p>	<p>A</p> <p>C</p> <p>B</p>	<p>++</p> <p>+/-</p> <p>+/-</p> <p>Keine Literaturverknüpfung identifizierbar</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 30 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen

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

(Fortsetzung)

Tabelle 30 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HER2-shed antigen (ECD)</li> <li>▪ Circulating tumor cells</li> <li>▪ PET</li> </ul>	n. a.	n. a. +	
		n. a.	n. a. +/-	
		n. a.	n. a. -	
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	[88-92]
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 30 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen

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.	[1119,1261-1278]	
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	+/-	[1250]
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 30 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen

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			[1279-1281]
	<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	[265-267,870-872]
SIGN	Combination therapy of trastuzumab with a taxane is recommended in women with metastatic breast cancer.	1+, 2+	A	[882,883,1282-1285]
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	[291,883,1286-1297]
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 30 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen

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	+/-	[1298]
NBCC TR	For patients with HER2-positive metastatic breast cancer:				[882,883]
	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.		[1299]

(Fortsetzung)

Tabelle 30 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen

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.	[296,1296,1300-1303]
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	[1304-1306]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Après deux échecs successifs d'une association chimiothérapie-trastuzumab: pas d'indication à la poursuite du trastuzumab.</li> </ul>	1	Accord d'experts	[1307,1308]

(Fortsetzung)

Tabelle 30 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
	<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	[1307,1308]	
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.		[882,883,1299]
NBCC TR	Recommended regimens are: Weekly: loading dose of 4mg / kg then 2mg / kg.	II	n. a.		[1299]
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 □rastuzumab, inclusion in appropriate clinical trials should be considered.	n. a.	n. a.		Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 30 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
NBCC TR	Recommended regimens are: 3-weekly: loading dose of 8mg / kg then 6mg / kg.	III	n. a.	[1309]
Kardiale Überwachung bei Antikörpertherapie				
NBCC TR	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.  Similar monitoring can be applied to patients with metastatic breast cancer if clinically appropriate.	II	n. a.	[283,284]
NBCC TR	Patients with significant pre-existing cardiac dysfunction <sup>1</sup> should not receive 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
FNCLCC	Si métastases cérébrales isolées révélatrices de la maladie métastatique: traitement régional exclusif préconisé.	n. a.	Accord d'experts	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 30 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen

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	++	[1310-1313]
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 30 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen

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	++	[1314-1318]
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
<b>Chemotherapiesubstanzen bei Fernmetastasen</b>					
SIGN	Taxanes should be considered in patients with advanced disease.	1++	A		[1319-1321]
AGO	Cytostatic palliative therapy after anthracycline treatment <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Docetaxel</li> </ul>	1a	A	++	[1320,1322]

(Fortsetzung)

Tabelle 30 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen

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	--	[1323]
AGO	1st line therapy Monotherapy				[1324,1325]
	Doxo, Epi, Mitox (A), Liposomal (A <sub>lip</sub> )	1b	A	++	
	Taxanes (T)	1b	A	++	
AGO	1st line therapy Polychemotherapy				[1311,1326]
	<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				[1311,1326,1327]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ T + Gemcitabine after adj. A</li> </ul>	2b	B	++	

(Fortsetzung)

Tabelle 30 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen

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			[1328-1333]
	<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.		[1326,1334,1335]

(Fortsetzung)



Tabelle 30 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen

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.	...	...	[1310,1311,1336-1339]	
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.	...	...	[1340,1341]	
SIGN	Either capecitabine or vinorelbine should be considered for patients with advanced breast cancer.	1+, 3	A	[1326,1333,1342-1348]	
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 30 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen

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	++	[1349-1352]
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	--	[1353]
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		[650]
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ GnRHa + tamoxifen (vs. OFS or Tam)</li> </ul>	1a	A	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 30 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>		Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ovarian function suppression (OFS)</li> </ul>	2b	B	+	[1354]
	<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	+	[1355]
	<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		[1356]
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	++	[1357,1358]
	<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	+/-	[1359]

(Fortsetzung)

Tabelle 30 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>		Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Toremifen (= tamoxifen)</li> </ul>	1a	A	+/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>MPA / MA (&lt; aromatase inhibitors)</li> </ul>	1a	A	+/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Endocrine therapy in postmenopausal metastatic breast cancer patients after adjuvant AI 1st line:				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>tamoxifen</li> </ul>	2b	B	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>steroidal after non-steroidal AI non-steroidal after steroidal AI</li> </ul>	2b	B	+	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Endocrine therapy in postmenopausal metastatic breast cancer patients after adjuvant AI HER2 and HR-positive disease:	2b	B	+/-	[1360]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>anastrozole and trastuzumab (vs anastrozole alone) Consider chemotherapy plus trastuzumab!</li> </ul>				
AGO	Endocrine therapy in postmenopausal HER2 neg. metastatic breast cancer pts. after adjuvant tamoxifen [ergänzt: 1st line: aromatase inhibitors (3rd gen)] 2nd line				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>fulvestrant</li> </ul>	3b	C	+	[1361,1362]

(Fortsetzung)

Tabelle 30 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen

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>	3b	C	+	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	<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 interval: <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 interval > 1 year:				Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 30 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen

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>	4	D	+	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aromatase inhibitor (steroidal or non-steroidal depending on previous AI)</li> </ul>	4	D	+	
	<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		[892,1363-1366]
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bone metastasis</li> </ul>	1a	A	++	[884-892]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tumor-therapy-induced osteopenia</li> </ul>	1b	B	++	
	<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> </ul> </li> </ul>	1b	B	+	

(Fortsetzung)

Tabelle 30 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Advanced breast cancer</li> <li>▪ Prevention of bone loss in patients with increased risk of osteoporosis</li> </ul>	2b	C	+/-	
		2b	C	+	
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	+	[909]
		4	C	+	
		4	C	+	
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Treatment beyond progression</li> </ul>	5	D	++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
Spezifische Therapie von Knochenmetastasen					
AGO	Radiotherapy				[1367-1376]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ With fracture risk</li> <li>▪ With functional impairment</li> </ul>	1a	B	++	
		1a	B	++	

(Fortsetzung)

Tabelle 30 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ With bone pain (single or fractionated RT)</li> <li>▪ With neuropathic bone pain</li> <li>▪ Asymptomatic isolated bone metastases</li> </ul>	1a 1a 5	B B D	++ ++ +/-	
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	++	[1369,1377-1382]
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>▪ Endoprosthesis</li> <li>▪ Vertebroplasty / Kyphoplasty</li> <li>▪ Resection of involved bone in oligometastatic disease (sternum, ribs, vertebral bodies)</li> </ul>	3b	C	++	[1383-1387]
AGO	Treatment with radionuclids				[1388-1400]

(Fortsetzung)



Tabelle 30 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tumorprogression after standard treatment of multiple / disseminated metastases and intolerable bone pain</li> </ul>	1b	B +	
	<ul style="list-style-type: none"> <li><sup>186</sup>Rhenium-hydroxyethylidene-diphosphonat (z. B. <sup>186</sup>Re-HEDP)</li> <li><sup>153</sup>Samarium</li> <li><sup>89</sup>Strontium (z. B. Sr<sup>89</sup>)</li> </ul> <p>Cave: Myelosuppression with risks of pancytopenia has to balance potential benefits</p>	2b 1b 1b	B + B + B +	
AGO	Acute spinal cord compression / paraplegia			[1369,1379-1382,1401-1404]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Decompression surgery, reduction of tumor volume, stabilisation surgery (&lt; 24h) and irradiation of the spine (RT)</li> <li>Irradiation of the spine (&lt; 24h) + / - steroids</li> <li>Immediate start of treatment</li> </ul>	2b 3b 1c	C ++ C ++ D ++	
AGO	Recurrent bone pain in pre-irradiated parts of the skeleton			[1369,1370,1376]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Single RT (1 x 8 gy)</li> <li>Fractionated RT (6 x 4 gy)!</li> </ul>	3b 3b	C ++ C +	

(Fortsetzung)

Tabelle 30 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Radionuclid therapy</li> </ul>	3b	C +	
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>○ solitärer 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 +/-	[1405-1409]
		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*                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ VATS (videoassisted thoracic surgery)</li> </ul> </li> </ul> *Effektive analgetische Abschirmung	1b	B ++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
		5	D ++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 30 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chemical Pleurodese                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Talkum</li> <li>○ Bleomycin</li> <li>○ Doxyzyklin</li> <li>○ Mitoxantrone</li> </ul> </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>[1410-1414]</p> <p>Keine Literaturverknüpfung identifizierbar</p>
AGO	Resektion pulmonaler Metastasen (R0) (Patienten mit solitären Metastasen und längerem krankheitsfreiem Überleben)	3b	C +/-	[1415-1417]
Therapie von Aszites und Perikarderguss				
AGO	Aszites: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Punktion, Drainage</li> <li>▪ Lokale Chemotherapie</li> </ul>	<p>5</p> <p>5</p>	<p>D ++</p> <p>D +/-</p>	<p>Keine Literaturverknüpfung identifizierbar</p> <p>Keine Literaturverknüpfung identifizierbar</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 30 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Systemische Therapie</li> </ul>	3b	D +	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
AGO	Perikarderguss:			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Drainage, Fensterung</li> </ul>	3b	B ++	[1418-1420]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>VATS</li> </ul>	4	D +	[1421-1423]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>US-gesteuerte Punktion (Instillation von 10 mg Mitoxantrone)</li> </ul>	4	D +/-	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
Therapie von solitären ZNS-Metastasen				
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>WBRT + SRS boost (vs. WBRT) Improved local control rate and survival</li> </ul>	1b	A ++	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>WBRT</li> </ul>	1b	B +	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>SRS (lesions &lt;3 cm ø) advantage: single shot technique</li> </ul>	2a	B +	[1424]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stereotactic fractionated RT (SFRT)</li> </ul>	3b	B +/-	[1424]
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neurosurgery + whole brain radiotherapy (WBRT): Improved local control rate and survival</li> </ul>	2a	B ++	[1424-1433,1428,1430,1434,1435]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neurosurgery</li> </ul>	2a	B +	

(Fortsetzung)

Tabelle 30 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stereotactic radiosurgery (SRS) &lt;3 cm ø</li> </ul>	2a	B +	
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 ZNS-Metastasen				
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ WBRT + / - steroids</li> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ prolonged RT</li> <li>○ 10x3 gy</li> </ul> </li> <li>▪ WBRT + Efavoxirral</li> <li>▪ WBRT + SRS</li> <li>▪ SRS (1-4 lesions)</li> <li>▪ Radiochemotherapy (Temozolomide, Topotecan)</li> <li>▪ Chemotherapy alone</li> </ul>	1a	A ++	[1426-1428,1436-1442]
		3b	B ++	
		2b	B +	
		2b	n. a. n. a.	
		2b	n. a. n. a.	
		3b	C +	
		3b	C +/-	
		3a	D -	
Therapie der Leptomeningeosis carcinomatosa				
AGO	Intrathecal or – ventricular therapy			[1443-1447]

(Fortsetzung)

Tabelle 30 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
	<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> <li>▪ Thiothepa</li> <li>▪ Steroids</li> </ul>	2b	B	++	
		3b	C	++	
		3b	C	+	
		4	D	+/-	
	Radiotherapy				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Focal (bulky disease)</li> <li>▪ Radiotherapy – WBRT</li> <li>▪ Radiotherapy – Neuroaxis (disseminated spinal lesions)</li> </ul>	4	D	+	
		4	D	+	
		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

(Fortsetzung)

Tabelle 30 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen

Leitlinie	Empfehlung (Diagnostik und Therapie von Fernmetastasen)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
Lokale Radiotherapie bei Fernmetastasen				
AGO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Parese, Kompression des Spinalkanals (sofern nicht rasche chirurgische Dekompression indiziert ist)</li> <li>▪ Plexusinfiltration</li> <li>▪ Weichteilmetastasen</li> </ul>	2b	C ++	[1374]
		3b	C ++	
		3b	C ++	
<p>1: Für Erläuterungen der Level of Evidence (LoE) und Grade of Recommendation (GoR) siehe Anhang D.</p> <p>A = Anthracycline (Anthracyclin);adj= adjuvant (adjuvant) AI = Aromatase inhibitor (Aromatasehemmer); Alip = liposomale Anthracyclin (liposomales Anthracyclin); 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-Fluoruracil; CT = Computed tomography (Computertomographie); Doc = Docetaxel; Doxo = Doxorubicin; ER = Estrogen receptor (Östrogenrezeptor); ECD = Extracellular Domain (extrazelluläre Domäne); Epi = Epirubicin; endoc. = endocrine (endokrin); F = 5-Fluoracil; 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 (Gesamtansprechrate); P = paclitaxel; Pac = paclitaxel; PET = Positron emission tomography (Positronenemissionstomographie); PMMA = Polymethylmethacrylat; PR = Progesterin 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).</p>				

Tabelle 31: 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	[1448-1451]	
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> </ul>	<p>1a</p> <p>1a</p> <p>2b</p> <p>2b</p>	<p>A</p> <p>A</p> <p>B</p> <p>B</p>	<p>++</p> <p>++</p> <p>++</p> <p>+</p>	<p>[1320,1322]</p> <p>[1320,1322]</p> <p>Keine Literaturverknüpfung identifizierbar</p> <p>Keine Literaturverknüpfung identifizierbar</p>

(Fortsetzung)



Tabelle 31 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Palliativtherapie und Schmerztherapie

Leitlinie	Empfehlung (Palliativtherapie und Schmerztherapie)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vinorelbine</li> </ul>	2b	B	+	Keine Literaturverknüpfung identifizierbar
	<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	--	[1323]
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 32: 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 mit Hilfe 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.	[1453-1457]
	<p>ETM 4: Information und Motivation Mind.: 80 % Dauer: mind. 1 Stunde Häuf.: mind. 1 mal</p>	I	n. a.	[311,317,319,348,1458-1464]
	<p>ETM 5: Schulung Mind.: 80 % Dauer: mind. 1 Stunde Häuf.: mind. 1 mal</p>	I	n. a.	[311,317,319,348,1458-1464]

(Fortsetzung)

Tabelle 32 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Rehabilitation

<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.	[311,319,348,1458,1465-1467]
	ETM 7b: Entspannungstraining, praktisch Mind.: 50 % Dauer: mind. 1,5 Stunden Häuf.: mind. 2 mal	I	n. a.	[311,319,348,1458,1462,1465-1467]
	ETM 8: Psychologische Beratung und Therapie Mind.: 40 % Dauer: mind. 1,5 Stunden Häuf.: mind. 2 mal	I	n. a.	[311,317,319,348,1459-1464,1467-1469]
	ETM 2: Physiotherapie Mind.: 75 % Dauer: mind. 2 Stunden Häuf.: mind. 3 mal	II	n. a.	[1470-1473]
	ETM 6a: Ernährungsschulung, theoretisch Mind.: 75 % Dauer pro Rehabilitation: mind. 1 Stunde	II	n. a.	[1128,1474-1481]
	ETM 6b: Ernährungsschulung, praktisch Mind.: 10 % Dauer pro Rehabilitation: mind. 3 Stunden	II	n. a.	[1128,1474-1481]

(Fortsetzung)

Tabelle 32 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Rehabilitation

<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.	[1482-1489]
	ETM 3: Lymphödemtherapie Mind.: 30 % Dauer: mind. 1 Stunde Häuf.: mind. 2 mal	IV	n. a.	[1490-1495]
	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.	[317,1460,1461,1463]
	ETM 11b: Unterstützung der beruflichen Integration Mind.: 15 % Dauer pro Rehabilitation: mind. 30 Minuten Häufigkeit pro Rehabilitation: mind. 2 mal	n. a.	n. a.	[317,1460,1461,1463]

(Fortsetzung)

Tabelle 32 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Rehabilitation

<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 33: 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	[1496]
SIGN	Clear lines of communication should be maintained between the primary care team and staff in the breast unit.	4	C	[1497]
SIGN	The GP should be made aware of the information given to the patients and relatives.	4	C	[1497]
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)	[54,55]

(Fortsetzung)

Tabelle 33 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Kooperation der Versorgungssektoren

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	[54,56-62]
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	[56]
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	[1498]
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	[1498]

(Fortsetzung)

Tabelle 33 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Kooperation der Versorgungssektoren

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	[56,1498]
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. n. a. n. a.	C, D C D	[1498]
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	[1498]
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	[1499]

(Fortsetzung)



Tabelle 33 (Fortsetzung): Empfehlungen zur Kooperation der Versorgungssektoren

Leitlinie	Empfehlung (Kooperation der Versorgungssektoren)	LoE <sup>1</sup>	GoR <sup>1</sup>	Literatur
SIGN	Patients in whom the tripple assessment has not included cancer should have their case discussed at a mutlidiscliplinary 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.	[338,1094,1500-1503]
SCCPG FU	Communication between all members of the team must be ensured to avoid duplication of visits and tests.	n. a.	n. a.	[1096]
<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>				

## 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/nm\\_603200/SharedDocs/Gesetzestexte/GKV/46-Verordnungstext-,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/46-Verordnungstext-.pdf](http://www.bmg.bund.de/cln_040/nm_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/nm\\_603200/SharedDocs/Gesetzestexte/GKV/13-RSA-AendV,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/13-RSA-AendV.pdf](http://www.bmg.bund.de/cln_040/nm_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, Fountzilias 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. Steuergremium des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Methoden. Version 2.0 vom 19.12.2006 [Online-Text]. 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).
24. 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.
25. 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>.
26. 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.
27. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Kommission Mamma. Diagnostic And Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer Guidelines of AGO Breast Commission: Version 1.0 (Slides). Erlangen: AGO; 2007.

28. Deutsche Rentenversicherung Bund. Leitlinie für die Rehabilitation von Patientinnen mit Brustkrebs. Pilotversion. Modulare Therapiestandards zur Reha-Qualitätssicherung. Berlin: DRV-Bund; 2007.
29. Organgruppe "Mammakarzinom" der DEGRO. Methodenreport zur Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) e.V. "Radiotherapie des Mammakarzinoms - Version 2005". Berlin: DEGRO; 2005.
30. Schulz KD, Albert US, Konzertierte Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. Stufe-3-Leitlinie. Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. München: Zuckschwerdt; 2004.
31. 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>.
32. Organgruppe "Mammakarzinom" der DEGRO. Radiotherapy of breast carcinoma. 2005 version. Strahlenther Onkol 2005; 182(Suppl 1): 4-28.
33. 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.
34. 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>.
35. 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.
36. 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>.
37. Labreze L, Dixmieras-Iskandar F, Monnin D, Bussieres E, Delahaye E, Bernard D et al. Postmastectomie pain syndrome evidence based guidelines and decision trees. Bull Cancer 2007; 94(3): 275-285.

38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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>.
42. 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>.
43. 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>.
44. 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>.
45. 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>.
46. 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>.

47. 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>.
48. 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>.
49. 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>.
50. 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>.
51. 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>.
52. 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.
53. 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.
54. Austoker J, Mansell R. Guidelines for the Referral of Patients with Breast Problems. Sheffield: NHS Breast Screening Programme; 2003.
55. 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.

56. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Breast Cancer In Women (Guideline). Sheffield: NHS Breast Screening Programme; 1998.
57. 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>.
58. 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.
59. Seltzer MH. Breast complaints, biopsies, and cancer correlated with age in 10,000 consecutive new surgical referrals. *Breast J* 2004; 10(2): 111-117.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Perry NM, EUSOMA Working Party. Quality assurance in the diagnosis of breast disease. EUSOMA Working Party. *Eur J Cancer* 2001; 37(2): 159-172.
65. Holland R, Hendriks JH. Microcalcifications associated with ductal carcinoma in situ: mammographic-pathologic correlation. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11(3): 181-192.
66. 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>.



67. 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.
68. 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.
69. Park JM, Yoon GS, Kim SM, Ahn SH. Sonographic detection of multifocality in breast carcinoma. *J Clin Ultrasound* 2003; 31(6): 293-298.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.

77. 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.
78. 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.
79. Madjar H, Ladner HA, Sauerbrei W, Oberstein A, Prompeler H, Pfeleiderer A. Preoperative staging of breast cancer by palpation, mammography and high-resolution ultrasound. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 1993; 3(3): 185-190.
80. Harms SE, Flamig DP. MR imaging of the breast. *J Magn Reson Imaging* 1993; 3(1): 277-283.
81. Stelling CB. MR imaging of the breast for cancer evaluation. Current status and future directions. *Radiol Clin North Am* 1995; 33(6): 1187-1204.
82. Weinreb JC, Newstead G. MR imaging of the breast. *Radiology* 1995; 196(3): 593-610.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.

88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. Martincich L, Montemurro F, De Rosa G, Marra V, Ponzone 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.

98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.

107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. Sullivan DC. Needle core biopsy of mammographic lesions. AJR Am J Roentgenol 1994; 162(3): 601-608.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. Sobin LH, Wittekind C (Ed). TNM classification of malignant tumours. New York: Wiley-Liss., Inc.,; 2002.
116. 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.
117. 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.

118. 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.
119. 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.
120. Grabau DA, Rank F, Friis E. Intraoperative frozen section examination of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer. *APMIS* 2005; 113(1): 7-12.
121. 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.
122. Bundred NJ. Prognostic and predictive factors in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2001; 27(3): 137-142.
123. 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.
124. Page DL, Jensen RA, Simpson JF. Routinely available indicators of prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 51(3): 195-208.
125. Page DL, Rogers LW. Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum Pathol* 1992; 23(10): 1095-1097.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.

130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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.

140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. De Witte H, Sweep F, Brunner N, Heuvel J, Beex L, Grebenshikov 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.
149. 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.



150. 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.
151. 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.
152. Bouchet C, Spyrtatos 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.
153. 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.
154. 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.
155. Harbeck N, Schmitt M, Kates RE, Kiechle M, Zenzoum 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.
156. Zenzoum 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.
157. 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.
158. 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.
159. 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.

160. 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.
161. 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.
162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. 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.
168. 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.
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. 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.
176. Stender MJ, Neuberger D, Wood W. Correlation of circulating c-erbB extracellular domain (HER 2) with clinical outcome in patients with metastatic breast cancer (MBC). [Abstract 541]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 451a.
177. 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.
178. 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.

179. 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.
180. 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.
181. 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.
182. 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.
183. 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.
184. 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.
185. 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.
186. 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.
187. 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.
188. Ferrero JM, Ramaioli 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.
189. 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.
190. 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.
191. Bull SB, Ozcelik H, Pinnaduwage 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.
192. 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.
193. 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.
194. Overgaard J, Yilmaz M, Guldborg 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.
195. 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.
196. 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.
197. 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.
198. 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.

199. 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.
200. 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.
201. 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.
202. 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.
203. 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.
204. 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.
205. 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.
206. Becker S, Cazares LH, Watson P, Lynch H, Semmes OJ, Drake RR et al. Surfaced-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.
207. 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.

208. 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.
209. 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.
210. 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.
211. Wulfkühle 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.
212. 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.
213. 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.
214. 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.
215. 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.
216. 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.
217. Breast International Group. Breast International Group and TRANSBIG [Online-Text]. 2007 [Zugriff am 5. Nov. 2007]. Gelesen unter: <http://www.breastinternationalgroup.org/Splash.aspx>.

218. 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.
219. 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.
220. Jenssen TK, Hovig E. Gene-expression profiling in breast cancer. *Lancet* 2005; 365(9460): 634-635.
221. Ransohoff DF. Rules of evidence for cancer molecular-marker discovery and validation. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(4): 309-314.
222. 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.
223. 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.
224. 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.
225. 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.
226. 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.
227. 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.



228. 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.
229. 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.
230. 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.
231. 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.
232. 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.
233. 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.
234. 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.
235. 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.
236. 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.
237. 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.

238. 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.
239. 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.
240. Quan ML, Cody HS, 3rd. Missed micrometastatic disease in breast cancer. *Semin Oncol* 2004; 31(3): 311-317.
241. 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.
242. 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.
243. 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.
244. 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.
245. 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.
246. 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.
247. 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.
248. 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.
249. 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.
250. 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.
251. 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.
252. 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.
253. 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.
254. 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.
255. 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.
256. 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.
257. 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.

258. 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.
259. 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.
260. 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.
261. 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.
262. 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.
263. 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.
264. 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.
265. 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.
266. 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.

267. 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.
268. 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.
269. 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.
270. Remmele W, Stegner HE. Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Pathologie* 1987; 8(3): 138-140.
271. 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.
272. 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.
273. 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.
274. 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.
275. 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.
276. 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.

277. Penault-Llorca F, Cayre A. Assessment of HER2 status in breast cancer. *Bull Cancer* 2004; 91(Suppl 4): S211-S215.
278. 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.
279. 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.
280. 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.
281. 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 GEPFICS study. *Histopathology* 2003; 42(4): 337-347.
282. 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.
283. 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.
284. 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.
285. 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.
286. 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.

287. 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.
288. 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.
289. 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.
290. 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.
291. 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.
292. 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.
293. 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.
294. 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.
295. 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.
296. 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.

297. 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.
298. 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.
299. Kumpulainen EJ, Keskikuru 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.
300. 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.
301. 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.
302. 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.
303. 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.
304. Deadman JM, Leinster SJ, Owens RG, Dewey ME, Slade PD. Taking responsibility for cancer treatment. *Soc Sci Med* 2001; 53(5): 669-677.
305. 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.
306. 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.
307. 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.
308. 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.
309. 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.
310. 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.
311. 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.
312. 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.
313. 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.
314. 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>.
315. Centre for Reviews and Dissemination. The Management of Primary Breast Cancer. *Eff Health Care Bull* 1996; 2(6): 1-16.
316. Breakthrough Breast Cancer. Integrating Women's views into the development of breast cancer services in the UK. London: Breakthrough Breast Cancer; 2002.
317. 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.

318. Greer S, Moorey 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.
319. 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.
320. 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.
321. 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.
322. 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.
323. 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.
324. 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.
325. 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.
326. 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.
327. Simpson JS, Carlson LE, Trew ME. Effect of group therapy for breast cancer on healthcare utilization. *Cancer Pract* 2001; 9(1): 19-26.
328. 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.

329. Edelman S, Bell DR, Kidman AD. A group cognitive behaviour therapy programme with metastatic breast cancer patients. *Psychooncology* 1999; 8(4): 295-305.
330. 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.
331. 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.
332. 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.
333. 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.
334. 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.
335. 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.
336. 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.
337. 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.
338. 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.
339. 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.

340. 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).
341. 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.
342. 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.
343. 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.
344. Gilbody SM, House AO, Sheldon TA. Routinely administered questionnaires for depression and anxiety: systematic review. *BMJ* 2001; 322(7283): 406-409.
345. 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.
346. 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.
347. Irvine D, Brown B, Crooks D, Roberts J, Browne G. Psychosocial adjustment in women with breast cancer. *Cancer* 1991; 67(4): 1097-1117.
348. 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.
349. 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.
350. 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.

351. 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.
352. 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.
353. 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.
354. 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.
355. 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.
356. Fallowfield L. Psychosocial interventions in cancer. *BMJ* 1995; 311(7016): 1316-1317.
357. 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.
358. 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.
359. 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.
360. 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.

361. 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.
362. 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.
363. 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>.
364. 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.
365. 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.
366. 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.
367. 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.
368. 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.
369. 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.
370. 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.

371. 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.
372. 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.
373. 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.
374. 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.
375. 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.
376. 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.
377. 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.
378. 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.
379. 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.
380. 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.
381. 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.

382. Petit JY, Garusi C, Greuse M, Rietiens 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.
383. 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.
384. 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.
385. Codner A, Bostwick J. A review of breast reconstruction after mastectomy. *Breast* 1995; 4: 4-10.
386. 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.
387. Abbes M, Huss M. Breast and chest wall reconstruction by latissimus dorsi myocutaneous flap (238 cases). *Breast* 1995; 4: 33-39.
388. 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.
389. Watson JD, Sainsbury JR, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast reconstruction after surgery. *BMJ* 1995; 310(6972): 117-121.
390. Malata CM, Sharpe DT. On the safety of breast implants. *Breast* 1992; 1: 62-75.
391. 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.
392. 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.



393. 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.
394. Bleicher RJ, Hansen NM, Giuliano AE. Skin-sparing mastectomy. specialty bias and worldwide lack of consensus. *Cancer* 2003; 98(11): 2316-2321.
395. 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.
396. 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.
397. 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.
398. 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.
399. 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.
400. Vandeweyer E, Deraemaeker R. Radiation therapy after immediate breast reconstruction with implants. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106(1): 56-60.
401. 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.
402. 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.

403. 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.
404. 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.
405. Kronowitz SJ, Robb GL. Breast reconstruction with postmastectomy radiation therapy: current issues. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114(4): 950-960.
406. Brunnert K. Der TRAM-Lappen – vom Ausnahmeeingriff zur Standardoperation in der Onkoplastik beim Mammakarzinom. Lugano: Schweizerische Gesellschaft für Senologie; 2000.
407. Kroll SS. Fat necrosis in free transverse rectus abdominis myocutaneous and deep inferior epigastric perforator flaps. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106(3): 576-583.
408. 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.
409. Altman S. Morbidity of the abdominal wall after BR and elective abdominalplasty. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2004; 36: 6.
410. 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.
411. 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.
412. 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.
413. 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.

414. Nahabedian MY. Secondary nipple reconstruction using local flaps and AlloDerm. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115(7): 2056-2061.
415. Blondeel PN. One hundred free DIEP flap breast reconstructions: a personal experience. *Br J Plast Surg* 1999; 52(2): 104-111.
416. De Greef C. Breast reconstruction by DIEP free flap: about 100 cases. *Ann Chir Plast Esthet* 2005; 50(1): 56-61.
417. 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.
418. 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.
419. 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.
420. 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.
421. 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.
422. 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.
423. 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.
424. 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.

425. 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.
426. 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.
427. 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.
428. 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.
429. 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.
430. 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.
431. Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer: a review. *Cancer* 1995; 76(9): 1491-1512.
432. Maibenco DC, Weiss LK, Pawlish KS, Severson RK. Axillary lymph node metastases associated with small invasive breast carcinomas. *Cancer* 1999; 85(7): 1530-1536.
433. 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.
434. 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.

435. 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.
436. Barth A, Craig PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1997; 79(10): 1918-1922.
437. 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.
438. 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.
439. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220(3): 391-401.
440. 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.
441. Anaes. The technique of sentinel node for breast cancer: interim report of the ANAES (October 2002). *Gynecol Obstet Fertil* 2003; 31(6): 567-571.
442. 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.
443. 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.
444. 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.

445. 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.
446. 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.
447. 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.
448. 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.
449. 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.
450. 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.
451. 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.
452. 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.
453. Tafra L. The learning curve and sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2001; 182(4): 347-350.
454. 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 therapeutique: nouvelles stratégies*. XXVes Journées Nationales. Berlin: Springer; 2003.

455. 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.
456. 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.
457. Simmons RM. Review of sentinel lymph node credentialing: how many cases are enough? *J Am Coll Surg* 2001; 193(2): 206-209.
458. 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. *Onkologe* 2003; 9: 1011-1016.
459. 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.
460. 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.
461. 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.
462. 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.
463. 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.
464. 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.

465. 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.
466. 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.
467. Schrenk P, Wayand W. Sentinel-node biopsy in axillary lymph-node staging for patients with multicentric breast cancer. *Lancet* 2001; 357(9250): 122.
468. 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.
469. 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.
470. McMahon 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.
471. 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.
472. 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.
473. 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.
474. Mullan MH, Kissin MW. Positive sentinel node biopsy in male breast carcinoma. *ANZ J Surg* 2001; 71(7): 438-440.
475. Hill AD, Borgen PI, Cody HS,3rd. Sentinel node biopsy in male breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25(4): 442-443.



476. 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.
477. 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.
478. 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.
479. 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.
480. 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.
481. 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.
482. 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.
483. 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.
484. 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.
485. 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.
486. 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.

487. 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.
488. Newman LA, Pernick NL, Adsay V, Carolin KA, Philip PA, Siperski 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.
489. 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.
490. 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.
491. 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.
492. Tafra L, Verbanac KM, Lannin DR. Preoperative chemotherapy and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg* 2001; 182(4): 312-315.
493. 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.
494. 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.
495. 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.
496. 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.

497. 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.
498. 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.
499. 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.
500. 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.
501. Kelley MC, Hansen N, McMasters KM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg* 2004; 188(1): 49-61.
502. 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.
503. 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.
504. 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.
505. 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.
506. 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.
507. 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.

508. 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.
509. 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.
510. 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.
511. 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.
512. 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.
513. Dabbs DJ, Johnson R. The optimal number of sentinel lymph nodes for focused pathologic examination. *Breast J* 2004; 10(3): 186-189.
514. 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.
515. 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.
516. 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.
517. 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.
518. 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.
519. 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.
520. 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.
521. 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.
522. 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.
523. 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.
524. 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.
525. 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.
526. 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.
527. 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.

528. 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.
529. 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.
530. 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.
531. 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.
532. 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.
533. 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.
534. 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.
535. 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.
536. 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.
537. 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.

538. 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.
539. 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.
540. 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.
541. 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.
542. 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.
543. 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.
544. 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.
545. 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.
546. 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.
547. 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.
548. 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.
549. Green FL, Page DL, Fleming ID. (AJCC) cancer staging manual (ed 6). New York: Springer; 2002.

550. 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.
551. 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.
552. 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.
553. 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.
554. 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.
555. 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.
556. 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.
557. 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.
558. 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.



559. 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.
560. PICKREN JW. Significance of occult metastases. A study of breast cancer. *Cancer* 1961; 14: 1266-1271.
561. 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.
562. 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.
563. 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.
564. 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.
565. 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.
566. 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.
567. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2): CD003647.
568. 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.
569. 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.
570. 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.
571. Hortobagyi GN, Piccart-Gebhart MJ. Current management of advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23(5 Suppl 11): 1-5.
572. 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.
573. 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.
574. 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.
575. 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.
576. 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.
577. 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.
578. 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.

579. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Treatment of Early Breast Cancer. Vol. 1. Worldwide Evidence 1985-1990. Oxford: Oxford University Press; 1990.
580. 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.
581. 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.
582. 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.
583. 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.
584. 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.
585. 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.
586. Morris S, Corder AP, Taylor I. What are the benefits of routine breast cancer follow-up? *Postgrad Med J* 1992; 68(805): 904-907.
587. 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.
588. 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.
589. 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.

590. 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.
591. 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.
592. Arthur DW, Vicini FA. Accelerated partial breast irradiation as a part of breast conservation therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23(8): 1726-1735.
593. 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.
594. 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.
595. 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.
596. 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.
597. 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.
598. 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.

599. 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.
600. 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;(3 Suppl); 66(S2)
601. 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.
602. 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.
603. 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.
604. 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.
605. 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.
606. 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.
607. 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.
608. 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.
609. 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.
610. 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.
611. 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.
612. Grabenbauer GG. Internal mammary nodes in invasive breast carcinoma. To treat or not to treat? *Strahlenther Onkol* 2004; 180(11): 690-694.
613. 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.
614. 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.
615. 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.
616. Moran MS, Haffty BG. Local-regional breast cancer recurrence: prognostic groups based on patterns of failure. *Breast J* 2002; 8(2): 81-87.

617. 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.
618. 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.
619. 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.
620. 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.
621. 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.
622. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998; 351(9114): 1451-1467.
623. 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.
624. 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.
625. 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.
626. 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.
627. 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.
628. 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.
629. 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.
630. 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.
631. Carlomagno C, Perrone F, Gallo C, De Laurentiis M, Lauria R, Morabito A et al. c-erbB2 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.
632. 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.
633. 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.
634. 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.
635. 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.



636. 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.
637. 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.
638. 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.
639. 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.
640. 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.
641. Dowsett M, Allred DC. Relationship between quantitative ER and PgR expression and HER2 status with recurrence in the ATAC trial. San Antonio: SABCS; 2006.
642. 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.
643. 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.
644. 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.

645. 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.
646. 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.
647. 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.
648. 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.
649. 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.
650. 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.
651. Dees EC, Davidson NE. Ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer. Semin Oncol 2001; 28(4): 322-331.
652. 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.
653. 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.
654. 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.
655. 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.
656. 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.
657. 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.
658. 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.
659. 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.
660. 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
661. Davidson NE. Ovarian ablation as treatment for young women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994; (16): 95-99.

662. Pritchard KI. Ovarian ablation as adjuvant therapy for early-stage breast cancer. *Cancer Treat Res* 1998; 94: 158-180.
663. Furr BJ. Pharmacology of the luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) analogue, Zoladex. *Horm Res* 1989; 32(Suppl 1): 86-92.
664. 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.
665. 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.
666. 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.
667. National Breast Cancer Centre. Clinical guidelines for the management of early breast cancer. Canberra: National Breast Cancer Centre; 2001.
668. 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.
669. 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.
670. 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.
671. 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.
672. 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.
673. 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.
674. 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.
675. 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.
676. 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.
677. 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.
678. 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.
679. 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.

680. 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.
681. 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.
682. 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.
683. 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.
684. 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.
685. 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.
686. 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.
687. 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.
688. 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.

689. 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.
690. 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.
691. 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.
692. 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.
693. 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.
694. 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.
695. 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.
696. 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.
697. 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>.
698. 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.
699. 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).
700. 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.
701. 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.
702. 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.
703. 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.
704. 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.
705. 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.
706. 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.



707. 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.
708. 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.
709. 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.
710. 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.
711. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Ivanov VG, Ziltsova EK, Dashyan GA, Kletzel A et al. Anastrozole (A) vs tamoxifen (T) vs combine (A+T) as neoadjuvant endocrine therapy of postmenopausal breast cancer patients. [Abstract P87]. *Breast* 2003; 12: S39.
712. 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
713. 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.
714. 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.

715. 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.
716. 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.
717. 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.
718. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352(9132): 930-942.
719. 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.
720. 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.
721. 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.
722. 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.
723. 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.
724. 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.

725. 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.
726. 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.
727. 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.
728. 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.
729. 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.
730. 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.
731. 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.
732. 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.
733. Loprinzi C, Ravdin PM. Decision-making for patients iwth respectable braest cancer: Individualized decisions for nad by patients and their physicians. *J Natl Cancer Netw* 2003; I: 189-196.
734. Olivotto IA, Bajdik C, Ravdin PM. An independant population-based validation of the adjuvant decision-aid for stage I-II breast cancer. [Abs 522]. New Orleans: ASCO; 2004.

735. 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.
736. 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.
737. 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.
738. 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.
739. 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.
740. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC. Effects of improvements in chemotherapy on disease free and overall survival of estrogen-receptor negative, node positive breast cancer: 20-years experience of the CALGB and U.S. Breast Intergroup [Abs 29]. San Antonio: *SABCS*; 2004.
741. 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.
742. 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.
743. 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.
744. 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.

745. 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.
746. 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.
747. 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.
748. 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.
749. 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.
750. 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>.
751. 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>.

752. 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>.
753. 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.
754. 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.
755. 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.
756. 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.
757. 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.
758. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirrincione 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.
759. 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.

760. 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.
761. 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.
762. Gluck S. The expanding role of epirubicin in the treatment of breast cancer. *Cancer Control* 2002; 9(2 Suppl): 16-27.
763. 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.
764. 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.
765. 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/>.
766. 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.
767. 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.
768. 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.

769. Nabholz JM, Pienkowski T, Mackey J, Pawilicki 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.
770. 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.
771. 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.
772. 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.
773. 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.
774. 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.
775. 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).
776. 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)
777. 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.
778. Levine M, Eisen A. Anthracycline adjuvant chemotherapy: how much is enough? *J Clin Oncol* 2001; 19(3): 599-601.
779. 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.
780. 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.
781. 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)
782. 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.
783. 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.
784. 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.
785. 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>.

786. 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).
787. 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.
788. 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.
789. 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.
790. 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.
791. 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.
792. Jones SE, Savin MA, Asmar L, Holmes FA, O'Shaughnessy 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.
793. 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).
794. 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.
795. 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.
796. 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.
797. 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.
798. 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)
799. Moebus VJ, Lueck HJ, Thomssen C. Dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin (E), paclitaxel (T) and cyclophosphamide (C) (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.
800. 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.

801. 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.
802. 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.
803. Peters WP, Rosner GL, Vredenburg 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.
804. 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.
805. 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.
806. 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.
807. 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.
808. 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.

809. 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.
810. Roche H, Pouillart P, Meyer N, Biron P, Spielmann M, Janvier M. Adjuvant high dose chemotherapy  $\square$  HDC  $\square$  improves early outcome for high risk  $\square$  N $\gt$ 7  $\square$  breast cancer patients  $\square$  the Pegase 01 trial. [Abstract 102]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 26a.
811. 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.
812. 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.
813. 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.
814. 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.
815. 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.
816. 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.
817. 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.

818. 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.
819. 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.
820. 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.
821. 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.
822. 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.
823. 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.
824. 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.
825. 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.
826. 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.
827. 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.

828. 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.
829. Kayat D. In: ASCO (Ed). Educational Book, 37th Annual Meeting. San Francisco: ASCO; 2001. S. 510-515.
830. 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.
831. 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.
832. Mano MS, Awada A. Primary chemotherapy for breast cancer: the evidence and the future. *Ann Oncol* 2004; 15(8): 1161-1171.
833. 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.
834. 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.
835. 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.
836. 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.
837. 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.

838. 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.
839. 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.
840. 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.
841. 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.
842. 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.
843. 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.
844. 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.
845. 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.



846. 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).
847. 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.
848. Lyman GH, Kuderer NM. Epidemiology of febrile neutropenia. *Supportive Cancer Therapy* 2003; 1: 23-35.
849. 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.
850. 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.
851. de Graaf H, Dolsma WV, Willemsse 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.
852. 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.
853. 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.
854. 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.
855. 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.
856. Sack H. Delayed cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiotherapy in breast cancer patients. *Strahlenther Onkol* 1999; 175(6): 293-294.
857. 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.
858. 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.
859. 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.
860. 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.
861. 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.
862. 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.
863. 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.
864. 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.
865. 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.
866. 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.
867. 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>.
868. 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>.
869. 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>.
870. 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.
871. 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.
872. 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.
873. 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.
874. 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.
875. 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.
876. 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.
877. 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.
878. 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.
879. 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.
880. De Zarraga FI, Doliny P, Reis I, Powell J, Velez P, Gomez C et al. Cardiotoxicity of neoadjuvant trastuzumab, doxetaxel and cisplatin is related to BMI. [Abstract 227]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 57.
881. Koukourakis MI, Manavis J, Simopoulos C, Liberis V, Giatromanolaki A, Sivridis E. Hypofractionated accelerated radiotherapy with cytoprotection combined with

- trastuzumab, liposomal doxorubicine, and docetaxel in c-erbB-2-positive breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2005; 28(5): 495-500.
882. 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.
883. 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.
884. Pavlakis N, Schmidt R, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD003474.
885. 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.
886. 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.
887. 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.
888. 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.
889. 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.
890. 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.

891. 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.
892. 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.
893. 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.
894. 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.
895. 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.
896. 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.
897. 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.
898. 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.
899. 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.
900. 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.
901. 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 (ABCBSG-12) [Abstract]. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88(1): 8-9.
902. 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.
903. 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.
904. 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.
905. 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.
906. 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.
907. 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.
908. 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.
909. Body JJ. Breast cancer: bisphosphonate therapy for metastatic bone disease. *Clin Cancer Res* 2006; 12(20 Pt 2): 6258s-6263s.
910. 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.
911. 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.
912. 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.
913. 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.
914. 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.
915. 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.
916. 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.
917. 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.
918. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer. A Canadian consensus document. *Can Med Assoc J* 1998; 158: S27-S34.
919. 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.



920. 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.
921. Skinner KA, Silverstein MJ. The management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Endocr Relat Cancer* 2001; 8(1): 33-45.
922. 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.
923. 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.
924. 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.
925. Sibbering M, Blamey R. Nottingham experience. In: Silverstein M. J. (Ed). *Ductal carcinoma in situ*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. S. 367-372.
926. 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.
927. 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.
928. 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.
929. 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.
930. 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.

931. 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.
932. 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.
933. Moore MM. Treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Semin Surg Oncol* 1991; 7(5): 267-270.
934. 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.
935. 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.
936. 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.
937. 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.
938. 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.
939. 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.
940. 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.
941. 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.

942. Silverstein MJ. Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: Controversial Issues. *Oncologist* 1998; 3(2): 94-103.
943. 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.
944. 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.
945. 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.
946. 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.
947. 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.
948. 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.
949. 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.
950. 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.
951. 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.
952. 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.
953. 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.
954. 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.
955. 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.
956. 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.
957. 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.
958. 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.
959. 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.
960. 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.
961. 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.

962. 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.
963. 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.
964. 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.
965. 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.
966. 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.
967. 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.
968. 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.
969. 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.
970. Lucas FV, Perez-Mesa C. Inflammatory carcinoma of the breast. *Cancer* 1978; 41(4): 1595-1605.
971. 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.

972. 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.
973. Rao VS, Garimella V, Hwang M, Drew PJ. Management of early breast cancer in the elderly. *Int J Cancer* 2007; 120(6): 1155-1160.
974. 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.
975. Witherby SM, Muss HB. Special issues related to breast cancer adjuvant therapy in older women. *Breast* 2005; 14(6): 600-611.
976. 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.
977. Liberman L, Giess CS, Dershaw DD, Deutch BM, Petrek JA. Imaging of pregnancy-associated breast cancer. *Radiology* 1994; 191(1): 245-248.
978. 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.
979. 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.
980. 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.
981. 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.
982. Barker P. Milk fistula: an unusual complication of breast biopsy. *J R Coll Surg Edinb* 1988; 33(2): 106.
983. Schackmuth EM, Harlow CL, Norton LW. Milk fistula: a complication after core breast biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161(5): 961-962.

984. 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.
985. 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.
986. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344(4): 276-285.
987. Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 1991; 67(4): 869-872.
988. 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.
989. Annane K, Bellocq JP, Brettes JP, Mathelin C. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20(5): 442-444.
990. 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.
991. Duncan PG, Pope WD, Cohen MM, Greer N. Fetal risk of anesthesia and surgery during pregnancy. *Anesthesiology* 1986; 64(6): 790-794.
992. 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.
993. 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.
994. Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 2002; 131(1): 108-110.
995. 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.

996. 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.
997. 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.
998. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6(5): 328-333.
999. International Commission on Radiological Protection (ICRP). *Pregnancy and medical radiation*. Amsterdam: Elsevier; 2000.
1000. Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, Lishner M. Pregnancy and radiation. *Cancer Treat Rev* 2001; 27(1): 1-7.
1001. 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.
1002. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989; 16(5): 337-346.
1003. Ebert U, Löffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74(2): 207-220.
1004. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003; 138(1): 91-99.
1005. Giacalone PL, Laffargue F, Benos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: A French national survey. *Cancer* 1999; 86(11): 2266-2272.
1006. 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.
1007. 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.



1008. 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.
1009. 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.
1010. 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.
1011. 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.
1012. Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *JAMA* 1994; 271(24): 1905-1906.
1013. Tewari K, Bonebrake RG, Asrat T, Shanberg AM. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *Lancet* 1997; 350(9072): 183.
1014. Clark S. Prophylactic tamoxifen. *Lancet* 1993; 342: 168.
1015. 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.
1016. Watson WJ. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet Gynecol* 2005; 105(3): 642-643.
1017. 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.
1018. Rodriguez-Pinilla E, Martinez-Frias ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology* 1998; 58(1): 2-5.
1019. 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.

1020. Tincello DG, Johnstone MJ. Treatment of hyperemesis gravidarum with the 5-HT<sub>3</sub> antagonist ondansetron (Zofran). *Postgrad Med J* 1996; 72(853): 688-689.
1021. 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.
1022. Briggs GC, Freeman RK, Yaffee SM. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation. Lippincott: Williams & Wilkins; 1998.
1023. 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.
1024. 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.
1025. 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.
1026. Oduncu FS, Kimmig R, Hepp H, Emmerich B. Cancer in pregnancy: maternal-fetal conflict. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129(3): 133-146.
1027. Rowland J, Massie M. Breast Cancer. In: Holland J. C. (Ed). *Psycho-oncology*. New York: Oxford University Press; 1998. S. 380-401.
1028. 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.
1029. 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.
1030. Lydon-Rochelle M, Holt VL, Martin DP, Easterling TR. Association between method of delivery and maternal rehospitalization. *JAMA* 2000; 283(18): 2411-2416.

1031. 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.
1032. Dunn JS, Jr, Anderson CD, Brost BC. Breast carcinoma metastatic to the placenta. *Obstet Gynecol* 1999; 94(5 Pt 2): 846.
1033. Theriault RL, Stallings CB, Buzdar AU. Pregnancy and breast cancer: clinical and legal issues. *Am J Clin Oncol* 1992; 15(6): 535-539.
1034. Maghfoor I, Doll DC. Chemotherapy in pregnancy. In: Perry M. C. (Ed). *The chemotherapy source book*. Lippincott: Williams & Wilkins; 2001. S. 537-546.
1035. 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.
1036. 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.
1037. 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.
1038. 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.
1039. Aebi S. Special issues related to the adjuvant therapy in very young women. *Breast* 2005; 14(6): 594-599.
1040. 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.
1041. 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.
1042. 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.
1043. 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.
1044. 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.
1045. 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.
1046. 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.
1047. 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.
1048. 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.
1049. 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.
1050. 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.
1051. 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.

1052. 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.
1053. 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.
1054. 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.
1055. 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
1056. 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.
1057. 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.
1058. 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.
1059. Davies JE, French MA, Allen T. Follow-up for a fearful patient. *Adv Nurse Pract* 2001; 9(2): 22.
1060. 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.
1061. 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.
1062. 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.

1063. 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.
1064. 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.
1065. 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.
1066. 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.
1067. 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.
1068. 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.
1069. Kroenke CH, Fung TT, Hu FB, Holmes MD. Dietary patterns and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2005; 23(36): 9295-9303.
1070. Lansac J, Diouf A. Surveillance of a woman treated for breast cancer. *Rev Prat* 1998; 48(1): 71-76.
1071. Lindop E, Cannon S. Evaluating the self-assessed support needs of women with breast cancer. *J Adv Nurs* 2001; 34(6): 760-771.
1072. Maunsell E, Brisson J, Deschenes L. Social support and survival among women with breast cancer. *Cancer* 1995; 76(4): 631-637.
1073. 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.

1074. 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.
1075. 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)
1076. 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.
1077. 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.
1078. 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.
1079. Schertel L, Krieg V, Venhues P. Costs for after care in breast carcinoma. *Röntgenpraxis* 1997; 50(9): 276-282.
1080. 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.
1081. 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.
1082. Tomin R, Donegan WL. Screening for recurrent breast cancer--its effectiveness and prognostic value. *J Clin Oncol* 1987; 5(1): 62-67.
1083. 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.

1084. Samant RS, Olivotto IA, Jackson JS, Mates D. Diagnosis of metachronous contralateral breast cancer. *Breast J* 2001; 7(6): 405-410.
1085. 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.
1086. 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.
1087. Rutgers EJ, van Slooten EA, Kluck HM. Follow-up after treatment of primary breast cancer. *Br J Surg* 1989; 76(2): 187-190.
1088. 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.
1089. 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.
1090. 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.
1091. 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.
1092. 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.
1093. Brown L, Payne S, Royle G. Patient initiated follow up of breast cancer. *Psychooncology* 2002; 11(4): 346-355.
1094. 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.
1095. Dewar J. Follow up in breast cancer. *BMJ* 1995; 310(6981): 685-686.



1096. 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.
1097. 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.
1098. 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.
1099. 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.
1100. Hassell PR, Olivotto 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.
1101. 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.
1102. 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.
1103. 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.
1104. Johnson RC, Banerjee D, Webster DJ. Mastectomy follow-up by biennial mammograms: is it worthwhile? *Breast* 2000; 9(2): 93-95.
1105. Jubelirer SJ. Surveillance testing in patients with early stage breast cancer: a review. *W V Med J* 1998; 94(1): 14-17.
1106. EBM Reviews. Intensive diagnostic follow-up did not improve survival in breast cancer. *ACP J Club* 1994; 121: 77.

1107. 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.
1108. 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.
1109. 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.
1110. 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.
1111. 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.
1112. Foster RS, Jr, Costanza MC. Breast self-examination practices and breast cancer survival. *Cancer* 1984; 53(4): 999-1005.
1113. 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>.
1114. 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.
1115. 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.

1116. 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.
1117. 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.
1118. 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.
1119. 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.
1120. 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.
1121. 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.
1122. 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.
1123. 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.
1124. 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.
1125. 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.

1126. 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.
1127. 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.
1128. Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol* 2002; 20(4): 1128-1143.
1129. 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.
1130. 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.
1131. 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.
1132. 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.
1133. 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.
1134. 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.
1135. 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.
1136. 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.
1137. 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.
1138. Gottlieb BH, Selby PM. *Social support and mental health: a review of the literature*. Ottawa: Health and Welfare Canada; 1989.
1139. 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.
1140. 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.
1141. 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.
1142. 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.
1143. Duffy C, Cyr M. Phytoestrogens: potential benefits and implications for breast cancer survivors. *J Womens Health (Larchmt)* 2003; 12(7): 617-631.
1144. 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.
1145. 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.
1146. 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.

1147. 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.
1148. 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.
1149. 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.
1150. 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.
1151. 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.
1152. Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, Sloan JA, Veeder MH, Egner JR et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998; 16(2): 495-500.
1153. 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.
1154. 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.
1155. Lee IM, Cook NR, Rexrode KM, Buring JE. Lifetime physical activity and risk of breast cancer. *Br J Cancer* 2001; 85(7): 962-965.
1156. 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.

1157. 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.
1158. 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.
1159. 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.
1160. 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.
1161. 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.
1162. 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.
1163. 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.
1164. 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.
1165. 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.
1166. 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.
1167. 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.

1168. 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.
1169. 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.
1170. 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.
1171. 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.
1172. Meyerowitz BE, Desmond KA, Rowland JH, Wyatt GE, Ganz PA. Sexuality following breast cancer. *J Sex Marital Ther* 1999; 25(3): 237-250.
1173. 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.
1174. 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.
1175. Hordern A. Intimacy and sexuality for the woman with breast cancer. *Cancer Nurs* 2000; 23(3): 230-236.
1176. 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.
1177. 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.
1178. 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.



1179. 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.
1180. Wapnir IL, Cody RP, Greco RS. Subtle differences in quality of life after breast cancer surgery. *Ann.Surg.Oncol.* 1999; 6(4): 359-366.
1181. 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.
1182. 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.
1183. Moyer A. Psychosocial outcomes of breast-conserving surgery versus mastectomy: a meta-analytic review. *Health Psychol.* 1997; 16(3): 284-298.
1184. 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.
1185. 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.
1186. 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.
1187. 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.
1188. 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.
1189. Cooper DR, Butterfield J. Pregnancy subsequent to mastectomy for cancer of the breast. *Ann Surg* 1970; 171(3): 429-433.
1190. Ribeiro G, Jones DA, Jones M. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Br J Surg* 1986; 73(8): 607-609.

1191. Ariel IM, Kempner R. The prognosis of patients who become pregnant after mastectomy for breast cancer. *Int Surg* 1989; 74(3): 185-187.
1192. 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.
1193. 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.
1194. Nugent P, O'Connell TX. Breast cancer and pregnancy. *Arch Surg* 1985; 120(11): 1221-1224.
1195. Kroman N, Jensen MB, Melbye M, Wohlfahrt J, Mouridsen HT. Should women be advised against pregnancy after breast-cancer treatment? *Lancet* 1997; 350(9074): 319-322.
1196. 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.
1197. Sutton R, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Pregnancy and offspring after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer* 1990; 65(4): 847-850.
1198. 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.
1199. 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.
1200. Mignot L, Morvan F, Sarrazin D. Breast cancer and subsequent pregnancy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1986; 5: 57.
1201. 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.
1202. Upponi SS, Ahmad F, Whitaker IS, Purushotham AD. Pregnancy after breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39(6): 736-741.

1203. 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.
1204. Watson CP, Evans RJ, Watt VR. The post-mastectomy pain syndrome and the effect of topical capsaicin. *Pain* 1989; 38(2): 177-186.
1205. Hansson PT. *Neuropathic Pain: pathophysiology and treatment. Progress in Pain Research and Management.* Seattle: IASP Press; 2001.
1206. Max MB. Antidepressants as analgesics. In: Fields L. (Ed). *Progress in Pain Research and Therapy.* Seattle: IASP Press; 1994.
1207. 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.
1208. 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.
1209. Kalso E, Tasmuth T, Neuvonen PJ. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain* 1996; 64(2): 293-302.
1210. Tasmuth T, Hartel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain* 2002; 6(1): 17-24.
1211. 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.
1212. Sumpton JE, Moulin DE. Treatment of neuropathic pain with venlafaxine. *Ann Pharmacother* 2001; 35(5): 557-559.
1213. 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.
1214. Attal N. Neuropathic pain: mechanisms and treatment. *Clin J Pain* 2000; 16: 118-130.
1215. 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.

1216. 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.
1217. 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.
1218. 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>.
1219. 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.
1220. Swerdlow M, Cundill JG. Anticonvulsant drugs used in the treatment of lancinating pain. A comparison. *Anaesthesia* 1981; 36(12): 1129-1132.
1221. 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.
1222. 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.
1223. 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.
1224. 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.
1225. Lakdja F, Dixmierias 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.
1226. Dersh J, Polatin PB, Gatchel RJ. Chronic pain and psychopathology: research findings and theoretical considerations. *Psychosom Med* 2002; 64(5): 773-786.
1227. McBeth J, Macfarlane GJ, Silman AJ. Does chronic pain predict future psychological distress? *Pain* 2002; 96(3): 239-245.

1228. 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.
1229. 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.
1230. 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.
1231. 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.
1232. 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.
1233. 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.
1234. 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.
1235. 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.
1236. Brietbart W, Passik SD. Psychosocial and psychiatric intervention in pain control. *Oxford textbook of palliative medicine*. New York: Oxford University Press; 1993.
1237. Portenoy RK, Foley KM. Management of cancer pain. *Handbook of psychooncology*. New York: Oxford University Press; 1989.
1238. 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.

1239. Gottrup H, Andersen J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. Psychophysical examination in patients with post-mastectomy pain. *Pain* 2000; 87(3): 275-284.
1240. Bunce IH, Mirolo BR, Hennessy JM, Ward LC, Jones LC. Post-mastectomy lymphoedema treatment and measurement. *Med J Aust* 1994; 161(2): 125-128.
1241. 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.
1242. 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.
1243. 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.
1244. 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.
1245. 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.
1246. 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.
1247. 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.
1248. 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.
1249. 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.
1250. 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.
1251. 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.
1252. 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.
1253. 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.
1254. 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.
1255. 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.
1256. Easson AM, McCready DR. Management of local recurrence of breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004; 4(2): 219-226.
1257. 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.
1258. 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.

1259. 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.
1260. 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.
1261. Gray BN. Value of CEA in breast cancer. *Aust N Z J Surg* 1984; 54(1): 1-2.
1262. 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.
1263. 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.
1264. Tormey DC, Waalkes TP. Clinical correlation between CEA and breast cancer. *Cancer* 1978; 42(3 Suppl): 1507-1511.
1265. 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.
1266. 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.
1267. 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.
1268. 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.
1269. 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.



1270. 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.
1271. 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.
1272. 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.
1273. 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.
1274. 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.
1275. 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.
1276. 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.
1277. 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.
1278. 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.
1279. 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.

1280. 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.
1281. 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.
1282. Feldman AM, Lorell BH, Reis SE. Trastuzumab in the treatment of metastatic breast cancer : anticancer therapy versus cardiotoxicity. *Circulation* 2000; 102(3): 272-274.
1283. 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.
1284. 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.
1285. 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>.
1286. Robert NJ, Leyland-Jones B, Asmar L, Belt RJ, Ilegbodun 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.
1287. 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.

1288. 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.
1289. 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.
1290. 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.
1291. 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.
1292. 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.
1293. 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.
1294. 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.
1295. 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.

1296. 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.
1297. 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.
1298. Geyer CE, Forster J, Lindquist D. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *New Engl J Med* 2006; 355: 2733-2743.
1299. 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.
1300. 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.
1301. 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.
1302. 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.
1303. 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.
1304. 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.
1305. 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.

1306. 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.
1307. 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.
1308. 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.
1309. 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.
1310. 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).
1311. 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).
1312. 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.

1313. 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.
1314. 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.
1315. 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.
1316. 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.
1317. 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.
1318. 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.
1319. 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.
1320. 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.
1321. 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.
1322. Gherzi D, Wilcken N, Simes J, Donoghue E. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD003366.

1323. 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.
1324. 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.
1325. 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.
1326. 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.
1327. 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.
1328. 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 regimes for advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36(2): 177-182.
1329. 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.
1330. 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.

1331. 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.
1332. 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.
1333. 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.
1334. 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).
1335. 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.
1336. 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.
1337. 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).



1338. 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 pre-treated 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.
1339. 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.
1340. 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.
1341. 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.
1342. 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>.
1343. 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>.
1344. 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.
1345. 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.

1346. 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.
1347. 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.
1348. 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.
1349. Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD002747.
1350. 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.
1351. 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.
1352. McGuire WL. Estrogen receptors in human breast cancer. *J Clin Invest* 1973; 52(1): 73-77.
1353. 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.
1354. 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.

1355. 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.
1356. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351(9114): 1451-1467.
1357. 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.
1358. 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.
1359. 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.
1360. 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.
1361. 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.
1362. 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.
1363. 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>.
1364. Pavlakakis N, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD003474.

1365. 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.
1366. 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>.
1367. 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.
1368. 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.
1369. Galasko CS, Norris HE, Crank S. Spinal instability secondary to metastatic cancer. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82(4): 570-594.
1370. 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.
1371. 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.
1372. 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.
1373. McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001793.
1374. 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.
1375. 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.
1376. 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.
1377. 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.
1378. 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.
1379. Loblaw DA, Laperriere NJ. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *J Clin Oncol* 1998; 16(4): 1613-1624.
1380. 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.
1381. 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.
1382. 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.
1383. 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.
1384. Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1989; (249): 256-264.
1385. 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.

1386. Patel B, DeGroot H,3rd. Evaluation of the risk of pathologic fractures secondary to metastatic bone disease. *Orthopedics* 2001; 24(6): 612-619.
1387. Thompson RC,Jr. Impending fracture associated with bone destruction. *Orthopedics* 1992; 15(5): 547-550.
1388. Hoskin PJ. Radioisotopes for metastatic bone pain. *Lancet Oncol* 2005; 6(6): 353-354.
1389. 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.
1390. 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.
1391. 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.
1392. 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.
1393. 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.
1394. 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.
1395. 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.
1396. 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.
1397. 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.

1398. 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.
1399. 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.
1400. 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.
1401. 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.
1402. 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.
1403. Hoskin PJ, Grover A, Bhana R. Metastatic spinal cord compression: radiotherapy outcome and dose fractionation. *Radiother Oncol* 2003; 68(2): 175-180.
1404. 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.
1405. Raab R, Nussbaum KT, Behrend M, Weimann A. Liver metastases of breast cancer: results of liver resection. *Anticancer Res* 1998; 18(3C): 2231-2233.
1406. 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.
1407. 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.
1408. 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.

1409. 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.
1410. 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.
1411. 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.
1412. 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.
1413. 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.
1414. Seitzer D, Musch E, Kuhn W. Local treatment of malignant pleural effusion in gynecologic tumors. *Zentralbl Gynakol* 1990; 112(12): 757-765.
1415. 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.
1416. Staren ED, Salerno C, Rongione A, Witt TR, Faber LP. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Arch Surg* 1992; 127(11): 1282-1284.
1417. 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.
1418. Picardi EJ, Bedingfield J, Statz M, Mullins R. Laparoscopic pericardial window. *Surg Laparosc Endosc* 1997; 7(4): 320-323.
1419. 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.



1420. 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.
1421. 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.
1422. 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.
1423. 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.
1424. 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.
1425. 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.
1426. 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.
1427. 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.
1428. 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.
1429. 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.

1430. 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.
1431. 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.
1432. 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.
1433. Wronski M, Arbit E, McCormick B. Surgical treatment of 70 patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer* 1997; 80(9): 1746-1754.
1434. 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.
1435. Varlotta 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.
1436. 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.
1437. Berk L. An overview of radiotherapy trials for the treatment of brain metastases. *Oncology (Williston Park)* 1995; 9(11): 1205-1219.
1438. 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.
1439. 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.

1440. 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.
1441. 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.
1442. 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.
1443. Grossman SA, Krabak MJ. Leptomeningeal carcinomatosis. Cancer Treat Rev 1999; 25(2): 103-119.
1444. Hildebrand J. Prophylaxis and treatment of leptomeningeal carcinomatosis in solid tumors of adulthood. J Neurooncol 1998; 38(2-3): 193-198.
1445. 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.
1446. 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.
1447. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines for the Management of Leptomeningeal Carcinomatosis, V. 1. Fort Washington: NCCN; 2002.
1448. 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>.
1449. 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>.

1450. 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.
1451. 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.
1452. Weis J, Domann U. Interventionen in der Rehabilitation von Mammakarzinompatientinnen - Eine methodenkritische Übersicht zum Forschungsstand. *Rehabilitation Die* 2006; (03): 129-145.
1453. Courneya KS. Exercise in cancer survivors: an overview of research. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35(11): 1846-1852.
1454. Friedenreich CM, Courneya KS. Exercise as rehabilitation for cancer patients. *Clin J Sport Med* 1996; 6(4): 237-244.
1455. 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.
1456. Pinto BM, Maruyama NC. Exercise in the rehabilitation of breast cancer survivors. *Psychooncology* 1999; 8(3): 191-206.
1457. 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.
1458. Devine EC. Meta-analysis of the effect of psychoeducational interventions on pain in adults with cancer. *Oncol Nurs Forum* 2003; 30(1): 75-89.
1459. Fawzy FI, Fawzy NW, Arndt LA, Pasnau RO. Critical review of psychosocial interventions in cancer care. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52(2): 100-113.
1460. National Health Service (NHS) Centre for Reviews and Dissemination. Psycho-social interventions in oncology: counselling services for women with breast cancer. *DARE* 1999; 2
1461. 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.

1462. 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.
1463. 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.
1464. Braden CJ, Mishel MH, Longman AJ. Self-Help Intervention Project. Women receiving breast cancer treatment. *Cancer Pract* 1998; 6(2): 87-98.
1465. 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.
1466. Van Kuiken D. A meta-analysis of the effect of guided imagery practice on outcomes. *J Holist Nurs* 2004; 22(2): 164-179.
1467. Edwards A, Hailey S, Maxwell M. Psychological interventions for women with metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD004253.
1468. Giese-Davis J, Koopman C, Butler LD, Classen C, Cordova M, Fobair P et al. Change in emotion-regulation strategy for women with metastatic breast cancer following supportive-expressive group therapy. *J Consult Clin Psychol* 2002; 70(4): 916-925.
1469. Sellick SM, Crooks DL. Depression and cancer: an appraisal of the literature for prevalence, detection, and practice guideline development for psychological interventions. *Psychooncology* 1999; 8(4): 315-333.
1470. 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.
1471. 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.
1472. Fellowes D, Barnes K, Wilkinson S. Aromatherapy and massage for symptom relief in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD002287.

1473. 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.
1474. 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.
1475. 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.
1476. 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.
1477. 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.
1478. 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.
1479. 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.
1480. 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.
1481. 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.
1482. Dibbell-Hope S. The use of dance / movement therapy in the psychological adaption to breast cancer. *Arts Psychother* 2000; 27: 51-58.
1483. Sandel SL, Judge JO. Dance and movement program improves quality-of-life measures in breast cancer survivors. *Cancer Nurs* 2004; 28(4): 301-309.

1484. Haun M, Mainous RO, Looney SW. Effect of music on anxiety of women awaiting breast biopsy. *Behav Med* 2001; 27(3): 127-132.
1485. 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.
1486. 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.
1487. 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.
1488. Hampe R. Aesthetisches Gestalten als Krisenintervention in einer Frauenklinik. *Musik-, Tanz- Kunstther* 1997; 8: 47-53.
1489. Deane K, Fitch M, Carman M. An innovative art therapy program for cancer patients. *Can Oncol Nurs J* 2000; 10(4): 147-157.
1490. 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.
1491. 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.
1492. 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.
1493. 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.
1494. 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.

1495. 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.
1496. 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.
1497. 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>.
1498. 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.
1499. Cancer Services Co-ordinating Group. Breast Cancer Services. All Wales Minimum Standards. Cardiff: NHS Wales; 2000.
1500. 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.
1501. 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.
1502. 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.
1503. 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.
1504. 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. Oktober 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</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

Angegeben sind hier die Trefferzahlen der Erstrecherche.

**2. Embase (DIMDI):**

Datenbank: DIMDI EMBASE, 1974 bis 23. Oktober 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</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

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

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. Tamsirolimus (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/tamsirolimus.pdf](http://pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/PDF_files/2005reports/tamsirolimus.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. Soffiotti 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/uspstfbrgen.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.

Symbol	Bedeutung <sup>1</sup>
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 [1504].	

## 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 [1504].	

<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 [918].

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 [1504].	

### **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 [1504].	

## 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 [1504].	

**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 [1504]. 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 [918]	

### Empfehlungsgraduierung

Keine Angaben zu einer systematischen Empfehlungsgraduierung.



**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 [918]	

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

<b>Symbol</b>	<b>Bedeutung</b>
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

<b>Symbol</b>	<b>Bedeutung</b>
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

**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.

**Anhang E: Extraktionsbogen DELBI-Bewertungstool****Formular zur Bewertung von Leitlinien mit dem DELBI-Instrument der AWMF / ÄZQ**

Leitlinie:			
Quelle / Jahr:			
BewerterIn 1:		BewerterIn 2:	
Bewertet am:			
<b>Summary</b>			
Frage	Punkte		Kommentar
	Bewerter		
	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 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.			
28. Ein Konzept zur Implementierung der Leitlinie wird beschrieben.			
29. In der Leitlinie ist eine Beschreibung zum methodischen Vorgehen (Leitlinien-Report) hinterlegt.			