

## **ISTO = Informationszentrum für Standards in der Onkologie**

**Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften \*)**

# **Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau**

## **Eine nationale S3-Leitlinie**

---

- \*) **Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)**  
**Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)**  
**Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)**  
**Berufsverband Deutscher Pathologen e. V.**  
**Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAO)**  
**Deutsche Gesellschaft für Chirurgie**  
**Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe**  
**Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie**  
**Deutsche Gesellschaft für Pathologie**  
**Deutsche Gesellschaft für Radiologische Onkologie**  
**Deutsche Röntgengesellschaft**  
**Deutsche Gesellschaft für Senologie**  
**Vereinigung Deutscher Plastischer Chirurgen**  
**u.a.m. (siehe Anhang 8)**

**Herausgegeben von:**

Deutsche Krebsgesellschaft e. V.  
Informationszentrum für Standards  
in der Onkologie (ISTO)  
Steinlestraße 6  
60596 Frankfurt/Main

Autoren: Kreienberg R, Kopp I, Lorenz W, Budach W, Dunst J, Lebeau A, Lück H-J, v. Minckwitz G, Possinger K, Sauerbrei W, Sauerland S, Souchon R, Thomssen C, Untch M, Volm T, Weis J, Schmitt-Reißer B, Koller M, Heilmann V\*

\* unter Mitarbeit der Mitglieder der Expertengruppe S-3 Leitlinie Mammakarzinom

## **Version: Juni 2004**

Die Autoren behalten sich redaktionelle Änderungen jederzeit vor.  
Sollten Sie Änderungen oder Verbesserungsvorschläge für den Fließtext haben, möchten wir Sie bitten, uns diese unter [volker.heilmann@medizin.uni-ulm.de](mailto:volker.heilmann@medizin.uni-ulm.de) mitzuteilen.

---

**Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht immer kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.**

**Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Herausgebers bzw. der Autoren reproduziert werden.**

---

**Produkthaftung:**

**Für Angaben über Dosierungsanweisungen oder Applikationsformen kann vom Herausgeber oder den Autoren trotz sorgsamer Erarbeitung keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen oder der Fachinformationen der Hersteller auf Richtigkeit überprüft werden.**

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>Einleitung .....</b>	<b>5</b>
<b>A Lokoregionär begrenzte Primärerkrankung.....</b>	<b>7</b>
<b>A 1 Früherkennung, Screening.....</b>	<b>7</b>
<b>A 2 Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs.....</b>	<b>8</b>
A 2.1 Familiäres Mammakarzinom .....	8
A 2.1.1 Management mit hohem Risiko für Brustkrebs .....	8
A 2.1.2 Gentestung .....	8
A 2.1.3 Brustkrebs bei Frauen mit einem autosomal-dominanten Erbgang .....	8
A 2.2 Frauen mit histologisch diagnostiziertem Risiko .....	8
<b>A 3 Prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik bei symptomatischen Patientinnen ....</b>	<b>9</b>
A 3.1 Basisdiagnostik .....	9
A 3.2 Bildgebende Verfahren .....	9
A 3.3 Mammaläsion.....	9
A 3.4 Staging-Untersuchungen .....	10
<b>A 4 Generelle therapeutische Strategie.....</b>	<b>11</b>
A 4.1 Operative Therapie des Mammakarzinoms .....	11
A 4.2 Brusterhaltende Therapie .....	11
A 4.3 Mastektomie .....	12
A 4.4 Plastisch rekonstruktive Eingriffe (s. Anhang 2) .....	13
A 4.5 Duktales Carcinoma in situ (DCIS) .....	14
A 4.6 Operative Therapie der Axilla.....	14
<b>A 5 Pathomorphologische Untersuchung .....</b>	<b>16</b>
A 5.1 Vorwort .....	16
A 5.2 Allgemeine Grundsätze.....	16
A 5.2.1 Allgemeine Patientendaten, Vorbefunde, anamnestische Angaben.....	17
A 5.2.2 Dokumentation der makroskopischen Bearbeitung .....	17
A 5.2.3 Dokumentation der mikroskopischen Bearbeitung und Begutachtung.....	17
A 5.2.4 Abklärung von mammographisch nachgewiesenem Mikrokalk.....	20
A 5.2.5 Schne, IIschnittuntersuchung.....	20
A 5.3 Perkutane Biopsien im Rahmen der interventionellen Diagnostik .....	20
A 5.3.1 Perkutane Biopsie (Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie) .....	20
A 5.3.1.1 Makroskopische Bearbeitung.....	21
A 5.3.1.2 Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung .....	21
A 5.3.2 Feinnadelpunktion/Aspirationszytologie .....	22
A 5.3.3 ABBI-System .....	22
A 5.4 Exzisionsbiopsien.....	23
A 5.4.1 Makroskopische Bearbeitung.....	23
A 5.4.2 Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung .....	26
A 5.5 Mastektomiepräparate .....	27
A 5.5.1 Makroskopische Bearbeitung.....	27
A 5.5.2 Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung .....	27
A 5.6 Axilläre Lymphadenektomie.....	28
A 5.6.1 Makroskopische Bearbeitung.....	28
A 5.6.2 Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung .....	28
<b>A 6 Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms.....</b>	<b>30</b>
A 6.1 Strahlentherapie des DCIS .....	30

A 6.2	Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation eines invasiven Mammakarzinoms.....	31
A 6.3	Strahlentherapie des Mammakarzinoms nach Mastektomie.....	32
A 6.4	Strahlentherapie der Axilla und sonstiger Lymphabflussgebiete.....	33
A 6.5	Strahlentherapie bei inflammatorischem Mammakarzinom.....	33
A 6.6	Primäre Radiotherapie bei lokal fortgeschrittenen und/oder primär metastasierten Tumoren (primäre Inoperabilität).....	33
A 6.7	Therapiesequenz Radiotherapie – Tamoxifen: simultan oder sequentiell?.....	34
<b>A 7</b>	<b>Systemische adjuvante Therapie (Hormon- und Chemotherapie).....</b>	<b>34</b>
A 7.1	Auswahl der adjuvanten Therapie und Risikoeinstufung.....	35
A 7.2	Endokrine Therapie.....	35
A 7.3	Chemotherapie.....	37
A 7.4	Primäre systemische Therapie/ neoadjuvante Therapie.....	39
A 7.5	Trastuzumab (Herceptin®).....	40
<b>A 8</b>	<b>Management von lokal/lokoregional fortgeschrittenen Tumoren.....</b>	<b>40</b>
A 8.1	Primäre systemische Therapie.....	40
A 8.2	Inflammatorisches Mammakarzinom.....	40
A 8.3	Inoperable Patientinnen.....	40
<b>A 9</b>	<b>Nachsorge.....</b>	<b>42</b>
A 9.1	Metastasenscreening.....	43
A 9.2	Diagnose eines Lokalrezidivs/lokoregionalen Rezidivs.....	43
A 9.3	Diagnose eines kontralateralen Mammakarzinoms.....	43
A 9.4	Diagnostik der behandlungsassoziierten Morbidität.....	43
A 9.5	Häufigkeit der Nachsorgeuntersuchungen.....	44
A 9.6	Psychosoziale Beratung.....	45
<b>B</b>	<b>Das rezidierte Mammakarzinom.....</b>	<b>46</b>
<b>B 1</b>	<b>Definition und Prognose.....</b>	<b>46</b>
B 1.1	Definition.....	46
B 1.2	Häufigkeit und Prognose.....	46
<b>B 2</b>	<b>Diagnostik.....</b>	<b>48</b>
B 2.1	Diagnostik des lokalen/lokoregionalen Rezidivs.....	48
<b>B 3</b>	<b>Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs.....</b>	<b>48</b>
B 3.1	Lokales (intramammäres) Rezidiv.....	48
B 3.2	Lokalrezidiv nach Mastektomie.....	49
B 3.3	Lokoregionale Rezidive und isolierte supraklavikuläre Lymphknotenrezidive.....	49
B 3.4	Medikamentöse Therapie.....	49
B 3.5	Strahlentherapie.....	50
<b>B 4</b>	<b>Fernmetastasen.....</b>	<b>51</b>
B 4.1	Allgemeine Prinzipien.....	51
B 4.2	Diagnostik bei Fernmetastasierung.....	52
B 4.2.1	Skelettmetastasen.....	52
B 4.2.2	Lebermetastasierung.....	52
B 4.2.3	Lungenmetastasen.....	52
B 4.3	Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms.....	52
B 4.3.1	Systemische endokrine Therapie.....	52
B 4.3.2	Endokrine Therapie der postmenopausalen Patientin.....	53
B 4.3.3	Endokrine Therapie der prämenopausalen Patientin.....	53
B 4.4	Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms.....	54

B 4.5	Trastuzumab (Herceptin®) .....	56
B 4.6	Spezielle Behandlung von Skelettmetastasen .....	57
B 4.6.1	Indikationen zur Strahlentherapie .....	57
B 4.6.2	Operative Therapie .....	57
B 4.6.3	Bisphosphonate .....	58
B 4.6.4	Spezielle Behandlung von Hirnmetastasen .....	58
B 4.7	Spezielle Behandlungen viszeraler Fernmetastasen .....	60
B 4.7.1	Lebermetastasen .....	60
B 4.7.2	Lungenmetastasen .....	60
B 4.7.3	Maligner Pleuraerguss .....	60
B 4.7.4	Haut- und Weichteilmetastasen .....	60
<b>C</b>	<b>Allgemeine Leitlinien und Therapiebegleitung .....</b>	<b>61</b>
<b>C 1</b>	<b>Generelle therapeutische Strategie .....</b>	<b>61</b>
C 1.1	Brustzentren .....	61
C 1.2	Klinische Studien .....	61
C 1.3	Behandlung älterer Frauen .....	61
<b>C 2</b>	<b>Patientenaufklärung .....</b>	<b>62</b>
C 2.1	Diagnosemitteilung .....	62
C 2.2	Aufklärung über die Behandlung .....	62
<b>C 3</b>	<b>Rehabilitation .....</b>	<b>64</b>
<b>C 4</b>	<b>Psychosoziale Maßnahmen .....</b>	<b>65</b>
C 4.1	Grundprinzipien der psychoonkologischen Versorgung .....	65
C 4.2	Psychoonkologische Versorgungskonzepte und Interventionen .....	65
<b>Anhang</b>	<b>.....</b>	<b>68</b>
Anhang 1:	Klinischer Algorithmus der Diagnosekette Brustkrebs-Früherkennung .....	68
Anhang 2:	Brustrekonstruktion: Möglichkeiten/Indikationen .....	69
Anhang 3:	Pathomorphologische Untersuchung .....	70
Anhang Formblatt 1:	Begleitschein zur Einsendung .....	81
Anhang Formblatt 2:	Dokumentation der gutachterlichen diagnostischen Beurteilung .....	82
Anhang 4:	Empfehlung zur adjuvanten systemischen Therapie des Mammakarzinoms .....	84
Anhang 5:	Algorithmus zur systemischen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom .....	88
Anhang 6:	Dosierungsempfehlungen palliative Chemotherapie .....	91
Anhang 7:	Anforderung an das Qualitätsmanagementsystem Brustkrebs .....	92
Anhang 8:	An der Erstellung der nationalen Leitlinie beteiligte Experten: .....	100
Anhang 9:	Statements mit Evidence und Empfehlungsgrad und der definitiv zugrunde liegenden Literatur .....	103
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>.....</b>	<b>149</b>

## Einleitung

In der Bundesrepublik Deutschland erkranken pro Jahr etwa 47500 Frauen an Brustkrebs. Das Mammakarzinom ist damit die häufigste Krebserkrankung der Frau und für 24,5 % aller Malignomneuerkrankungen bei Frauen verantwortlich. Das theoretische Risiko, bis zum Alter von 74 Jahren an Brustkrebs zu erkranken, beträgt für jede anderweitig gesunde Frau ca. 8 %.

Laut Angaben des Statistischen Bundesamtes starben in Deutschland im Jahr 2002 knapp 18000 Frauen an Brustkrebs. Vor dem kolorektalen und dem Bronchialkarzinom nahm die Brustkrebskrankung bezüglich der Sterblichkeit an Malignomerkrankungen den 1. Platz ein. Bei Frauen im Alter zwischen 35 und 55 Jahren war das Mammakarzinom die häufigste Todesursache. Es war für 18 % aller Krebstodesfälle bei Frauen verantwortlich. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 76 %.

## Ziele und Aufgaben der S3 Leitlinie

Die Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau“ ist ein Instrument zur Versorgung der Patientinnen mit nachgewiesenem Brustkrebs. Sie dient dazu, die Patientinnen dem jeweiligen Stand der Erkrankung angemessene, wissenschaftlich begründete, aktuelle und wirtschaftliche Verfahren in der Diagnostik, Therapie und Rehabilitation anzubieten. Die durch den Expertenkreis Mammakarzinom für die nationale S3-Leitlinie festgelegten Statements berücksichtigen die aktuelle Literatur und die Aussagen der aktuell verfügbaren internationalen Leitlinien. Die vorgelegte Leitlinie soll Grundlagen für handlungsrelevante ärztliche Entscheidungsprozesse liefern. Die Leitlinie soll dazu beitragen, eine angemessene Gesundheitsversorgung in der Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms zu garantieren und die Basis für eine individuell adaptierte, qualitätsgesicherte Therapie zu gewährleisten. Therapeutische Interventionen können durch Anwendung der in dieser Leitlinie formulierten Statements nach dem individuellen Risiko der Patientin, dem Therapieziel, der ärztlichen Einschätzung, der Nutzen-Risikobeurteilung sowie den Präferenzen der Patientin ausgerichtet werden. Somit ist die jeweils aktuelle Auswahl der Therapieoptionen und diagnostischen und therapeutischen Interventionsstrategien in den verschiedenen Stadien der Erkrankung unter Berücksichtigung der individuellen Situation der Patientin möglich. Die Früh- und Spätfolgen der Therapieart(en) werden dargestellt. So können häufige Fehler bei der Behandlungsplanung und Durchführung der Therapie des Mammakarzinoms vermieden werden.

Die einzelnen ärztlichen Maßnahmen in der Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau werden nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Literatur geordnet, es werden Ressourcen benannt und Schnittstellen definiert. Dem jeweils mitbehandelnden, im Themengebiet Mammakarzinom nicht spezialisierten Arzt ist es anhand dieser Leitlinie möglich, die ihm anvertraute Betroffene über das Vorgehen der Spezialisten, die Ergebnisse und Nebenwirkungen zu beraten. In einfachen Flussdiagrammen werden die wesentlichen Therapieschritte dargestellt. Ebenso wie der (Mindest-)Umfang der Dokumentation werden auch Qualitätsindikatoren, Methoden, Ziele der Kurz- und Langzeitparameter zur Überprüfung und Anpassung der Therapie sowie Zeitpunkte für eine Evaluation benannt.

Bei der Erarbeitung dieser nationalen S3-Leitlinie wurden Aussagen und Empfehlungen einer Reihe von internationalen Leitlinien eingearbeitet. Die Ergebnisse internationaler Studien zur Diagnostik und Therapie wurden berücksichtigt.

Strukturqualität, Definition der Schnittpunkte und Mindestanforderungen an die Kommunikation der Beteiligten werden nicht in der S3-Leitlinie, sondern durch die Anforderungen an Brustzentren (DKG bzw. DGS) und durch das Disease-Management-Programm (DMP) definiert.

Die vorliegende S3-Leitlinie erlaubt die flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden Therapie des Mammakarzinoms. Ziel der flächendeckenden Verbreitung der S3-Leitlinie ist es, die Diagnosekette und die stadiengerechte Therapie bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv bzw. bei einer Metastasierung zu optimieren. Dadurch sollen mittel- und langfristig die Mortalität der Patientinnen mit Brustkrebs gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden.

Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms des Mannes wurden nicht gesondert in diese Leitlinie aufgenommen. Insgesamt wird das Mammakarzinom des Mannes wie das der Frau diagnostiziert und therapiert. Abweichungen in einzelnen Punkten müssen von den Experten im Einzelfall vorgenommen werden.

## **A Lokoregionär begrenzte Primärerkrankung**

### **A 1 Früherkennung, Screening**

Durch ein qualitätsgesichertes, fachübergreifendes Brustkrebs-Früherkennungs/-Screening-Programm kann voraussichtlich eine erhebliche Reduktion der Brustkrebsmortalität erreicht werden. Dieses Programm kann im Rahmen eines altersadaptierten Stufenprogrammes erfolgen. Mit Beginn des gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogrammes (§25 Abs. 2 SGBV) kann ab einem Alter von 20 Jahren ein Anamnese- und Aufklärungsgespräch über Risikofaktoren angeboten werden, das aber nicht Teil des Krebsfrüherkennungsprogrammes ist. Ab dem Alter von 30 Jahren gehört die klinische Untersuchung der Brust und die Unterweisung in die Selbstuntersuchung der Brust zum gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramm. Bei Vorliegen von Risikofaktoren muss eine individuelle Früherkennungsstrategie besprochen und empfohlen werden. Für BRCA1/BRCA2-Mutationsträgerinnen wird dies derzeit in Studien angeboten (185, 186)

Die Selbstuntersuchung der Brust muss frühzeitig erlernt und von der Patientin durchgeführt werden, weil hiermit Motivation und Bewusstseinsförderung für präventive Maßnahmen vermittelt werden können (706)

Die Mammographie ist zur Zeit die einzige für die Erkennung von Brustkrebsvorstufen oder frühen Tumorstadien allgemein als wirksam anerkannte Untersuchungsmethode (115, 703). Prospektive randomisierte Studien zeigen, dass mit der Einführung einer Screening-Mammographie als Röntgen-Reihenuntersuchung eine altersabhängige relative Reduktion der Brustkrebssterblichkeit um 20-40 % möglich ist. Aufgrund der Ergebnisse randomisierter Studien ist eine Wirksamkeit der Früherkennungs-Mammographie für Frauen zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr belegt, neuerdings auch zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr, ist aber auch nach dem 70. Lebensjahr anzunehmen (655).

In Deutschland ist die Screening-Mammographie für Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren seit Januar 2004 in den Richtlinien des gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen („Krebsfrüherkennungs-Richtlinien“) verankert. Sie ist jedoch noch nicht flächendeckend umgesetzt, da sie nur im Rahmen eines fest umschriebenen Früherkennungsprogramms nach den Krebsfrüherkennungsrichtlinien durchgeführt werden darf. Zu allen sonstigen Fragen der Brustkrebsfrüherkennung wird auf die S3-Leitlinie zur Brustkrebsfrüherkennung<sup>1</sup> verwiesen.

---

<sup>1</sup> Manual der „Konzertierten Aktion zur Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“; als PDF-Datei unter <http://www.senologie.org/literatur/home.htm> erhältlich.



## **A 2 Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs**

### **A 2.1 Familiäres Mammakarzinom**

Etwa 5 % aller Mammakarzinome entstehen aufgrund einer erblichen Disposition. Frauen mit Keimbahnmutationen in einem der prädisponierenden Gene haben ein hohes Risiko, im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs zu erkranken.

Frauen, die ein deutlich erhöhtes familiäres Brustkrebsrisiko haben, sollten einer genetischen Beratung oder einer für das familiäre Mammakarzinom spezialisierten Einheit zugewiesen werden (691).

#### **A 2.1.1 Management mit hohem Risiko für Brustkrebs**

Alle Früherkennungsuntersuchungen bei jungen Frauen mit hohem familiärem Brustkrebsrisiko sind nicht ausreichend validiert. Empfohlen werden die jährliche klinische Untersuchung sowie die jährliche Mammographie, die fünf Jahre vor dem Erkrankungsalter der jüngsten betroffenen Verwandten begonnen werden sollten. Alle anderen Untersuchungen zur Früherkennung in dieser Risikogruppe sollten im Rahmen von Studien durchgeführt werden (366, 399, 415).

Ob eine Chemoprävention mit Antiöstrogenen oder durch Östrogenentzug (GnRH-Analoga, Aromatasehemmer) bei Frauen mit deutlich erhöhtem Risiko für Brustkrebs diesen einen Benefit bringt, wird derzeit in internationalen randomisierten Studien untersucht.

Manche Frauen mit deutlich erhöhtem Brustkrebsrisiko entscheiden sich für eine bilaterale prophylaktische Mastektomie (487, 593). Die subkutane Mastektomie bei dieser Indikation wird wegen des dabei zurückbleibenden Brustdrüsengewebes nicht empfohlen (491).

#### **A 2.1.2 Gentestung**

Bei ungefähr 20 % der Familien mit hohem Risiko für Brustkrebserkrankungen kann die kausale Mutation gefunden werden. Der Gentest setzt umfassende Beratungsgespräche in einer erfahrenen klinischen Einheit voraus (225).

#### **A 2.1.3 Brustkrebs bei Frauen mit einem autosomal-dominanten Erbgang**

Trägt eine Frau eine Mutation im BRCA 1- oder BRCA 2-Gen und entwickelt ein Mammakarzinom, so ist die Wahrscheinlichkeit eines kontralateralen Mammakarzinoms 64 %. Hier kann eine bilaterale Mastektomie mit der Patientin diskutiert werden (276).

### **A 2.2 Frauen mit histologisch diagnostiziertem Risiko**

Frauen mit einem lobulären Carcinoma in situ (LCIS) oder atypischer duktaler Hyperplasie (ADH) haben ein höheres relatives Risiko, Brustkrebs zu entwickeln. Diese Frauen sollten jährlich Kontroll-Mammographien erhalten und möglichst in klinische Studien eingebracht werden (120, 208, 457, 501).

## A 3 Prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik bei symptomatischen Patientinnen

### A 3.1 Basisdiagnostik

#### Statement 1

Als notwendige Basisuntersuchungen gelten:

- **Tastuntersuchung** von Mamma und Lymphabflussgebieten (GCP)
- **Mammographie** in Standardaufnahmetechnik, cc = craniocaudal und mlo = mediolateral oblique = Schrägaufnahme (LOE 1a, Empfehlungsgrad A) (83, 569)
- **Ultraschalldiagnostik** mit Hochfrequenzsonden (LOE 2b, Empfehlungsgrad B) (465, 569)  
ggf. ergänzend
- **MRT** zum lokalen Staging nach histologisch nachgewiesenem Tumor. (LOE 4, Empfehlungsgrad C) (548, 569)

Die Basisdiagnostik jeder suspekten Brustveränderung besteht aus der klinischen Untersuchung, der bildgebenden Diagnostik und der histologischen Verifizierung (201, 378, 510, 512).

Nur die Anwendung aller drei Maßnahmen führt befriedigend zu einer exakten Diagnose.

### A 3.2 Bildgebende Verfahren

Jede Patientin sollte eine Mammographie sowohl im kraniokaudalen als auch im schrägen/obliquen Strahlengang erhalten (97). Die Mammasonographie mit Hochfrequenzsonden kann einen informativen Zugewinn erbringen und sollte deshalb additiv durchgeführt werden. Insbesondere hat die Mammasonographie ihren Platz bei Frauen unter 35 Jahren (46, 97, 136, 464).

Die Kernspintomographie (MRT) kann eine Hilfestellung bei Verdacht auf multizentrische Tumoren geben (96, 548).

### A 3.3 Mammaläsion

#### Statement 2

Bei Karzinomverdacht muss eine histologische Abklärung erfolgen.

(LOE 1c, Empfehlungsgrad A) (694)

Zur besseren Therapieplanung wird eine prätherapeutische Stanzbiopsie empfohlen.

(LOE 3b, Empfehlungsgrad B) (569)

Jede suspekte Mammaläsion sollte durch Biopsie bezüglich der Dignität geklärt werden.

Bei nicht tastbaren Läsionen sollten stereotaktische oder ultraschallgeführte Biopsieverfahren eingesetzt werden (85, 104, 115, 133, 135, 179, 192, 198, 309, 321, 328, 353, 606).

Vor der Durchführung einer operativen Therapie bei tastbaren Befunden sollte in mehr als 90 % der Fälle eine histologische Sicherung erfolgen.

Bei nicht tastbaren Befunden sollte dies in mehr als 80 % der Fälle erreicht werden.

Ist eine primäre Chemotherapie geplant, ist die histologische Sicherung prätherapeutisch obligat.

### A 3.4 Staging-Untersuchungen

#### Statement 3

Bereits prätherapeutisch sollte bei lokal fortgeschrittenem oder symptomatischem Karzinom ein Staging erfolgen mit folgenden Einzeluntersuchungen:

- Röntgen-Thorax-Untersuchung
- Leberultraschall
- Skelettszintigraphie

**(LOE 2b, Empfehlungsgrad B) (12, 164)**

Alle Patientinnen sollten hinsichtlich der Tumorausbreitung vollständig klinisch untersucht und klinisch nach dem TNM-System der UICC klassifiziert werden. Eine Mammographie der Gegenseite ist obligat. Insbesondere bei Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Tumor müssen die Zeichen des lokalen Tumorwachstums exakt beschrieben werden (entzündliche Komponente, Ulzerationen, Satellitenmetastasen, Brustwandbefall).

Bei Patientinnen mit einem primären Mammakarzinom werden Staging-Untersuchungen vor Beginn der systemischen Primärtherapie zur Abklärung einer metastatischen Erkrankung empfohlen (334).

Für das Staging geeignete Untersuchungen sind:

- Blutbild-Untersuchung
- Röntgen-Thorax-Untersuchung
- Leberultraschall
- Skelettszintigraphie

Tumormarkeruntersuchungen sind nicht erforderlich (17).

## A 4 Generelle therapeutische Strategie

### Statement 4

Die komplette Exstirpation des Tumors mit einem tumorfreien Resektionsrand (R0) ist die Basis der Therapie für alle nicht fortgeschrittenen Mammakarzinome.  
**(LOE 1c, Empfehlungsgrad A)** (67, 597)

### Statement 5

Der mikroskopisch gemessene Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand sollte 1 mm oder mehr für das invasive Karzinom bzw. die intraduktale Tumorkomponente betragen.  
**(LOE 1b, Empfehlungsgrad B)** (67, 636)

### Statement 6

Der mikroskopisch gemessene Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand sollte 5 mm oder mehr für das intraduktale Karzinom (DCIS) betragen.  
**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A)** (654, 661)

### A 4.1 Operative Therapie des Mammakarzinoms

Randomisierte klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass unter Berücksichtigung bestimmter klinischer und histologischer Parameter die brusterhaltende Therapie identische Überlebensraten wie die Mastektomie erzielt.

Patientinnen, bei denen eine brusterhaltende Therapie aufgrund des Befundes in Frage kommt, müssen über diese Möglichkeit informiert werden (24, 728, 730).

### A 4.2 Brusterhaltende Therapie

#### Statement 7

Eine **brusterhaltende Therapie** (BET) mit nachfolgender Bestrahlungsbehandlung ist bezüglich des Überlebens mindestens gleichwertig zu einer alleinigen **modifiziert radikalen Mastektomie** (MRM).

**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A)** (212, 246, 740, 757, 761)

Deshalb sollten alle Patientinnen über die Möglichkeit der **brusterhaltenden Therapie** (BET) und der **modifiziert radikalen Mastektomie** (MRM) **mit und ohne Sofortrekonstruktion** aufgeklärt werden.

Ihnen muss Zeit für die Entscheidungsfindung eingeräumt werden.

Der Wunsch der Patientin ist zu respektieren.

**(GCP)**

#### Statement 8

Ziel der operativen Therapie ist die Brusterhaltung

**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A)** (248, 753)

Indikationen zur **brusterhaltenden Therapie** des Mammakarzinoms sind im Regelfall:

- lokal begrenzte nicht-invasive Karzinome der Brust (DCIS, LCIS)
- invasive Karzinome mit günstiger Relation von Tumorgröße zu Brustvolumen
- invasive Karzinome mit intraduktaler Begleitkomponente, solange die Resektionsränder im Gesunden verlaufen.

Der Tumor muss komplett exstirpiert werden, die Resektionsränder sollten bei der histopathologischen Untersuchung tumorfrei (R0) sein (597). Der mikroskopisch gemessene Sicherheitsabstand sollte mehr als 1 mm für die invasive und die intraduktale Tumorkomponente betragen (508, 636). Von einer brusterhaltenden Therapie sollte Abstand genommen werden bei Vorliegen eines multizentrischen Karzinoms, bei inflammatorischen Mammakarzinomen sowie bei einem sehr ungünstigen Tumor-Brust-Größenverhältnis. Wenn trotz Nachresektionen die Resektion in sano nicht erreicht werden kann oder wenn eine Nachbestrahlung technisch nicht möglich ist oder von der Patientin abgelehnt wird, ist ebenfalls die Mastektomie indiziert. Auch der Wunsch der Patientin, mittels Mastektomie operiert zu werden, muss befolgt werden. Wichtig ist, dass bei Patientinnen unter 40 Jahren, bei denen neben dem invasiven Karzinom auch eine extensive intraduktale Komponente (EIC) vorliegt, ein erhöhtes Risiko für ein lokales Rezidiv nach BET gegenüber der MRM besteht (376).

Ist die Läsion präoperativ nicht tastbar, muss sie durch eine Draht- oder Farbmarkierung lokalisiert und anhand dieser Lokalisation exstirpiert werden (44, 67, 556).

Das entnommene Gewebstück ist durch ein der Methodik der Markierung entsprechendes bildgebendes Verfahren zu untersuchen, um die vollständige Exstirpation in Übereinstimmung mit dem präoperativen Befund zu gewährleisten (z.B. Präparat-Radiographie).

### A 4.3 Mastektomie

#### Statement 9

Eine Indikation zur modifiziert radikalen Mastektomie wird gestellt:

- **Diffuse ausgedehnte Kalzifikation** von malignem Typ (entsprechend europäischer Leitlinien)
- **Ausgedehntes assoziiertes intraduktales Karzinom** > 4-5 cm
- **Multizentrität** (Definition nach Faverly et al. 1994)
- **Inkomplette Tumorentfernung**, auch nach Nachexzision
- **Inflammatorisches Mammakarzinom** ggf. nach Vorbehandlung
- **Fehlende technische Möglichkeit zur Nachbestrahlung nach brusterhaltender operativer Therapie** (Patientin kann nicht flach liegen, kann Arm nicht abduzieren)
- **Ablehnung einer Nachbestrahlung** von Seiten der Patientin
- **Wunsch der Patientin**

(LOE 2b, Empfehlungsgrad B) (245, 753)

Die modifiziert radikale Mastektomie wird immer dann durchgeführt, wenn ein brusterhaltendes Vorgehen nach o.g. Kriterien nicht möglich ist.

Die Schnittführung erfolgt quer- oder schräggestellt und sollte spätere Rekonstruktionsmöglichkeiten berücksichtigen.

Es werden das gesamte Brustdrüsengewebe, die Haut und der Nippel-Areola-Komplex und die Pektoralis Fascie entfernt. Die Pektoralismuskulatur bleibt erhalten.

#### A 4.4 Plastisch rekonstruktive Eingriffe (s. Anhang 2)

##### Statement 10

Der Wiederaufbau der amputierten weiblichen Brust kann einer Patientin nur nach umfassender Information aller bestehenden Möglichkeiten angeboten werden.

**(GCP)**

Ob diese Maßnahme einen günstigen oder ungünstigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat ist bislang nicht ausreichend untersucht.

**(LOE 4, Empfehlungsgrad D)** (54, 713)

##### Statement 11

Die Indikation zur Brustrekonstruktion stellt die Patientin nach einer individuellen Beratung durch ihre beratenden und behandelnden Ärzte.

**(GCP)**

Plastisch rekonstruktive Eingriffe sind im Rahmen des Primäreingriffes oder im Intervall möglich. Sie dienen zum einen der Defektdeckung und dem Volumenersatz und zum anderen auch der Erfüllung des Wunsches der Patientin nach Wiederherstellung ihrer körperlichen Integrität. Die Brustrekonstruktion scheint nicht mit einem Anstieg der Lokalrezidivrate verbunden zu sein (734).

Die Entscheidung, ob eine Sofortrekonstruktion oder eine plastische Operation im Intervall erfolgt, ist abhängig von der individuellen Situation der Patientin und ihren Wünschen (32). Eine Sofortrekonstruktion kann für die Patientin mit geringerer psychischer Belastung verbunden sein. Manche Frauen allerdings wünschen sich nach der Diagnosestellung und Primärtherapie des Mammakarzinoms einen zeitlichen Abstand, um sich mit den Möglichkeiten plastischer Operationen in Ruhe auseinandersetzen zu können. Welche rekonstruktiven Maßnahmen für die einzelne Patientin in Frage kommen, hängt neben ihren persönlichen Vorstellungen auch von der Größe der Brust und den Narben- und Gewebsverhältnissen ab und ob eine Strahlentherapie geplant oder gar früher erfolgt ist. Nach bereits erfolgter Bestrahlung ist der Brustwiederaufbau mit körpereigenem Gewebe der Anwendung von Expandern oder Prothesen vorzuziehen, weil bestrahltes Gewebe nur noch eingeschränkt dehn- und formbar ist (118).

Falls vor einer geplanten Strahlentherapie ein Gewebeexpander bereits implantiert worden war, soll dieser zunächst komplett gefüllt und die Gewebsreaktion nach der Bestrahlung abgewartet werden, um dann zu entscheiden, ob eine definitive Prothesenimplantation oder aber eine Lappentransposition das bessere Ergebnis bringen können (71, 418, 420).

Eine angleichende Operation der gegenseitigen Brust kann erforderlich werden, um ein symmetrisches Bild zu erreichen. Die Wiederherstellung der Brustwarze erfolgt entweder durch Rekonstruktion des Nippel-Areola-Komplexes oder durch Tätowierung.

#### A 4.5 Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

Das DCIS besteht aus einer heterogenen Gruppe von intraduktalen Karzinomen. Ist ein DCIS mit Mikrokalzifikationen in der Mammographie assoziiert, kann anhand der Mammographie das Ausmaß des DCIS meistens präoperativ abgeschätzt werden. Durch den vermehrten Einsatz der Mammographie in der Früherkennung/Screening ist es in den letzten Jahren zu einer Inzidenzsteigerung des DCIS gekommen (658).

Bei nur operativ therapierten DCIS werden nach 25 Jahren bei 25-50 % der Patientinnen Rezidive beobachtet. Die Rezidive können auch invasiv sein. Das Rezidivrisiko ist erhöht, wenn das DCIS präoperativ tastbar war, wenn der Resektionsrand nicht oder fraglich frei ist, bei Vorliegen von Komedonekrosen und bei Therapie mit alleiniger Tumorektomie (27, 37).

Ein Resektionsrand von weniger als 10 mm führt zu einer deutlichen Steigerung der Rezidivrate, so dass auf einen ausreichenden Resektionsrand Wert gelegt werden muss. Durch postoperative Bestrahlung kann das Lokalrezidivrisiko gesenkt werden. Es sollte eine Bestrahlung immer dann durchgeführt werden, wenn eine ausreichende Resektion im Gesunden nicht erreicht werden konnte. Bei einer Tumorgöße < 2 cm, einem niedrigen Grading und einem minimalen Sicherheitsabstand von 10 mm (alle Kriterien sollten erfüllt sein) kann auf eine Bestrahlung verzichtet werden (661, 662, 663, 664).

Eine Axilladisektion ist in der Regel bei DCIS nicht erforderlich.

Eine Mastektomie sollte immer dann durchgeführt werden, wenn das DCIS > 4 cm ist oder auch mit mehreren Nachresektionen nicht im Gesunden entfernt werden kann (643, 657).

#### A 4.6 Operative Therapie der Axilla

##### Statement 12

Die axilläre Lymphonodektomie ist Bestandteil des operativen Vorgehens beim invasiven Mammakarzinom. Standard stellt die Ausräumung der Level I und II dar, wobei mindestens 10 Lymphknoten entfernt und untersucht werden sollten. Bei axillärem Lymphknotenbefall stellt die operative Entfernung der Achsellymphknoten nicht nur eine diagnostische, sondern auch eine therapeutische Maßnahme zur Minderung des Lokalrezidivrisikos dar.  
**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A)** (18, 267, 591)

##### Statement 13

Wenn die Entfernung des Sentinel-Lymphknoten durchgeführt wird, müssen die Qualitätskriterien der Fachgesellschaften eingehalten werden.  
**(LOE 2a, Empfehlungsgrad B)** (10, 310)

Die Axilladisektion sollte bei allen Patientinnen mit einem invasiven operablen Mammakarzinom durchgeführt werden. Neben der prognostischen Aussage kann durch die axilläre Lymphonodektomie eine geringe Verbesserung des Überlebens erreicht werden. Level I und II sollten ausgeräumt werden, hierbei sollten 10 Lymphknoten entfernt und untersucht werden. Bei klinischem Befall dieser Level sollte auch die Ausräumung des Level III erfolgen (421).

Auf die axilläre Lymphonodektomie kann verzichtet werden bei mikroinvasiven Karzinomen ( $\leq 2$  mm) sowie bei tubulären Karzinomen, die kleiner als 1 cm messen, bei sehr alten Patientinnen



ohne klinischen (sonographischen) Hinweis auf metastatischen Lymphknotenbefall. Ebenso kann bei negativer SN-Biopsie auf die Axilladisektion verzichtet werden, wenn diese im Rahmen einer externen Qualitätssicherung und nach Aufklärung der Patientin über Nutzen und Risiko erfolgt ist. (11, 240).

Die Qualitätskriterien bezüglich der SN-Biopsie können den Empfehlungen der DGS entnommen werden ([http://www.senologie.org/downloads/pdf/konsensuspapier\\_sentinel.pdf](http://www.senologie.org/downloads/pdf/konsensuspapier_sentinel.pdf))

Aktuell wird die Sentinel-Node-Biopsie evaluiert. Dieses Verfahren gehört jedoch noch nicht zur Standardtherapie und wird nur im Rahmen klinischer Studien durchgeführt (132, 400, 422, 450, 509, 742, 744, 761).

Bis heute liegt kein LOE bzgl. einer Gleichwertigkeit einer Sentinel Lymphknoten-Biopsie (SNB) gegenüber einer operativen axillären Lymphonodektomie vor, obwohl Konkordanzraten zwischen 97-100 % und Raten falsch-negativer SNB-Befunde von 0-10 % beschrieben worden sind. Weiteres Ziel einer SNB ist u.a. die Reduktion der postoperativen Morbidität im Schulter-Arm-Bereich. Eine eventuelle Überlegenheit der Sentinel-Biopsie gegenüber der konventionellen Axilladisektion wird auch für diesen Parameter noch in klinischen Studien geprüft (165, 300, 323).



## A 5 Pathomorphologische Untersuchung

### A 5.1 Vorwort

Die vorliegende „Anleitung Mammopathologie“ orientiert sich an international anerkannten Publikationen und Protokollen, unter anderem an den “Quality assurance guidelines for pathology in mammography screening“ (221, 223) der „European guidelines for quality assurance in mammography screening“, den „Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening“, der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP) (520), UK (539), sowie an der Monographie “Histopathology Reporting” von D.C. Allen (15) und weiteren Schriften zu diesem Thema (187, 273, 672, 673, 756).

Vorangestellt sind „Allgemeine Grundsätze“, die für alle Gewebeproben gültig sind. Spezielle Aspekte zu Untersuchungen von „Perkutanen Biopsien im Rahmen der interventionellen Diagnostik“, „Exzisionsbiopsien“, „Mastektomiepräparaten“ und „Axillären Lymphadenektomien“ werden getrennt dargestellt und gliedern sich nach folgenden Themen:

- Makroskopische Bearbeitung („Zuschnitt“) mit Entnahme von Gewebe zur histologischen Untersuchung
- Mikroskopische Bearbeitung (Schnittebenen, Färbungen, Spezialmethoden) und Begutachtung (einschließlich Kriterien der Klassifikation)

Diese Anleitung, die auch Bestandteil der S-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland ist, wird im Anhang (s. Anhang 3) ergänzt durch die empfohlenen Klassifikationen und Graduierungssysteme sowie Formblattvorschläge für den „Begleitschein zur Einsendung“ und die „Dokumentation der gutachterlichen diagnostischen Beurteilung“.

### A 5.2 Allgemeine Grundsätze

Statement 14.

Das Operationsmaterial ist im Regelfall eindeutig topographisch markiert und ohne vorherige Gewebentnahme durch den Kliniker/Operateur (oder andere) an den Pathologen zu übersenden. (GCP)

Eine gut organisierte Kooperation zwischen den beteiligten Disziplinen ist Voraussetzung für die pathomorphologische Diagnostik.

Für eine möglichst exakte, pathomorphologische Diagnostik müssen die Biopsie- oder Operations-Präparate bestimmte Bedingungen erfüllen, die im Folgenden aufgeführt sind.

- Das Operationsmaterial ist ohne vorherige Gewebeentnahme durch den Kliniker/Operateur (oder andere) an den Pathologen zu übersenden.
- Die Exzisate/Mastektomiepräparate sind vom Operateur eindeutig topographisch zu markieren (z. B. mit verschiedenfarbigen Fäden); die Lage der Markierungen ist auf dem klinischen Begleitformular zu vermerken (s. Anhang; Formblatt 1).
- Soll von dem Tumor (oder anderem Gewebe) Material entnommen werden (z. B. für wissenschaftliche Untersuchungen), hat dies unter der Kontrolle des Pathologen zu erfolgen.
- Bei der Materialentnahme ist zu berücksichtigen, dass notwendige Klassifikationen eines Tumors (besonders R-Klassifikation, pTNM-Klassifikation, Tumorerogenität) nicht beeinträchtigt werden dürfen.

### A 5.2.1 Allgemeine Patientendaten, Vorbefunde, anamnestische Angaben

Die Patientendaten, Vorbefunde und weiteren Informationen an den Pathologen werden am zweckmäßigsten mit einem Formblatt übermittelt (s. Anhang: Formblatt 1), das folgende Angaben erfasst:

- Patientendaten (Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Identifikationsnummer, wenn vorhanden)
- Verantwortlicher Arzt
- Tag der Entnahme
- Weitere klinische Informationen:
- Entnahmelokalisation der Gewebeprobe (z.B. Mamma rechts, oberer äußerer Quadrant)
- Art der Entnahme (z.B. Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie, modifiziert radikale Mastektomie)
- Klinischer/mammographischer Befund (z. B. Befund palpabel/nicht palpabel; Mikrokalzifikation vorhanden/nicht vorhanden; ggf. mit Übersendung der Präparat-Radiographie)
- Vorbefunde und wesentliche Angaben zur Vorgeschichte

### A 5.2.2 Dokumentation der makroskopischen Bearbeitung

Zur Dokumentation der makroskopischen Bearbeitung siehe Abschnitte zu der jeweiligen Art der Gewebeprobe.

### A 5.2.3 Dokumentation der mikroskopischen Bearbeitung und Begutachtung

- Dokumentiert werden folgende Angaben, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Anhang: Formblatt 2):
  - Art der Gewebeprobe
  - Seitenangabe
  - Wesentliche pathologische Veränderungen (z. B. invasives Karzinom, nicht-invasives Karzinom, atypische duktale Hyperplasie, duktale Hyperplasie, fibrös-zystische Mastopathie, Mastitis)
  - Karzinom:
    - Histologischer Typ
    - Grading (für invasive Karzinome und DCIS)
    - Ausdehnung eines assoziierten intraduktalen Karzinoms/DCIS
    - Tumorgroße\* (bei reinen nicht-invasiven Karzinomen: Größenangabe nur bei DCIS; bei invasiven Karzinomen mit einer intraduktalen Komponente, die sich mehr als 1 mm über die infiltrierende Komponente hin ausdehnt: Zusätzlich Angabe der Gesamttumorgroße)
    - Ggf. Angabe weiterer, zusätzlicher Tumorherde, falls vorhanden (Multifokalität/Multizentrität)\*
    - Resektionsrand-Status\* (für invasive Karzinome und DCIS):
      - Tumor unmittelbar am Resektionsrand
      - Tumor nicht unmittelbar am Resektionsrand; dann Mindestabstand des Tumors zum Resektionsrand in mm mit Lokalisationsangabe (ggf. für intraduktale Komponente getrennt).
    - Peritumorale Gefäßinvasion

---

\* wird bei perkutanen Biopsien nicht erhoben

- pTNM-Klassifikation\* (720) (ggf. unter Einbeziehung weiterer Gewebeproben)
- Spezielle Zusatzuntersuchungen
  - Hormonrezeptor-Status
  - Gegebenenfalls andere (z.B. HER-2/neu Status)
- Mikrokalzifikationen falls vorhanden: Lokalisation, Klassifikation als „lamellärer“ (psammomatöser, korpuskulärer) Kalk und/oder als „amorph“ (granulär-dystroph)
- Kommentare:
  - Bezug zum intraoperativ mitgeteilten Schnellschnitt-Befund
  - Bezug zu klinisch/radiologischen Befunden (v.a. Mikrokalzifikationen: z. B. „Befund ist vereinbar mit“ oder „Korrelation nicht sicher“)
  - Bezug zu Befunden an anderen Gewebeproben/Voruntersuchungen (bei Befundung der OP-Präparate nach perkutaner Mammabiopsie: Stellungnahme erforderlich, ob Biopsiehöhle im OP-Präparat erfasst ist oder nicht)

Beim DCIS sind folgende Angaben zum Grading bzw. zur Klassifikation erforderlich:

- Nukleäres Grading gemäß „Konsensus-Konferenz zur Klassifikation des DCIS in Philadelphia, 1997“ (vgl. Anhang 3 Tabelle 4)
- Komedoartige Nekrosen vorhanden/nicht vorhanden

#### Statement 15

Alle invasiven Karzinome werden histologisch klassifiziert (nach WHO 2003).  
(GCP)

#### Statement 16

Bei allen invasiven Mammakarzinomen ist ein Grading entsprechend Elston und Ellis (1991) durchzuführen.  
(GCP)

#### Statement 17

Beim invasiven Mammakarzinom ist in der Primärdiagnostik der Hormonrezeptorstatus zu bestimmen. Sollte der Status immunhistologisch ermittelt werden, werden die Reaktionsergebnisse semiquantitativ ausgewertet, und ist der Prozentsatz positiver Tumorzellkerne für den Östrogen- und den Progesteronrezeptor anzugeben.  
(GCP)

#### Statement 18

Zur Abschätzung der **Prognose** ist die Erhebung des pTNM-Status (Tumorgröße, axillärer Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung)  
**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A)** (98, 123, 557, 558, 614, 615),  
der R-Klassifikation, der Sicherheitsabstände  
**(LOE 2b, Empfehlungsgrad B)**, (98, 427, 561),  
des histologischen Typs  
**(LOE 2b, Empfehlungsgrad B)** (272),  
des Gradings  
**(LOE 2a, Empfehlungsgrad A)** (230)  
sowie die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus obligat  
**(LOE 2a, Empfehlungsgrad B)** (143, 409).  
Beim nodalnegativen Mammakarzinom können die Invasionsfaktoren uPA und PAI-1 weitere prognostische Informationen liefern  
**(LOE 1a Empfehlungsgrad A)** (379, 459)

#### Statement 19

**Prädiktive Faktoren** für die Vorhersage eines Therapieeffektes sind der Östrogen-/Progesteronrezeptorstatus für eine Hormontherapie  
**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A)** (98, 211, 216, 549).  
Der HER-2-neu Status für eine Behandlung mit Trastuzumab im metastasierten Stadium **(LOE 1b, Empfehlungsgrad A)** (98, 152, 669, 750).  
Der Menopausenstatus ist prädiktiver Faktor für den Einsatz von GnRH-Analoga  
**(LOE 1c Empfehlungsgrad A)** (218).

#### Anmerkungen:

- Bei geplante brusterhaltenden Vorgehen: Abschätzung des Anteils der intraduktalen Tumorausdehnung; ggf. Angabe einer **extensiven intraduktalen Komponente (EIC)** (nach Schnitt und Mitarbeitern (636): intraduktale Tumorkomponente von mindestens 25 % der Tumorfläche mit Ausdehnung über die Grenzen des invasiven Tumoranteils hinaus) und eines **invasiven duktales Karzinoms mit prädominierender intraduktaler Komponente (PIC)** (nach WHO (768): invasives duktales Karzinom mit Verhältnis intraduktalem zu invasivem Tumoranteil 4:1).
- Bei **Ausdehnung der intraduktalen Komponente über die Grenze des invasiven Karzinoms** hinaus: Angabe des Abstandes der intraduktalen Tumorkomponente zu den nächstgelegenen Resektionsrändern in mm.
- Derzeit liegt keine international einheitliche Definition der Begriffe „**Multifokalität**“ und „**Multizentrität**“ vor. Empfohlen wird folgende Zuordnung:
  - Multifokalität: Auftreten von getrennten Karzinomherden in einem Quadranten bzw. nach Faverly et al. (237) bei einem Abstand zwischen den Herden von weniger als 4 cm.
  - Multizentrität (synonym: „Tumorausdehnung multipel“ nach EU-Leitlinie (223): Auftreten von getrennten Karzinomherden in mehr als einem Quadranten bzw. bei einem Abstand von mindestens 4 cm zwischen den Herden.

#### A 5.2.4 Abklärung von mammographisch nachgewiesenem Mikrokalk

- Korrelation des histopathologischen Befundes mit den Befunden der bildgebenden Verfahren (Präparat-Radiographie erforderlich).
- Bei fehlendem Nachweis von Mikrokalk in den initialen Schnitten: Weitere Schnittstufen, evtl. Untersuchung im polarisierten Licht zum Nachweis von Kalziumoxalat (Weddelit) oder Spezialfärbungen (Kossa); gegebenenfalls auch Radiographie der Paraffin-Blöcke oder des noch nicht eingebetteten, restlichen Gewebes.
- Bei Nachweis von Mikrokalk: Angabe der Lokalisation in Bezug zur histopathologischen Veränderung, Klassifikation als „lamellärer“ (psammomatöser, korpuskulärer) Mikrokalk und/oder als „amorpher“ (granulär-dystropher) Mikrokalk.

#### A 5.2.5 Schnellschnittuntersuchung

Statement 20

Voraussetzungen für einen Schnellschnitt sind:

- Die Läsion ist palpabel oder markiert.
- Die Läsion ist groß genug (im Allgemeinen >10mm).

**(GCP)**

Die Indikation zur Schnellschnittuntersuchung ist zurückhaltend und nur bei intraoperativen Konsequenzen zu stellen.

Eine Schnellschnittdiagnostik an den Gewebszylindern, die durch die interventionelle Diagnostik gewonnen werden, ist nicht empfehlenswert.

Ziel der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung ist die Beurteilung jener Kriterien, die das weitere operative Vorgehen unmittelbar beeinflussen:

- Dignität der Läsion: benigne oder maligne (in situ- oder invasive Karzinome)
- Größe eines Tumors
- Möglicherweise Erkennung multipler Tumorherde.

Für die Abklärung von regionären Lymphknotenmetastasen besteht in der Regel keine Indikation zur Schnellschnittuntersuchung. Die Schnellschnittuntersuchung von Sentinel-Lymphknoten wird derzeit vorwiegend in Studien durchgeführt. Ihr Stellenwert ist noch nicht abschließend beurteilt.

Das im Schnellschnitt untersuchte Material ist in Paraffin-Technik aufzuarbeiten.

#### A 5.3 Perkutane Biopsien im Rahmen der interventionellen Diagnostik

Heutzutage verfügbare Methoden für die interventionelle Diagnostik:

- Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie (z. B. 14 Gauge)
- Vakuumbiopsie (Mammotome<sup>®</sup>) (z. B. 11 Gauge)
- Feinnadelpunktion/Aspirationszytologie (z. B. 21 Gauge)
- ABBI (Advanced Breast Biopsy Instrumentation; verschiedene Durchmesser bis 2cm)

##### A 5.3.1 Perkutane Biopsie (Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie)

Indikationen: Diagnosesicherung zur Therapieplanung, Abklärung unklarer und malignitätsverdächtiger Befunde.

### A 5.3.1.1 Makroskopische Bearbeitung

- Beschreibung:
  - Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie: Anzahl und Gesamtgröße der Stanzzyylinder/-anteile; Vakuumbiopsie: Gesamtgewicht der Stanzzyylinder/-anteile; ggf. weitere Beschreibung (Farbe, Konsistenz)
- Gewebseinbettung:
  - Vollständige Einbettung der übersandten Gewebeproben.

### A 5.3.1.2 Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung

- Bearbeitung:
  - Schnittstufen
  - Spezielle Zusatzuntersuchungen (Hormonrezeptoren, HER-2/neu) nur bei gezieltem Auftrag.
- Begutachtung:
  - Dokumentiert werden die Angaben wie unter Abschnitt 5.2.3, evtl. unter Verwendung eines Formblattes

#### Anmerkungen:

- Im Rahmen von Stanzbiopsien **Verlagerung von benignen oder malignen Epithelzellverbänden** in das Stroma und/oder die Gefäße möglich; im Einzelfall Abgrenzung von echter Stroma- und/oder **Gefäßinvasion** schwierig.
- Ggf. auf **Notwendigkeit einer weiteren bioptischen Abklärung** hinweisen bei:
  - Fehlendem morphologischem Korrelat für den Befund der Bildgebung.
  - Fraglicher Dignität der festgestellten Läsion (z. B. Feststellung einer atypischen duktaalen Hyperplasie (ADH) oder einer fibroepithelialen Neoplasie, bei der eine sichere Abgrenzung zwischen Fibroadenom und Phylloides-Tumor nicht möglich ist).

Zusätzlich kann eine **Klassifikation der pathomorphologischen Befunde** in 5 Kategorien (B1-B5) vorgenommen werden. Dieses Beurteilungsschema, das von der E. C. Working Group on breast screening pathology (222) und der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP) (539), Großbritannien, empfohlen wird, ist an zytologische Klassifikationsschemata angelehnt. Im Hinblick auf eine ausführliche Erläuterung der Bewertungskriterien wird auf die „Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer“ der NHSBSP verwiesen, die im Internet unter der folgenden Adresse verfügbar sind: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/qa-08.html>

#### **B1 Nicht verwertbar oder ausschließlich Normalgewebe**

#### **B2 Benigne**

u. a. fibrös-zystische Mastopathie, Fibroadenom, sklerosierende Adenose, periduktale Mastitis

#### **B3 Benigne, aber mit unsicherem biologischen Potential**

u. a. atypische intraduktale Epithelproliferationen, bei denen eine definitive Festlegung an der perkutanen Biopsie nicht möglich ist (z. B. atypische duktaale Hyperplasie: in Abhängigkeit von Ausdehnung und Grad der Atypie ggf. auch Kategorie B4); atypische lobuläre Hyperplasie und LCIS; papilläre Läsionen (bei hochgradigem V. a. papilläres DCIS: gegebenenfalls auch Kategorie B4); radiäre Narbe/komplexe sklerosierende Läsion; V. a. Phylloides-Tumor;

**B4 Malignitätsverdächtig**

z. B. vermutlich maligne Veränderung, aber Beurteilung aus technischen Gründen eingeschränkt; atypische intraduktale Epithelproliferationen in Abhängigkeit von Ausdehnung und Schwere der Atypie (siehe auch Kategorie B3)

**B5 Maligne**

z.B. DCIS, invasive Karzinome, maligne Lymphome

**A 5.3.2 Feinnadelpunktion/Aspirationszytologie**

- Keine sichere Unterscheidung zwischen nicht-invasiven und invasiven Veränderungen möglich.

**A 5.3.3 ABBI-System**

- Umstrittene stereotaktische Methode.
- Verfügbare Kanülengröße bis 2cm Durchmesser.
- Bearbeitung wie Exzisionsbiopsie (topographische Markierung durch den Operateur, Tuschemarkierung der Schnittträger in der Pathologie etc.; siehe Abschnitt 5.4).



## A 5.4 Exzisionsbiopsien

Grundsätzlich Umgang mit allen Formen von Exzisionsbiopsien wie bei einem brusterhaltenden operativen Vorgehen (sofern nicht mitgeteilt, dass ausschließlich diagnostische Exzision).

Formen der Exzisionsbiopsie:

- Offene Biopsien/diagnostische Exzisate nach präoperativer Lokalisation eines nicht-tastbaren Befundes mittels Markierungsdraht (Steuerung mittels Mammographie, Sonographie oder MRT);
- Tumorektomien/Lumpektomien/Segmentresektionen eines tastbaren Befundes.

### A 5.4.1 Makroskopische Bearbeitung

- Beschreibung:
  - Gesamte eingegangene Gewebeprobe:
    - Größe (3 Dimensionen) und Gewicht
    - Eingeschnitten/nicht eingeschnitten
    - Größe und Beschaffenheit anhängender Hautanteile
    - Markierung zur topographischen Orientierung der Gewebeprobe (wenn vom Operateur vorgenommen)
    - Ggf. Lokalisation eines Markierungsdrahtes
  - Palpabler Tumor:
    - Größe (3 Dimensionen)
    - Schnittfläche: Begrenzung (scharf/unscharf), Konsistenz, Farbe
    - Ggf. Korrelation zu Markierungsdraht/Präparat-Radiographie
    - Minimaler Abstand zum Resektionsrand (in mm) unter Berücksichtigung der Topographie
  - Weitere auffällige Befunde
- Präparation:
  - Markierung der Oberfläche des Präparates mit Tusche, Latex oder anderem geeignetem Material zur Beurteilung der Schnittländer.
  - Lamellieren des Präparates durch Parallelschnitte in ca. 5 mm Abstand von einem Ende des Präparates zum anderen: Bei entsprechender topographischer Markierung nach der Mamille orientiert (180), sonst senkrecht zur Längsachse des Präparates.
- Gewebentnahmen dienen Aussagen zu:
  - Nicht-tastbarem Befund oder tastbarem Tumor (s. u.)
  - Resektionsrändern
  - Weiteren Veränderungen/umgebendem Gewebe
  - Speziellen Fragestellungen (Zusatzuntersuchungen)

Anmerkung:

Zahl der Gewebelöcke abhängig von Größe und Art des eingesandten Materials, Anzahl und Größe der mammographisch und/oder palpatorisch auffälligen Läsionen sowie dem zugrunde liegenden Prozess (z. B. makroskopisch klar erkennbares Karzinom versus nicht abgrenzbares DCIS).



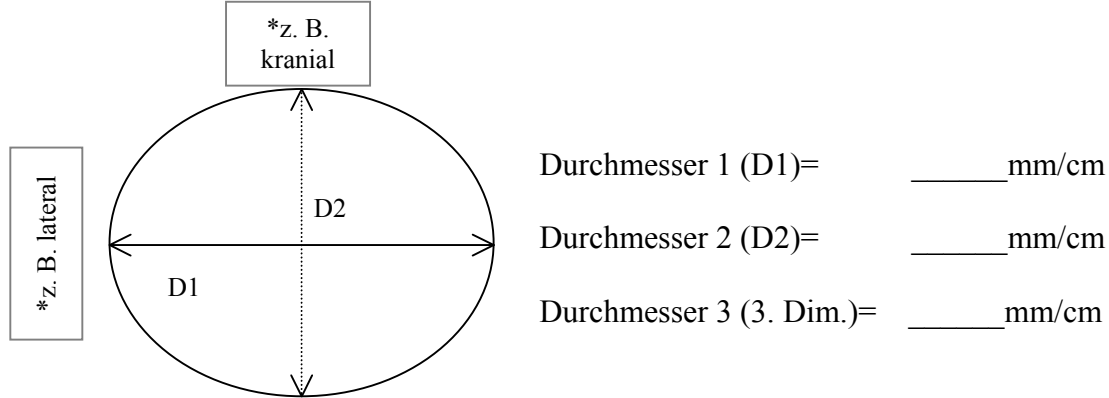
### **Nicht-tastbarer Befund**

- Einbettung des gesamten mammographisch auffälligen Herdes zur exakten Identifikation der lokalisierten und markierten Veränderung, der Resektionsränder sowie von verdichtetem Gewebe außerhalb des radiologisch auffälligen Bezirkes.
- Orientierung der Gewebsentnahme (wie auch beim Nachweis eines DCIS im Schnellschnitt), um gegebenenfalls Größe und Topographie der Läsion mit Beziehung zu Resektionsrändern zu rekonstruieren; Möglichkeiten hierzu:
  - Systematisches Auflegen von Präparatescheiben nach dem Lamellieren auf eine Folie (evtl. auch Präparat-Radiographie) und Anfertigung einer Fotokopie. Eintrag der Gewebsentnahmen mit den entsprechenden Blockbezeichnungen auf der Fotokopie.
  - Verwendung vorgefertigter Skizzen zur Notierung der Entnahmen mit Blockbezeichnung (Vgl. Abb. 1).

**Abb. 1: Skizzierung der Gewebentnahme**  
(Formularvorlage: Pathologisches Institut der LMU München)

Orientierung des Präparates angeben (siehe\*)!

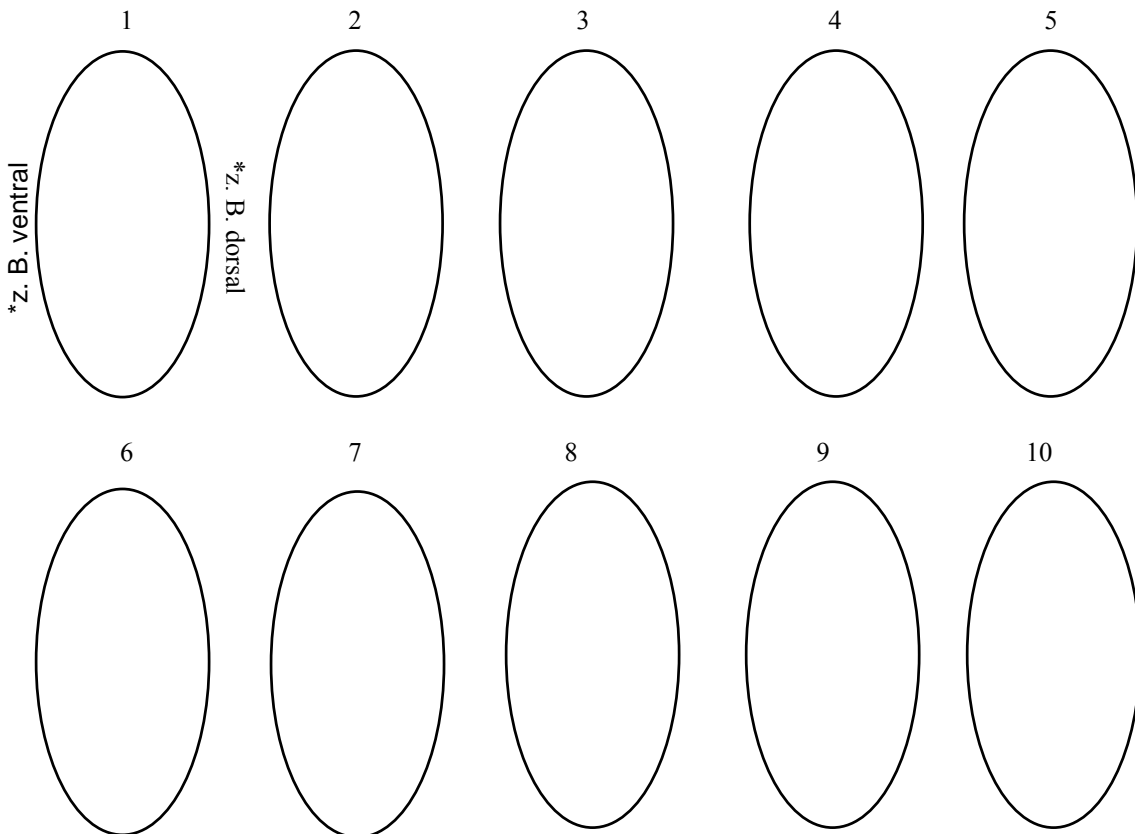
Entnahmelokalisation: Mamma  re  li



Anzahl der Scheiben: \_\_\_\_\_

Nummerierung der Scheiben ausgehend vom linken Rand der obigen Skizze. Angabe der Orientierung der Scheiben (wie oben, siehe\*)

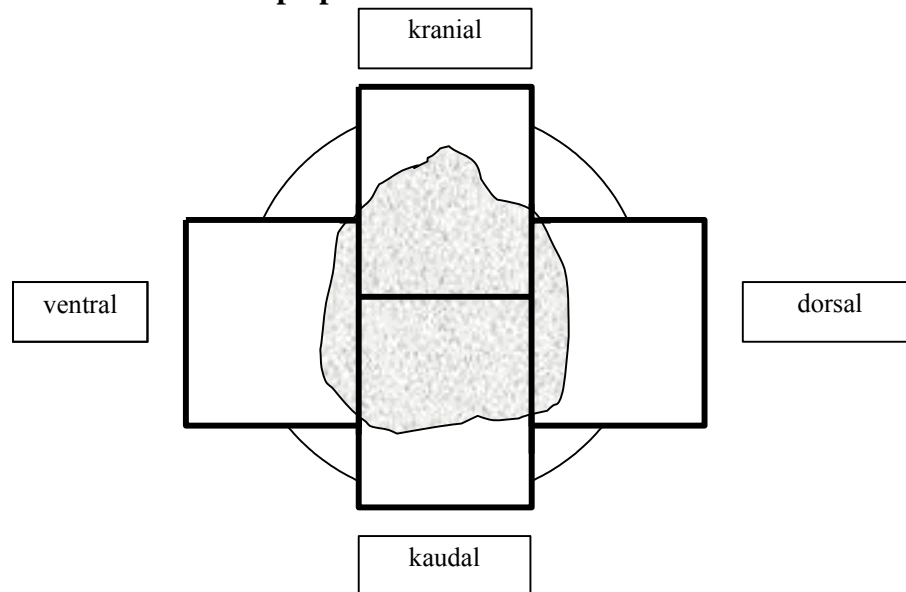
Einzeichnen der Materialentnahme (Angabe der Blockbezeichnung):



### Tastbarer Tumor

- Größe des Tumors für den Umfang der Einbettung wesentlich.
- Kleine Karzinome bis etwa 1 cm Durchmesser: Einbettung in toto.
- Größere invasive Karzinome: Mindestens drei Tumorblöcke bzw. ein kompletter Tumorquerschnitt wünschenswert (vgl. Abb. 2); nach Möglichkeit Erfassung von Tumorrand mit dem nächstgelegenen Exzisionsrand in mindestens einem Block.
- Stets auch Untersuchung von umgebendem, tumorfrei erscheinendem fibrösen Gewebe.

**Abb. 2: Gewebeentnahmen bei einem palpablen Herdbefund**



### Bearbeitung bei Vorliegen eines DCIS

- Ziele: Bestimmung der Größe, Beurteilung der Resektionsränder, Ausschluss eines invasiven Wachstums.
- Gewebentnahmen: Vorgehen abhängig von Läsion (nicht-tastbar oder tastbar).

### A 5.4.2 Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung

- Bearbeitung:
  - Bei Nachweis eines invasiven Karzinoms:
    - Spezielle Zusatzuntersuchungen (Hormonrezeptoren, ggf. HER-2/neu)
- Begutachtung:
  - Dokumentiert werden die Angaben wie unter Abschnitt 5.2.3, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Anhang: Formblatt 2).

## A 5.5 Mastektomiepräparate

- Formen der Mastektomie:
- Einfache Mastektomie, „skin-sparing“-Mastektomie, modifiziert radikale Mastektomie nach Patey, radikale Mastektomie nach Rotter-Halstedt oder erweiterte Mastektomie.
- Mastektomie in der Regel nach Sicherung eines Karzinoms durch interventionelle Diagnostik oder Exzisionsbiopsie: Endgültige Tumorklassifikation und Graduierung mit Festlegung der Tumorausdehnung; ggf. Identifikation weiterer Veränderungen.

### A 5.5.1 Makroskopische Bearbeitung

- Beschreibung
  - Mastektomiepräparat:
    - Größe (3 Dimensionen) und Gewicht
    - Anhängende Gewebe (z. B. intakte Pectoralis-Faszie, Pectoralis-Muskulatur, axilläres Fettgewebe)
    - Größe und Beschaffenheit der anhängenden Hautspindel, Lokalisation der Mamille (z. B. zentral, exzentrisch)
    - Orientierung der Gewebeprobe (wenn vom Operateur vorgenommen)
    - Lokalisation einer Vorbiopsie/-exzision oder eines Tumors (Quadrant, Bezug zu den Resektionsrändern)
  - Tumor:
    - Größe (3 Dimensionen)
    - Schnittfläche: Begrenzung (scharf/unscharf), Konsistenz, Farbe
    - Bezug zum Resektionsrand
  - Weitere auffällige Befunde (z. B. frühere Biopsiestelle, Prothesen-Implantat, fibrozystische Veränderungen)
- Präparation:
  - Ggf. Färbung des Präparaterandes mit Tusche oder Pigmenten zur Identifikation des Resektionsrandes.
  - Lamellieren des Präparates von lateral nach medial in parallelen Scheiben von 5-10 mm Dicke, wobei Lamellen mit Haut in Verbindung bleiben.
- Gewebsentnahmen dienen Aussagen zu:
  - Mamille/submamillärem Gewebe (2 Blöcke)
  - Tumor (Zahl der Paraffin-Blöcke je nach Größe)
  - Vorbiopsie-/Exzisionshöhlenrand (insgesamt 3-4 Gewebeproben)
  - Resektionsrändern
  - Zusätzlichem Brustdrüsengewebe aus den 4 Quadranten (mind. je 1 Block)
  - Weiteren Veränderungen
  - Speziellen Fragestellungen/Zusatzuntersuchungen

### A 5.5.2 Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung

- Dokumentiert werden die Angaben wie unter Abschnitt 5.2.3, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Anhang: Formblatt 2)

## A 5.6 Axilläre Lymphadenektomie

### Statement 21

Der Lymphknotenstatus wird anhand der histologischen Untersuchung aller entfernten Lymphknoten erhoben. Nach axillärer Dissektion sind anzugeben: Zahl entfernter und befallener Lymphknoten, Kapseldurchbruch, pN-Kategorie (nach TNM-Klassifikation, 6. Aufl., UICC 2002) (GCP)

### Axilläre Lymphadenektomie

- Erhebung Lymphknotenstatus: Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten in Relation zur Gesamtzahl, maximale Größe der metastatischen Infiltration, etwaige perinodale Tumordinfiltration

### Sentinel-Lymphknoten-Biopsie

- Entfernung des sog. Wächterlymphknotens (Farbstoff- und/oder Radionuklid-Markierung)
- Berücksichtigung der Empfehlungen des Konsensus-Papiers zur Sentinel-Lymphknoten-biopsie der Deutschen Gesellschaft für Senologie ([http://www.senologie.org/downloads/pdf/konsensuspapier\\_sentinel.pdf](http://www.senologie.org/downloads/pdf/konsensuspapier_sentinel.pdf))

### A 5.6.1 Makroskopische Bearbeitung

- Beschreibung:
  - Größe (3 Dimensionen) und Gewicht der gesamten Gewebeprobe
  - Orientierung (wenn markiert)
  - Anzahl der Lymphknoten
  - Dimension des größten Lymphknotens (wenn sichtbar)
- Präparation:
  - Sorgfältige Untersuchung des axillären Fettgewebes auf Lymphknoten.
- Histologische Untersuchung aller enthaltenen Lymphknoten:
  - Bei makroskopisch befallenen und miteinander verbackenen Lymphknoten: Untersuchung eines repräsentativen Querschnittes.
  - Bei makroskopisch nicht eindeutig befallene Lymphknoten: Vollständige Einbettung zur histologischen Untersuchung.
    - Lymphknoten mit einem Durchmesser von <0,5cm uneingeschnitten;
    - Größere Lymphknoten halbiert bzw. in Scheiben von 3-5 mm Dicke lamelliert.

### A 5.6.2 Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung

- Bearbeitung:
  - **Axilläre Lymphknotendissektate**
    - Bei makroskopisch befallenen Lymphknoten: ein Schnitt pro Block.
    - Bei makroskopisch nicht eindeutig befallenen Lymphknoten: gemäß EU-Leitlinien (673) mind. 2 Schnittstufen pro Block H&E gefärbt (Abstand von ca. 150-200 µm empfehlenswert).

- **Besonderheiten Sentinel-Lymphknoten**  
Empfehlung Konsensus-Konferenz, Philadelphia, 2001 (642):
  - Lymphknoten entlang der Längsachse in Scheiben schneiden (von ca. 1,5-3 mm Dicke); Lamellen vollständig einbetten;
  - mindestens drei Schnittstufen H&E gefärbt.
  - Immunhistochemische Reaktionen mit Antikörpern gegen Zytokeratine nicht als Standardvorgehen empfohlen; Beurteilung der metastatischen Infiltration alleine anhand der H&E-Präparate.
- Begutachtung:
  - Dokumentiert werden folgende Angaben, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Anhang: Formblatt 2):
    - Art der Gewebeprobe
    - Seitenangabe
    - Anzahl der untersuchten Lymphknoten (mit Lokalisation, wenn markiert)
    - Anzahl der befallenen Lymphknoten
    - Ausdehnung der größten metastatischen Infiltration
    - Extranodale Infiltration, falls vorhanden
    - pTNM Stadium (ggf. unter Einbeziehung weiterer Gewebeproben) (siehe Abschnitte 5.4 und 5.5)

Anmerkungen:

- **Anzahl** der für Staging-Zwecke üblicherweise entfernten und histologisch untersuchten axillären Lymphknoten:
  - Mindestens 6 Lymphknoten aus Level I nach der derzeit gültigen TNM-Klassifikation (720)
  - Mindestens 10 Lymphknoten bei Dissektion der Level I und II gemäß Vorgaben der EORTC Breast Cancer Cooperative Group (234).

Auch wenn diese Anzahl nicht erreicht wird, erfolgt eine Angabe des pN-Stadiums (z. B. pN0 (0/9LK) (677).
- Isolierte, nur immunhistochemisch nachgewiesene einzelne Tumorzellen oder kleine Tumorzellverbände, nicht größer als 0,2 mm (ITC), werden als pN0 klassifiziert und sind nicht als Mikrometastasen zu werten (352, 720); Dokumentation des Auftretens als pN0 (i+).
- Auch Lymphangiosis carcinomatosa im Bereich der Lymphknotenkapsel oder perinodal gilt nicht als metastatische Lymphknoteninfiltration.
- Wird ausschließlich **Sentinel-Lymphknotenbiopsie** durchgeführt: Zusatz (sn) zur pN-Kategorie (720).

## A 6 Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms

Eine Radiotherapie nach operativer Tumorentfernung kann indiziert sein, da

- eine systemische Therapie nur einen begrenzten Einfluss auf die lokale/lokoregionale Tumorkontrolle hat,
- die Verhinderung eines isolierten lokalen/lokoregionalen Rezidivs einen positiven Einfluss auf die Überlebensraten hat,
- die Verhinderung eines lokalen/lokoregionalen Rezidivs auch bei Patientinnen mit Fernmetastasen einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen hat (448).

### A 6.1 Strahlentherapie des DCIS

Statement 22

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 günstigem Risiko nur einen minimalen Effekt.

**(LOE 1b, Empfehlungsgrad A)** (365, 506)

Bei einer Tumorgröße <2cm, low grade und 10 mm Sicherheitsabstand im Resektat (alle Kriterien sollten erfüllt sein) kann deshalb auf eine Bestrahlung verzichtet werden.

**(LOE 1b, Empfehlungsgrad A)** (62, 81)

Nach brusterhaltender Operation eines DCIS sinkt bei Nachbestrahlung der Brust die Rate an invasiven und nicht-invasiven Rezidiven (89, 354, 369, 421, 572). Bei günstigem Risiko hat die Nachbestrahlung allerdings einen minimalen Effekt. Sie ist nicht erforderlich bei einer Tumorausdehnung <2 cm, bei einem Non-High-Grade-Karzinom und bei einem Sicherheitsabstand im Resektat von mehr als 10 mm. Wird nachbestrahlt, beträgt die Dosis 50 Gy in konventioneller Fraktionierung. Der Wert einer Boost-Bestrahlung ist nicht belegt (27, 55, 56, 81).

## A 6.2 Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation eines invasiven Mammakarzinoms

### Statement 23

Bei invasivem Karzinom ist eine Nachbestrahlung der verbliebenen Brust nach brusterhaltender Operation indiziert.

Verbesserungen der lokalen Kontrollen sind eindeutig belegt.

**(LOE 1a Empfehlungsgrad A)** (217, 507)

### Statement 24

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).

**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A)** (766)

Eine lokale Dosisaufsättigung (Boost) des Tumorbettes kann die lokale Rezidivrate insbesondere bei Frauen mit hohem Lokalrezidivrisiko weiter senken.

**(LOE 1b, Empfehlungsgrad B)** (43, 609)

Mit höchster Evidenz belegt ist der Wert einer postoperativen perkutanen Bestrahlungstherapie der gesamten Brust bei einer BET zur Verringerung des Risikos eines lokalen Rezidivs mit zusätzlichem positiven Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit (452). In keiner prospektiven Studie oder bei Subgruppenanalysen von größeren randomisierten Studien konnten bisher Kriterien definiert werden, die einen Verzicht auf eine Bestrahlung zulässig erscheinen lassen (252, 381, 453, 609).

Das Risiko eines intramammären Rezidivs wird auf etwa ein Viertel gesenkt, d.h. die Rate an intramammären Rezidiven innerhalb von 8–10 Jahren liegt bei alleiniger Operation plus Systemtherapie bei 30-40 % und verringert sich nach Bestrahlung auf 5-10 % (212, 217).

Eine Nachbestrahlung der Brust ist daher nach brusterhaltendem operativem Vorgehen grundsätzlich indiziert.

Das Zielvolumen umfasst die Brust inkl. der Thoraxwand. Die Dosis beträgt 50 Gy in konventioneller Fraktionierung von 1,8 bis 2,0 Gy pro Tag. Durch eine lokale Dosisaufsättigung mittels eines Boostes des Tumorbettes mit ca. 10 Gy kann die lokale Rezidivrate weiter gesenkt werden.

Hierzu liegen Subgruppenanalysen vor, die besondere Vorteile für jüngere Patienten unter 40 Jahren belegen. Die Vorteile sind deutlich geringer bei axillärem N0- und positivem Rezeptorstatus sowie bei kompletter Resektion (42). Das Risiko eines lokalen Progresses bei nicht in-sano exstirpiertem Tumor kann nicht vollständig durch eine erhöhte Boost-Bestrahlung ausgeglichen werden, so dass stets eine R0-Resektion anzustreben ist (193, 525). Bei selektionierten Patientinnen mit mutmaßlich günstigen Prognosefaktoren (sehr kleiner Tumor) wird zur Zeit in Studien geprüft, ob alternative Bestrahlungsformen im Vergleich mit der perkutanen Homogenbestrahlung der gesamten Brust ebenbürtige Therapieergebnisse erzielen (466). Hierzu zählen akzelerierte Teilbrustbestrahlungen, z.B. in Form einer intraoperativen Radiotherapie (IORT) mit Elektronen- (201) oder mit niederenergetischen Röntgenstrahlen (723) sowie intra- oder postoperative interstitielle bzw. intrakavitäre Brachytherapien (399, 581, 747).

Weitere prospektive klinische Studien für ein individualisiertes und risikoadaptiertes Vorgehen sind erforderlich (43, 57, 217, 390, 391, 743)

Die postoperative Bestrahlung sollte bei adjuvanter Hormontherapie innerhalb von 4-8 Wochen postoperativ beginnen. Bei adjuvanter Chemotherapie sollte die Bestrahlung nach Abschluss der



Chemotherapie erfolgen. Die Überlegenheit einer speziellen zeitlichen Sequenz von Systemtherapie und Radiotherapie ist nicht belegt (57, 537).

### A 6.3 Strahlentherapie des Mammakarzinoms nach Mastektomie

#### Statement 25

Die postoperative Radiatio nach Mastektomie kann das Risiko eines lokalen bzw. lokoregionalen Rezidivs vermindern und die Heilungswahrscheinlichkeit erhöhen.

**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A)** (213, 766)

#### Statement 26

Indikationen zur postoperativen Radiotherapie nach Mastektomie sind:

- nicht ausreichende Resektion (R1-R2) im Gesunden

**(LOE 3, Empfehlungsgrad B)** (93)

- axillärer Lymphknotenbefall mit  $\geq 4$  positiven Lymphknoten

**(LOE 2, Empfehlungsgrad B)** (336)

- pT3/T4-Karzinome

**(LOE 2, Empfehlungsgrad B)** (166)

Bei Risikopatientinnen verbessert die adjuvante Radiotherapie nach Mastektomie die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit um bis zu 10 % (390, 391, 588).

Die postoperative Radiotherapie der Brustwand und der lokoregionalen Lymphwege ist bei Patientinnen mit hohem Risiko für einen lokalen bzw. lokoregionalen Rückfall unabhängig von einer adjuvanten systemischen Therapie indiziert. Die systemische Therapie und die Strahlentherapie tragen zur signifikanten Verbesserung sowohl der lokalen und lokoregionalen Tumorkontrolle als auch des Gesamtüberlebens bei (246, 390, 391, 471, 554, 555, 634, 725, 753, 754, 766).

Die zeitliche Sequenz von Operation, Systemtherapie und Radiotherapie entspricht der bei Strahlentherapie nach brusterhaltendem Vorgehen.

#### **A 6.4 Strahlentherapie der Axilla und sonstiger Lymphabflussgebiete**

##### Statement 27

Der Wert einer Nachbestrahlung des regionalen Lymphabflusses ist bisher nicht durch prospektive und randomisierte Studien eindeutig belegt und muss individuell entschieden werden.

**(LOE 3b, Empfehlungsgrad D) (588)**

Der klinische Wert der Radiotherapie des lokoregionalen Lymphabflusses ist bislang unzureichend validiert. Bei der individuellen Entscheidung über eine Bestrahlung der Axilla ist sorgfältig zwischen dem Risiko eines lokoregionalen Rezidivs und dem Risiko einer erhöhten Morbidität abzuwägen. Im Allgemeinen wird die Axilla nach typischer Lymphadenektomie nicht bestrahlt. Vernünftig erscheint eine Bestrahlung bei ausgedehntem Axillabefall mit kapselüberschreitendem Wachstum oder einer Lymphangiosis carcinomatosa im Fettgewebe oder nach unzureichender Entfernung befallener axillärer Lymphknoten.

Als Dosis werden 40-50 Gy in konventioneller Fraktionierung eingestrahlt (287, 336, 456, 608).

In aktuellen Studien wird die Strahlentherapie der ipsilateralen parasternalen und supraclaviculären Lymphknoten bei medialen und zentralen Tumoren mit axillärem Lymphknotenbefall oder großem Tumordurchmesser, insbesondere bei prämenopausalen Patientinnen untersucht.

Das Zielvolumen umfasst den 1.-4. ICR bis 4 cm lateral der Mittellinie und bis zur Hinterkante des Sternums. Die Dosis beträgt 45-50 Gy in konventioneller Fraktionierung. Bei kardialen Risikofaktoren sollte die parasternale Bestrahlung nur mit Elektronen erfolgen oder ganz unterbleiben (85).

#### **A 6.5 Strahlentherapie bei inflammatorischem Mammakarzinom**

Das inflammatorische Karzinom ist kein histologischer Subtyp, sondern eine durch klinische und pathologische Kriterien definierte Sonderform des Mammakarzinoms. Klinisch müssen die Kriterien Überwärmung, Erythem und peau d'orange vorliegen. Das pathologische Kriterium ist der Nachweis von Tumorzellembolie in den dermalen Lymphbahnen (226, 462). Das inflammatorische Mammakarzinom wird primär systemisch mit Chemotherapie behandelt.

Wird nach primärer Chemotherapie eine nachweisbare klinische Remission der inflammatorischen Komponente erreicht, erfolgt die Mastektomie mit postoperativer Bestrahlung (838, 1090). Bei ungenügender Remission wird die Radiotherapie als weitere präoperative Behandlung vorgezogen. Die Dosis beträgt ca. 50 Gy, eine Dosisaufsättigung der Brust bzw. Brustwand auf ca. 60 Gy ist insbesondere bei geringer Remission nach Chemotherapie zu empfehlen (759).

#### **A 6.6 Primäre Radiotherapie bei lokal fortgeschrittenen und/oder primär metastasierten Tumoren (primäre Inoperabilität)**

##### Statement 28

Lokal fortgeschrittene Tumoren sollen bei Inoperabilität mit Systemtherapie in Kombination mit einer Radiotherapie behandelt werden.

**(LOE 1b, Empfehlungsgrad B) (89, 360)**

## A 6.7 Therapiesequenz Radiotherapie – Tamoxifen: simultan oder sequentiell?

### Statement 29

Die Überlegenheit einer speziellen zeitlichen Sequenz von Systemtherapie und Radiotherapie ist nicht ausreichend belegt.

**(LOE 3a, Empfehlungsgrad B)** (360, 368, 759)

### Statement 30

Antiöstrogene Therapieformen können simultan zur Radiotherapie durchgeführt werden.

**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A)** (252, 257, 261, 360, 632)

Die kombinierte Radio- und Tamoxifen-Therapie ist ein etabliertes Vorgehen bei Patientinnen mit invasiven Mammakarzinomen oder mit DCIS. Bei In-vitro-Untersuchungen vermindert Tamoxifen die intrinsische Radiosensitivität von Mammakarzinomzellen (632). Klinisch konnte allerdings kein negativer Einfluss von Tamoxifen auf die Wirksamkeit der Radiotherapie bei retrospektiven Analysen randomisierter Studien nachgewiesen werden. Im Gegenteil, bei der kombinierten Behandlung ist die lokale Tumorkontrolle höher im Vergleich zur monomodalen Therapie (252, 261, 338, 365, 583, 632).

Aus prognostischen Überlegungen steht die Verhinderung systemischer Metastasen im Vordergrund der adjuvanten Therapie. Aus diesem Grund wird heute mit der systemischen Chemotherapie begonnen. Die Radiotherapie erfolgt nach Abschluss der adjuvanten Therapie (587).

## A 7 Systemische adjuvante Therapie (Hormon- und Chemotherapie)

Die Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialist Cooperative Group (EBCTCG) konnte bestätigen, dass die adjuvante systemische Therapie in Form einer zytotoxischen Chemotherapie und/oder einer endokrinen Therapie sowohl das rezidivfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben in allen Altersgruppen unabhängig vom Nodalstatus verbessern kann (209, 692).

Deshalb sollte für alle Frauen mit einem invasiven Mammakarzinom eine adjuvante systemische Therapie in Betracht gezogen werden.

### Statement 31

Die adjuvante postoperative medikamentöse Behandlung wird in Form einer Chemotherapie oder einer endokrinen Therapie oder in einer Kombination der beiden Therapieformen durchgeführt.

Bei rezeptorpositiven Patientinnen ist eine endokrine Behandlung indiziert.

**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A)** (214, 215, 216, 218, 315, 522)

Trotz des anerkannten Nutzens der adjuvanten systemischen Therapie sind nach wie vor viele Fragen bezüglich der Einzelheiten dieser Therapie offen, deshalb sollten Patientinnen – wann immer möglich – innerhalb klinischer Therapiestudien behandelt werden.

## A 7.1 Auswahl der adjuvanten Therapie und Risikoeinstufung

### Statement 32

Integraler Bestandteil der systemischen Therapie ist eine optimale supportive Begleittherapie (z.B. Antiemesis, Versorgung mit Perücken etc.).  
Alle Patientinnen, die eine Chemotherapie erhalten, müssen über mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt werden und Prophylaxemaßnahmen angeboten bekommen.  
**(GCP)**

Empfehlungen zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms berücksichtigen Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Grading, Rezeptorstatus, Menopausenstatus und Alter als wichtigste Faktoren zur Risikoeinstufung und zur Entscheidung über die Notwendigkeit der adjuvanten Therapie (314, 315, 573).

Die Risikoeinstufung erfolgt in zwei Gruppen. Zu der Gruppe mit niedrigem Risiko gehören Frauen, die alle folgende Bedingungen erfüllen müssen: Patientinnen 35 Jahre oder älter, Tumordurchmesser unter 2 cm, Grading I, positiver Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor und tumorfreie Lymphknoten in der Axilla (N0).

Alle anderen Patientinnen sind der Gruppe mit erhöhtem Risiko zuzuordnen.

Bei Frauen mit niedrigem Risiko kann auf eine adjuvante systemische Therapie verzichtet werden. Im Einzelfall kann eine endokrine Therapie sinnvoll sein.

Bei Frauen mit erhöhtem Risiko und rezeptornegativem Befund sollte eine Chemotherapie in Betracht gezogen werden.

Bei Frauen mit erhöhtem Risiko und rezeptorpositivem Befund ist entweder die alleinige endokrine Therapie oder die Kombination von Chemotherapie mit endokriner Therapie zu erwägen. Wirksame Begleitmaßnahmen, insbesondere eine ausreichende Antiemese, sind Bestandteil jeder systemischen Therapie.

## A 7.2 Endokrine Therapie

### Statement 33

Bei Patientinnen mit invasiven Karzinomen und positivem Hormonrezeptorstatus ist die adjuvante Antiöstrogentherapie mit Tamoxifen 20 mg pro Tag über eine Zeitdauer von 5 Jahren bzw. bis zum Rezidiv indiziert.

**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A)** (216)

Ist die Therapiedauer deutlich kürzer als 5 Jahre gewesen, ist die Reinitiierung zur Komplettierung der 5 Jahre sinnvoll.

**(LOE 2a, Empfehlungsgrad B)** (317, 572, 687, 695)

### Statement 34

Bei prämenopausalen Frauen mit hormonempfindlicher Erkrankung kann die Ausschaltung der Ovarialfunktion die Krankheit günstig beeinflussen und eine Alternative zu einer CMF-Chemotherapie darstellen. Die Kombination mit Tamoxifen kann diesen Effekt verstärken. Eine Therapie mit GnRH-Analoga soll über mindestens 2 Jahre durchgeführt werden.

**(LOE 1b, Empfehlungsgrad A)** (69, 214)

#### Statement 35

Bei postmenopausalen Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorbefund ist bei Kontraindikationen gegen Tamoxifen der Einsatz von Aromatasehemmern der 3. Generation gerechtfertigt.

**(LOE 1b, Empfehlungsgrad A)** (216)

Eine sequentielle Gabe von einem Aromatasehemmer nach 2-5 jähriger Tamoxifen-Behandlung kann einen günstigen Effekt auf das krankheitsfreie Überleben haben.

**(LOE 2b, Empfehlungsgrad B)** (160, 316)

#### Statement 36

Eine endokrine Therapie sollte nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden.

**(LOE 2, Empfehlungsgrad B)** (215, 258, 709)

#### Statement 37

Beim DCIS kann durch eine adjuvante Tamoxifen-Behandlung das Risiko invasiver Rezidive und kontralateraler Karzinome gesenkt werden.

**(LOE 1b, Empfehlungsgrad A)** (216, 259)

Tamoxifen kann nach Daten der EBCTCG die Wahrscheinlichkeit eines Rezidives oder der Sterblichkeit an einem Mammakarzinom deutlich senken (210). Ein Nutzen der adjuvanten Tamoxifeneinnahme besteht für Frauen jeden Alters, ist aber beschränkt auf Frauen mit einem hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom. Die Tamoxifen-Therapie sollte über fünf Jahre mit 20 mg/Tag durchgeführt werden.

Bei Kontraindikation gegen Tamoxifen ist der Einsatz von Aromatasehemmer der 3. Generation (Anastrozol) gerechtfertigt.

Die endokrine Therapie sollte im Anschluss an die Chemotherapie erfolgen und kann simultan zu einer Strahlentherapie begonnen werden.

Die Ausschaltung der Ovarialfunktion stellt eine wirksame adjuvante Behandlung bei prämenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen dar. Die Ovariectomie ist vergleichbar mit der Gabe von GnRH-Analoga (69) oder einer Radiomenolyse. Bei Frauen unter 50 Jahren ist der Effekt vergleichbar mit einer Chemotherapie.

Der Effekt einer Ovarialsuppression bei nach Chemotherapie nicht amenorrhoeischen Frauen ist nicht nachgewiesen.

### A 7.3 Chemotherapie

#### Statement 38

Durch die adjuvante Kombinations-Chemotherapie lassen sich die Rezidivrate und die Mortalität reduzieren.

**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A)** (215, 522)

#### Statement 39

Eine adjuvante Kombinations-Chemotherapie sollte ein Anthrazyklin enthalten. Die Indikationsstellung ist vom Nodalstatus unabhängig.

**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A)** (215, 220, 371, 444, 513, 522, 560, 704)

#### Statement 40

Sequentielle Chemotherapien sind zulässig.

**(LOE 1b, Empfehlungsgrad B)** (76, 350, 522)

Die durch Daten der EBCTCG nachgewiesenen positiven Effekte einer adjuvanten Chemotherapie auf die Rezidiv- und Sterberisiken sind am stärksten bei Frauen unter 50 Jahren ausgeprägt. Allerdings ist ein Nutzen auch für postmenopausale Frauen gegeben (215).

Bei günstiger Prognose war die Kombination von Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil (CMF) ein bisher weit verbreitetes Therapieschema (30). Heute ist jedoch eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie vorzuziehen, da sie insbesondere bei Patientinnen mit höherem Risiko eine geringgradige, jedoch signifikante Überlegenheit gegenüber der CMF-Therapie zeigt (444). Epirubicin sollte mindestens mit einer Dosierung von 30 mg/qm pro Woche und Doxorubicin mit mindestens 20 mg/qm pro Woche gegeben werden.

Die CMF-Chemotherapie wurde über 6 Zyklen gegeben. Ein Zyklus dauerte 4 Wochen und wurde entweder nach dem Mailänder Regime mit oraler Cyclophosphamidgabe oder nach dem in Deutschland üblichen Tag 1 und Tag 8-Regime gegeben.

In Einzelstudien konnte die Überlegenheit anthrazyklinhaltiger Schemata gegenüber CMF nur in Dreierkombinationen (z.B. FAC / FEC) in adäquater Dosierung und Zykluszahl (6 Zyklen) gezeigt werden. Für die Gabe von 4 oder 8 Zyklen der Zweierkombination EC oder AC konnte keine erhöhte Wirksamkeit gegenüber CMF gezeigt werden. (575) (249)

Eine Behandlung von über 6 Monaten Dauer bringt keinen zusätzlichen Benefit.

#### Statement 41

Bei Patientinnen mit befallenen axillären Lymphknoten kann eine adjuvante Therapie mit Taxanen indiziert sein

**(LOE 1b, Empfehlungsgrad A)** (139, 350)

Die Datenlage zur adjuvanten Chemotherapie mit Taxanen wird durch aktuelle Studienergebnisse untermauert. Vor allem Frauen mit Lymphknotenbefall haben einen Vorteil bezüglich des rezidivfreien wie auch des Gesamtüberlebens. Insbesondere Patientinnen mit negativem Hormonrezeptor profitieren vom Einsatz der Taxane in der adjuvanten Therapie. (139, 350, 350, 456, 472)

Ebenfalls überprüft werden derzeit dosisintensivierte Chemotherapieprotokolle, Sequenztherapien und Hochdosischemotherapien. Alle diese Therapieformen sollten derzeit nur in klinischen Studien zur Anwendung kommen (350). Bei Patientinnen mit höherem Risiko für eine Metastasierung, wie z.B. mehr als 4 befallenen Lymphknoten, werden derzeit dosisintensivierte Chemotherapieprotokolle, Sequenztherapien und Hochdosischemotherapien überprüft. Auch diese Therapieformen sollten derzeit nur in klinischen Studien zur Anwendung kommen. (139)

#### Statement 42

Eine Chemotherapie ist in den empfohlenen Dosierungen zu verabreichen.

**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A)** (94, 244, 291, 294)

Bei Unterdosierung oder Reduktion der Zyklen droht ein Effektivitätsverlust.

**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A)** (94, 113, 250, 291)

Eine Dosissteigerung von Cyclophosphamid oder Doxorubicin führt zu keiner Verbesserung der Effektivität.

**(LOE 1b, Empfehlungsgrad A)** (294, 350)

#### Statement 43

Es gibt derzeit keinen Hinweis dafür, dass ältere Patientinnen allein auf Grund ihres Alters von einer adjuvanten systemischen Therapie ausgeschlossen werden sollten. Die veränderte Organfunktion im Alter und Komorbiditäten sind bei der Indikationsstellung und Durchführung adjuvanter Therapiemaßnahmen zu berücksichtigen.

**(GCP)**

Ältere Patientinnen sollten nicht allein aufgrund ihres Alters von einer adjuvanten systemischen Therapie ausgeschlossen werden. Die veränderte Organfunktion im Alter, eine eventuell vorliegende Komorbidität oder eine Einschränkung des funktionellen Status sind bei der Indikationsstellung adjuvanter Therapiemaßnahmen zu berücksichtigen (14, 163, 173). Ist bereits von vornherein zu erwarten, dass eine adjuvante Chemotherapie nicht in der adäquaten Dosisintensität verabreicht werden kann, sollte auf eine Chemotherapie ganz verzichtet werden (173, 183)



## A 7.4 Primäre systemische Therapie/ neoadjuvante Therapie

### Statement 44

Eine primäre (präoperative) systemische Therapie wird heute als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen angesehen.

**(LOE 1c, Empfehlungsgrad A)** (89, 251, 688)

### Statement 45

Die primäre systemische Therapie (neoadjuvant) stellt eine alternative Behandlungsmöglichkeit für Frauen dar, die Kandidatinnen für eine Mastektomie sind, aber eine brusterhaltende Operation wünschen.

**(LOE 1b, Bewertungsgrad A)** (251, 688)

Der Effekt ist bei hormonrezeptornegativen Karzinomen am größten.

**(LOE 2b, Empfehlungsgrad B)** (251)

Eine Resektion in den neuen Tumorgrenzen ist möglich, wenn dadurch eine RO-Resektion, mit ausreichendem Sicherheitsabstand erreicht werden kann.

**(LOE 3b, Empfehlungsgrad C)** (394)

Standard ist die primäre systemische Therapie bei Patientinnen mit inoperablem oder inflammatorischem Mammakarzinom, da hier mit operativen Maßnahmen allein keine ausreichende lokale Tumorkontrolle erreicht werden kann (251).

Eine neue Behandlungsalternative zur adjuvanten systemischen Therapie bietet die primäre systemische Therapie bei denjenigen Frauen, die aufgrund ihrer Tumorgöße eine Mastektomie erhalten müssten, sich aber eine brusterhaltende Operation wünschen. Allerdings ist bei Gelingen dieses Therapieansatzes eine erhöhte Lokalrezidivrate nach brusterhaltender Therapie zu erwarten (638).

Patientinnen, die auf eine primäre systemische Chemotherapie nicht ansprechen, haben eine ungünstige Prognose (89). Bei diesen ist das weitere therapeutische Vorgehen – z.B. Operation, Radiotherapie oder ein kombiniertes Vorgehen - individuell festzulegen. Das Ziel der Behandlung dieser Patientinnen ist die Erhaltung der bestmöglichen Lebensqualität bei lokaler Tumorkontrolle. Eine (ausschließliche) Radiotherapie stellt eine zusätzliche und/oder alternative Behandlungsoption, insbesondere bei (drohender) Exulzeration des Tumors, dar.

Auch die endokrine Therapie kann im Rahmen der primären systemischen Therapie eingesetzt werden. Indiziert ist sie vor allem bei postmenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen, bei denen Operation und/oder Chemotherapie kontraindiziert sind. In dieser Indikation werden Aromatasehemmer der dritten Generation verabreicht (19).

Nach Abschluss der primären systemischen Therapie sollte die Patientin eine typische operative Therapie, wie oben beschrieben, erhalten. Die Exzision kann in den neuen Tumorgrenzen erfolgen. Bei radiologisch kompletter Remission unter primärer systemischer Therapie sollte eine Exzision an der ehemaligen Tumorlokalisation zur Abklärung, ob noch vitale Tumorzellen im Tumorbett vorhanden sind, durchgeführt werden. Die Indikationen zur postoperativen Radiotherapie entsprechen denen, die für die adjuvante Situation beschrieben wurden und orientieren sich am prätherapeutischen Ausgangsbefund.



### A 7.5 Trastuzumab (Herceptin®)

Bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die HER-2-neu überexprimieren, verlängert Trastuzumab sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit einer Chemotherapie die Überlebenszeit. Kardiale Nebenwirkungen können insbesondere in Kombination mit einer Adriamycin-haltigen Chemotherapie auftreten (669). Daten zur adjuvanten Herceptin®-Behandlung liegen nicht vor, daher sollten Patientinnen mit einer HER-2-neu-Überexpression nach Abschluss der primären Therapie die Teilnahme an entsprechenden Studien vorgeschlagen werden. Die Diagnose der HER-2-neu-Überexpression sollte durch die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH-Test) oder immunhistochemisch mit dem Hercept-Test® erfolgen. (s. Anhang 3).

## A 8 Management von lokal/lokoregional fortgeschrittenen Tumoren

Unter einem lokal fortgeschrittenen Karzinom werden üblicherweise T3- und T4-Tumoren mit oder ohne Axillabefall verstanden, welche noch nicht systemisch metastasiert sind.

Für manche der Patientinnen mit einem solchen Befund ist eine initiale chirurgisch operative Therapie möglich und sollte entsprechend den vorangegangenen Statements durchgeführt werden (544).

### A 8.1 Primäre systemische Therapie

Für die meisten dieser Patientinnen ist eine systemische Chemotherapie die Therapie der Wahl. Es ist mit einem Ansprechen von über 60 % zu rechnen. Ziel der Chemotherapie ist das Erreichen der Operabilität.

Eine primäre Radiotherapie allein wird nicht empfohlen, kann jedoch in Kombination mit einer systemischen Chemotherapie eingesetzt werden (175, 362).

### A 8.2 Inflammatorisches Mammakarzinom

Statement 46

Eine primäre (präoperative, neoadjuvante) systemische Therapie ist beim inflammatorischen Mammakarzinom im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes erforderlich.

**(LOE 4 Empfehlungsgrad B)** (462, 707, 708, 719)

Das inflammatorische Mammakarzinom ist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 50 % eine besondere Untergruppe des Mammakarzinoms. Die beste lokale Kontrolle sowie die besten Ergebnisse bezüglich des Überlebens werden durch eine Kombination von Chemotherapie, Mastektomie und Strahlentherapie erreicht.

### A 8.3 Inoperable Patientinnen

Die meisten inoperablen Patientinnen sind ältere Frauen mit beträchtlicher Komorbidität oder schlechtem funktionalem Zustand. Das Ziel der Behandlung dieser Patientinnen ist die Erhaltung der bestmöglichen Lebensqualität bei lokaler Tumorkontrolle.

Bei solchen Patientinnen sollte eine endokrine Therapie versucht werden. Ein Ansprechen auf eine Therapie mit Antiöstrogenen oder Aromatasehemmern kann in den meisten Fällen erwartet werden. Eine (ausschließliche) Radiotherapie stellt eine zusätzliche oder alternative Behandlungsoption, insbesondere bei (drohender) Exulzeration des Tumors, dar (175, 176, 532).

## A 9 Nachsorge

Die Nachsorge ist nicht nur als Verlaufskontrolle oder Nachbeobachtung der Erkrankung zu verstehen, sondern soll vorzugsweise die physische und psychische Gesundheit sowie die psychosoziale Rehabilitation unterstützen. Sie ist symptomorientiert zu konzipieren und den individuellen Bedürfnissen der Frauen anzupassen.

Weitere Ziele sind:

- die möglichst frühe Erkennung lokoregionärer bzw. intramammärer Rezidive
- die rechtzeitige Diagnose und Therapie von Folgen und Nebenwirkungen der vorausgegangenen Brustkrebsbehandlung
- bei Beschwerden oder begründetem Verdacht eine gezielte Suche nach Fernmetastasen

### Statement 47

Die Nachsorge zum Mammakarzinom beginnt mit der abgeschlossenen Primärbehandlung. Sie besteht aus Anamnese und körperlicher Untersuchung.

**(LOE 1c, Empfehlungsgrad A) (559)**

Bei Bedarf ist die Nachsorge symptomorientiert zu konzipieren.

**(GCP)**

### Statement 48

Auf Wunsch der Patientin und nach individueller Beratung durch die behandelnden Ärzte, Selbsthilfegruppen, Sozialdienst etc. ist eine Anschlussheilbehandlung und/oder eine Rehabilitation einzuleiten.

**(LOE 2a, Empfehlungsgrad B) (174)**

### Statement 49

Die Nachsorge bedarf einer ständigen ärztlichen Begleitung. Dabei sind nach Bedarf onkologisch versierte Fachärzte und auch andere Berufsgruppen, z.B. Psychoonkologen, Physiotherapeuten, die onkologische Fachkrankenpflege (u.a.m.) mit einzubeziehen. Der Patientin sind je nach individuellem Bedarf Informationen über Möglichkeiten der weiteren Betreuung zu vermitteln.

**(LOE 2a, Empfehlungsgrad B) (648)**

Die Nachsorge nach einer Mammakarzinomerkrankung beginnt nach Abschluss der Primärbehandlung (bzw. spätestens 6 Monate nach Operation). Sie ist nicht nur als Verlaufskontrolle oder Nachbeobachtung der Erkrankung zu verstehen, sondern soll einen Beitrag zur physischen, psychischen und psychosozialen Rehabilitation Betroffener leisten (402). Sie ist symptomorientiert zu konzipieren und den individuellen Bedürfnissen der Betroffenen anzupassen. Nachsorgeuntersuchungen sollen dabei allmählich in individuell modifizierte Krebsfrüherkennungsuntersuchungen übergehen, in die die regelmäßige Früherkennungsmaßnahmen im Genitalbereich integriert werden.

Im Gegensatz zur Situation beim metastasierten Mammakarzinom haben Betroffene mit einem intramammären oder lokoregionalen Rezidiv eine kurative Therapiechance. Nach den bisherigen Erfahrungen bringen die Früherkennung von Fernmetastasen und deren frühzeitige Behandlung dagegen keinen Überlebensvorteil mit sich. Daher ist bei Symptomfreiheit Zurückhaltung in der apparativen und laborchemischen Diagnostik geboten.

Auf Wunsch der Patientin und nach individueller Beratung durch die behandelnden Ärzte, Selbsthilfegruppen etc. ist eine Anschlussheilbehandlung und/oder eine Rehabilitation anzustreben.

### **A 9.1 Metastasenscreening**

#### Statement 50

Labor- und apparative Diagnostik sind nur bei anamnestischem oder klinischem Verdacht auf Rezidiv und/oder Metastasen einzusetzen.  
**(LOE 1a, Empfehlungsgrad B) (219, 311)**

Es ist bekannt, dass die meisten neu aufgetretenen Metastasen bei Patientinnen mit Mammakarzinom zwischen den Nachsorgebesuchen entdeckt werden. Klinische Studien haben zudem gezeigt, dass ein intensives Nachsorgeprogramm mit Röntgendiagnostik der Lunge, Knochenszintigramm, Oberbauchsonographie oder CT-Diagnostik bei Patienten, die keine Symptome aufweisen, keinen Überlebensvorteil erbringt. Deshalb sollte nicht routinemäßig nach Fernmetastasen gesucht werden, solange die Patientinnen symptomfrei sind.

### **A 9.2 Diagnose eines Lokalrezidivs/lokoregionalen Rezidivs**

Ein lokales/lokoregionales Rezidiv nach Mastektomie und/oder nach Axilladisektion lässt sich am besten durch die klinische Untersuchung diagnostizieren. Die Tastuntersuchung der Thoraxwand sowie sämtlicher Lymphabflussgebiete ist deshalb zentraler Bestandteil der Nachsorgeuntersuchungen (168).

Lokale und lokoregionale Rezidive bei brusterhaltend operierten Mammakarzinompatientinnen sind in der Mehrzahl kurativ behandelbar und sollten möglichst früh diagnostiziert werden. Inhalt der Nachsorge ist deshalb die jährliche Durchführung einer Mammographie der betroffenen Brust. Da sich die Narbenregion postoperativ häufig verändert und die Differentialdiagnose zwischen narbigen Veränderungen und Rezidiv schwierig sein kann, wird in den ersten 3 Jahren nach der Operation die Mammographie und ggf. Sonographie der betroffenen Seite alle 6 Monate empfohlen (325). Bei schwer zu beurteilenden Grenzfällen (Narbe/Rezidiv) kann ein MRT zur weiterführenden Diagnostik notwendig werden (748).

### **A 9.3 Diagnose eines kontralateralen Mammakarzinoms**

Ein vorausgegangenes Mammakarzinom ist ein starker Risikofaktor für ein kontralaterales Mammakarzinom. Daher sollten die kontralaterale Brust bei jeder Nachsorgeuntersuchung abgetastet und jährliche Mammographiekontrollen und ggf. eine Sonographie durchgeführt werden.

### **A 9.4 Diagnostik der behandlungsassoziierten Morbidität**

Bei jedem Nachsorgetermin sollte systematisch nach üblichen therapieassoziierten Symptomen wie Lymphödem, Funktionsstörung im Schulter-Arm-Komplex oder Toxizität der adjuvanten Chemo- und Strahlentherapie gefragt werden. Ebenso wie die Lebensqualität der Patientinnen ist auch die Morbidität ein relevantes Kriterium für die Qualität der vorangegangenen Therapie.

Statement 51

Lymphödem

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)**

**A 9.5 Häufigkeit der Nachsorgeuntersuchungen**

Die Nachsorgeuntersuchungen sollten in den ersten 3 Jahren vierteljährlich, im 4. und 5. Jahr halbjährlich erfolgen, ab dem 6. Jahr jährlich (716). (siehe Tab. 1)

Statement 52

Bei allen Patientinnen sind jährliche Mammographiekontrollen der kontralateralen Brust durchzuführen.

**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A)** (303, 382, 386)

Statement 53

Bei symptomfreien Frauen nach abgeschlossener brusterhaltender Therapie ist die apparative Diagnostik (z.B. Mammographie, Sonographie, ggf. MRT) im Bereich der ipsilateralen Brust unverzichtbar.

**(LOE 2a, Empfehlungsgrad B)** (303, 382, 386)

Statement 54

Die Nachsorgeuntersuchungen sollten in den ersten drei Jahren nach der Primäroperation vierteljährlich, im vierten und fünften Jahr halbjährlich erfolgen, ab dem sechsten Jahr jährlich erfolgen und Vorsorgeuntersuchungen (Früherkennung) mit einschließen.

**(LOE 2a, Empfehlungsgrad B)** (182, 204, 311)

**Tab. 1: Nachsorgeuntersuchungen bei Mammakarzinom**

	Nachsorge		Früherkennung
	1, 2, 3	4, 5	6 und weitere Jahre
Anamnese	Vierteljährlich	Halbjährlich	jährlich
körperliche Untersuchung			
Aufklärung/Information			
Laboruntersuchungen, Untersuchungen mit bildgeben- den Verfahren (Ausnahme: Mammographie)	nur bei klinischem Verdacht auf Rezidiv und/oder Metastasen		

	1. Jahr – 3. Jahr	ab 4. Jahr
Brusterhaltende Operation		
- befallene Brust	alle 6 Monate	einmal jährlich
- kontralaterale Brust	einmal jährlich	
Mastektomie – kontralaterale Brust	einmal jährlich	

### **A 9.6 Psychosoziale Beratung**

Während der Nachsorge benötigt die Patientin engmaschige ärztliche Betreuung, dabei sind bei Bedarf auch andere Berufsgruppen, z.B. Psychoonkologen, Physiotherapeuten oder die onkologische Fachkrankenpflege, mit einzubeziehen. Im Rahmen der Nachsorge sollen die betroffenen Frauen auf die Möglichkeit einer psychosozialen Beratung hingewiesen werden. Sie sollten über Angebote wie z.B. Selbsthilfegruppen informiert werden. Auch die Beratung über die Möglichkeiten und die hohe Bedeutung der sozialen, familiären und beruflichen Rehabilitation muss Bestandteil der Nachsorge sein.

## **B Das rezidierte Mammakarzinom**

### **B 1 Definition und Prognose**

#### **B 1.1 Definition**

Als lokale bzw. lokoregionale Rezidive werden bezeichnet: das Wiederauftreten des Mammakarzinoms in der ipsilateralen Brust, an der ipsilateralen Thoraxwand inklusive der darüber liegenden Haut, der regionalen Lymphknoten der Axilla, der Supra- und Infraklavikularregion und entlang der Mammaria-interna-Gefäße.

Das lokale bzw. lokoregionale Rezidiv kann isoliert oder in Kombination mit Fernmetastasen in anderen Organsystemen vorliegen (92, 427, 590).

Die Früherkennung des isolierten lokalen bzw. lokoregionalen Rezidivs hat einen positiven Einfluss auf das Überleben. Damit ist die lokale/ lokoregionale Tumorkontrolle das wichtigste Ziel der Nachsorge.

Dementsprechend werden lokale/lokoregionale Rezidive überwiegend mit kurativer (50-70 %) und lediglich mit ca. 30 % palliativer Zielsetzung therapiert (207).

#### **B 1.2 Häufigkeit und Prognose**

Lokalrezidive nach brusterhaltender Operation und Bestrahlung treten mit einer Häufigkeit von 5-10 % (nach 10 Jahren) auf. Die mediane 5-Jahres-Überlebenszeit beträgt 65 (45-79) % (325).

Rezidive an der Thoraxwand nach Mastektomie werden in 4 (2-20) % und Rezidive in der Axilla in 1 (0,1-8) % beobachtet. Diese Patientinnen weisen ein 5-Jahres-Überleben von 50 (24-78) % bzw. 55 (31-77) % auf (325).

An verschiedenen Stellen gleichzeitig auftretende lokoregionale Rezidive werden mit einer Häufigkeit von 16 (8-19) % beobachtet und sind mit einem 5-Jahres-Überleben von 21 (18-23) % verbunden (389).

Der Verlauf und das biologische Verhalten des In-Brust-Rezidivs nach BET und des Lokalrezidivs nach MRM unterscheiden sich nicht wesentlich (331, 381, 391, 733). Für beide Konstellationen finden sich ohne Unterschiede die gleichen prognostischen Faktoren für den klinischen Verlauf. Beim Auftreten eines lokalen Rezidiv gelten die primären Prognosefaktoren weiter, Unterschiede bestehen nur zwischen „frühen“ (< 2 Jahre) und „späten“ (> 2 Jahre) Lokalrezidiven. Die „frühen“ Rezidive können in einem geringeren Maße geheilt werden und sind auch mit einer höheren Zweit-Rezidiv- und Fernmetastasierungsrate korreliert (216, 342, 367, 529, 702).

**Prognostische Faktoren für das Auftreten** eines lokalen/lokoregionalen Rezidiv nach MRM oder BET:

- Anzahl der befallenen Lymphknoten
- Tumorgröße (maximaler Durchmesser)
- Grading
- Hormonrezeptorstatus
- Resektionsstatus (R0/R1/R2)
- Fokalität (unifokal > multifokal > inflammatorisches LR)

Ein Lokalrezidiv bzw. ein lokoregionales Rezidiv werden lokal therapiert. Bei operablen Fällen ist eine komplette Exzision des Rezidivtumors anzustreben. Eine postoperative Radiotherapie



nach Exstirpation kann die lokale Tumorkontrolle verbessern (641). Wird hiermit eine lokale Tumorkontrolle bewirkt, ist ein Langzeit-Überleben möglich (331). Bei Inoperabilität ist die Radiotherapie das Therapieverfahren der Wahl (641). Aufgrund des hohen Risikos für eine nachfolgende systemische Progression kann neben der lokalen Therapie des Rezidivs (Operation und/oder Radiotherapie) eine systemische Therapie zusätzlich erwogen werden (79, 342). Der Effekt einer systemischen Chemotherapie ist hierbei allerdings bisher noch nicht durch prospektive randomisierte Studien belegt. (342).

**Prognostische Faktoren für den Krankheitsverlauf** nach Auftreten eines lokalen/lokoregionalen Rezidiv nach MRM oder BET:

- Resektionsstatus des Lokalrezidivs (R0, R1, R2)
- Tumorgröße des Lokalrezidivs
- Lokalisation (Narben vs. Narbenfern)
- Fokalität
- Grading
- Hormonrezeptorstatus
- Länge des krankheitsfreien Intervalls
- primärer Lymphknotenstatus

## B 2 Diagnostik

### B 2.1 Diagnostik des lokalen/lokoregionalen Rezidivs

Ist bei Verdacht auf ein Rezidiv in der Mammographie die Differenzierung zwischen narbiger und karzinomatöser Läsion nicht zu treffen, sollte eine kernspintomographische Untersuchung (MRT) der Mamma eingesetzt werden.

Die histologische Sicherung der Läsion soll mittels Stanzbiopsie erfolgen. Ist das Rezidiv histologisch gesichert, sollten eine Mammographie auch der kontralateralen Mamma sowie ein Re-Staging durchgeführt werden. Dieses Re-Staging umfasst mindestens eine Röntgendiagnostik der Lunge, eine Knochenszintigraphie, eine sonographische Leberbeurteilung und kann ergänzt werden durch eine Computertomographie des Hals-Thorax-Bereiches. Die Komplettierung des Re-Staging ist dadurch begründet, dass vor Therapiebeginn beurteilt werden muss, ob ein kurativer oder lediglich ein palliativer Therapieansatz besteht (359, 742).

## B 3 Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs

### B 3.1 Lokales (intramammäres) Rezidiv

Statement 55

Beim invasiven intramammären Rezidiv wird durch die sekundäre Mastektomie die beste lokale Tumorkontrolle erzielt.

**(LOE 3b, Empfehlungsgrad B) (79)**

Statement 56

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.

**(LOE 4, Empfehlungsgrad C) (327, 764)**

Bei organerhaltender Operation muss die Patientin auf ein erhöhtes Risiko für ein erneutes intramammäres Rezidiv hingewiesen werden.

**(GCP)**

Die Therapie von Lokalrezidiven besteht in der operativen Intervention. Die höchste Tumorkontrolle wird hierbei durch die Mastektomie erzielt (381). Wird erneut organerhaltend operiert, besteht ein erhöhtes Risiko für ein erneutes intramammäres Rezidiv (30 % nach 5 Jahren). Ein erneutes brusterhaltendes Vorgehen kann bei günstiger Ausgangsposition: DCIS oder invasives Karzinom mit langem rezidivfreien Intervall oder bei fehlendem Hautbefall bzw. großem Abstand zur primären Tumorlokalisation erfolgen. Falls im Rahmen der Primärtherapie keine Bestrahlung erfolgt ist, sollte eine postoperative Bestrahlung angeschlossen werden. Bei Vorliegen von zusätzlichen ungünstigen Risikofaktoren kann auch nach stattgefundenener adjuvanter Radiotherapie eine erneute kleinvolumige Bestrahlung indiziert sein.

Das Überleben nach einem lokalen oder lokoregionalen Rückfall variiert erheblich. Nachgewiesene unabhängige und signifikante Prognosefaktoren für das Überleben mit oder ohne zusätzliche Therapie sind das krankheitsfreie Intervall und die Tumormasse des Rezidivs (207, 239, 505, 568, 635). Weitere prognostische Faktoren sind Grading, Resektabilität (R0 versus R1 versus R2), Hormonrezeptorstatus und HER-2-neu Onkogenstatus des Rezidivtumors (79, 207, 635).

### B 3.2 Lokalrezidiv nach Mastektomie

#### Statement 57

Ein Thoraxwandrezidiv ist nach Möglichkeit operativ vollständig (R0) zu entfernen.  
**(LOE 2a, Empfehlungsgrad B) (635)**

Die Inzidenz von lokalen/lokoregionalen Rezidiven nach Mastektomie mit oder ohne adjuvanter Chemotherapie beträgt 10-20 %. Unter diesen ist bei etwa einem Drittel der Rückfall lokoregional begrenzt und – in absteigender Häufigkeit – an der Thoraxwand, in der Supraklavikularregion, in der Axilla sowie in 10-30 % multilokal manifestiert (568, 702).

Die komplette Exzision des Tumors ist anzustreben. Kleine Narbenrezidive können durch weite Exzision im Gesunden, größere Thoraxwandrezidive durch Brustwandresektionen behandelt werden.

Bei größeren Brustwandexzisionen können Defektdeckungen mit Hautlappen notwendig werden. Wird eine R0-Resektion erreicht, beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 40-60 %. Falls im Rahmen der Primärtherapie keine Bestrahlung erfolgt ist, sollte eine postoperative Bestrahlung angeschlossen werden. Bei Vorliegen ungünstiger Risikofaktoren kann auch nach Rezidivoperation eine erneute kleinvolumige Bestrahlung indiziert sein (2, 729)

### B 3.3 Lokoregionale Rezidive und isolierte supraklavikuläre Lymphknotenrezidive

#### Statement 58

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.

**(LOE 3b, Bewertungsgrad A) (79)**

Bei isolierten lokoregionalen Rezidiven kommt eine erneute Resektion mit oder ohne Bestrahlung in Betracht. Sind bei lokoregionalen Lymphknotenrezidiven (im Gegensatz zu den Lokalrezidiven) operative Behandlungsmöglichkeiten limitiert bzw. nicht kurativ durchführbar, stellt die lokale Radiotherapie in diesen Fällen die aussichtsreichste lokale Therapiemodalität zur Tumorkontrolle dar, durch die die Chance einer Kuration erhalten werden kann (528).

### B 3.4 Medikamentöse Therapie

#### Statement 59

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.

**(LOE 1b, Empfehlungsgrad B) (327)**

Eine zusätzliche Chemotherapie kann das krankheitsfreie Intervall verlängern; die Verbesserung der Überlebensrate ist aber nicht belegt (242, 652, 727, 738, 778).

Bei hormonsensitiven Rezidiven können eine postoperative endokrine Therapie begonnen werden bzw. eine Umstellung der laufenden endokrinen Therapie erfolgen. Möglicherweise werden hierdurch das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben verbessert. Der Wert einer

adjuvanten Chemotherapie nach Rezidivresektion ist nicht belegt. Bei ausgedehnten Thoraxwandrezidiven kann eine Chemotherapie die lokale Kontrolle verbessern.

### **B 3.5 Strahlentherapie**

#### Statement 60

Eine postoperative Bestrahlung sollte interdisziplinär diskutiert und entschieden werden. Eine postoperative Radiotherapie ist indiziert, wenn keine vorangegangene Radiotherapie erfolgt war oder das Lokalrezidiv nicht radikal operiert wurde (R1-2).

Bei inoperablem Lokalrezidiv kann eine palliative Radiotherapie sinnvoll sein.

**(LOE 4, Empfehlungsgrad C) (2)**

Falls im Rahmen der Primärtherapie keine Bestrahlung erfolgt ist, sollte eine postoperative Bestrahlung angeschlossen werden. Bei Vorliegen von zusätzlichen ungünstigen Risikofaktoren kann auch nach einer zuvor im Rahmen der Primärtherapie durchgeführten adjuvanten Radiotherapie erneut eine kleinvolumige Bestrahlung indiziert sein.

Bei Inoperabilität ist die Radiotherapie das Therapieverfahren der Wahl.

## B 4 Fernmetastasen

### B 4.1 Allgemeine Prinzipien

Liegen Fernmetastasen vor, ist nach heutigem Kenntnisstand eine Langzeitheilung nur in wenigen Ausnahmefällen zu erreichen.

Ein relativ günstiger Krankheitsverlauf kann erwartet werden, wenn Fernmetastasen solitär auftreten und lediglich Knochen und/oder Haut betreffen. Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus, einem günstigen Grading (G1 oder G2), einem negativen HER 2-Onkogenstatus haben eine vergleichsweise günstige Prognose. Ein rezidivfreies Intervall von mehr als 2 Jahren ist ebenfalls mit einer längeren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert.

#### Statement 61

Die Patientin mit nachgewiesenen Fernmetastasen des Mammakarzinoms ist besonders ausführlich über Therapieoptionen aufzuklären und in die Entscheidung mit einzubeziehen. Der Forderung der Patientin nach Informationen über alle relevanten verfügbaren Maßnahmen, inklusive supportiver und komplementärer Behandlungsmöglichkeiten, sollte nachgekommen werden.

**(GCP)**

#### Statement 62

Die Therapiewahl erfolgt krankheitsadaptiert und individualisiert nach den Erwartungen, Wertvorstellungen und Wünschen der Patientin, dem Beschwerdebild, dem Alter und Allgemeinzustand, der Aggressivität der Erkrankung und Lokalisation der Metastasen, der Art der adjuvanten und palliativen Vorbehandlung, dem HER-2-Status, dem Hormonrezeptorstatus und dem Menopausenstatus.

**(GCP)**

#### Statement 63

Folgende prognostische und prädiktive Faktoren können für den Einsatz einer palliativen Therapie definiert werden:

- der Hormonrezeptorstatus für eine Hormontherapie,
- der HER-2-neu Onkogen-Status für eine Therapie mit Trastuzumab,
- eine Knochenmetastasierung für den Einsatz von Bisphosphonaten,
- das vorausgegangene Ansprechen auf eine chemo-endokrine Therapie für weitere systemische und lokale Therapien,
- der Performance-Status für den Effekt einer Chemotherapie.

**(LOE 2, Empfehlungsgrad B)** (22, 130, 360)

Ziel der Behandlung von Fernmetastasen ist die Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität und Symptombefreiheit. Für alle Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom sollte eine systemische Therapie in Betracht gezogen werden (282).

Die Patientin ist über die Therapie aufzuklären und in die Entscheidung mit einzubeziehen. Der Bitte der Patientin nach Informationen über alle relevanten verfügbaren Maßnahmen, inklusive supportiver und komplementärer Maßnahmen, sollte nachgekommen werden.

Die Teilnahme an klinischen Studien sollte angestrebt werden. Die Therapiewahl soll krankheitsadaptiert und individualisiert nach dem Alter der Patientin, ihren Beschwerden, dem Hormonrezeptorstatus, dem Menopausenstatus, dem HER-2-neu Status, dem

Metastasierungsmuster, der Progredienz der Erkrankung und den vorausgegangenen adjuvanten und palliativen Therapien erfolgen. Prädiktive Faktoren sind bei der Therapieauswahl zu berücksichtigen (631).

## **B 4.2 Diagnostik bei Fernmetastasierung**

### **B 4.2.1 Skelettmetastasen**

Mit abnehmender Häufigkeit werden Wirbelkörper, proximaler Femur, Becken, Rippen, Sternum, Schädelkalotte und proximaler Humerus befallen. Als Basisuntersuchung sollte zur Beurteilung der Ausdehnung der Metastasierung eine Skelettszintigraphie erfolgen. Suspekte Herde werden mit weiteren bildgebenden Verfahren (Röntgenuntersuchung, CT, MRT) überprüft, um stabilitätsgefährdete Areale zu erkennen. Mit der MRT gelingt auch der Nachweis einer Tumorausbreitung in den Spinalkanal bzw. in die paravertebralen Weichteile.

### **B 4.2.2 Lebermetastasierung**

Als Basisuntersuchung ist die Leberonographie ausreichend. Bei Problemen in der Differenzialdiagnostik müssen CT oder MRT eingesetzt werden.

### **B 4.2.3 Lungenmetastasen**

Als Basisuntersuchung ist die Röntgen-Thorax-Untersuchung in zwei Ebenen ausreichend. Wird eine operative Therapie der Metastase in Betracht gezogen, muss ein Dünnschicht-Spiral-CT der Lunge präoperativ angefertigt werden.

## **B 4.3 Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms**

### **B 4.3.1 Systemische endokrine Therapie**

Statement 64

Die endokrine Therapie ist die Therapie der Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus. Generell sollte einer Hormontherapie vor Einsatz einer Chemotherapie der Vorzug gegeben werden. **(LOE 2b, Empfehlungsgrad D)** (282, 688, 689)

Endokrine Therapie ist weniger toxisch als eine Chemotherapie und sollte daher grundsätzlich als Erstlinientherapie eingesetzt werden. Insbesondere für diejenigen Patientinnen, die ein langes krankheitsfreies Intervall hatten oder deren Metastasen Knochen oder Weichteile betreffen, profitieren von einer endokrinen Therapie. Bei positivem Rezeptorstatus ist eine Remission bei 60 % der Patientinnen zu erwarten, bei negativem Hormonrezeptorstatus bei weniger als 10 %. Daher sollte bei negativem Hormonrezeptorstatus nur in Ausnahmefällen eine endokrine Therapie indiziert werden. Bei den seltenen Fällen mit unbekanntem Hormonrezeptorstatus kann die Indikation zur endokrinen Therapie allerdings auch in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf gestellt werden.

Spricht eine Patientin auf eine endokrine Therapie an, wird diese bis zur Progression durchgeführt. Bei Progression ist der Einsatz alternativer endokriner Substanzen indiziert und gerechtfertigt. Erst nach Ausschöpfung aller endokrinen Behandlungsmaßnahmen oder bei Nichtansprechen auf die endokrine Therapie wird auf eine zytostatische Therapie umgestellt.

#### Statement 65

Die endokrine Therapie ist nicht indiziert bei:

- der Notwendigkeit der Erreichung einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs,
- negativem Hormonrezeptorstatus,
- Hirnmetastasierung (keine ausreichende/suffiziente Therapie).

**(LOE 2b, Empfehlungsgrad D)** (282, 688, 689)

#### Statement 66

Eine kombinierte Chemo-Endokrine Therapie kann die Remissionsraten erhöhen, führt aber auch zu gesteigerter Toxizität ohne Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens.

**(LOE 1a, Empfehlungsgrad D)** (670)

### B 4.3.2 Endokrine Therapie der postmenopausalen Patientin

#### Statement 67

Erster endokriner Behandlungsschritt ist bei postmenopausalen Patientinnen der Einsatz eines Aromatasehemmers.

**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A)** (228, 282, 341, 514, 515)

#### Statement 68

Ein weiterer Schritt in der endokrinen Behandlungskaskade bei postmenopausalen Patientinnen stellt der Einsatz von Antiöstrogenen, Östrogen-Rezeptor-Antagonisten oder hochdosierten Gestagenen (Megestrolacetat (MA) / Medroxyprogesteronazetat (MPA)) dar.

**(LOE 3b, Empfehlungsgrad C)** (282, 605)

Medikamente der ersten Wahl sind Aromatasehemmer der dritten Generation. Bei erneuter Progression des Tumorgeschehens können Antiöstrogene, Östrogen-Rezeptor-Antagonisten und schließlich hochdosierte Gestagene eingesetzt werden (305, 605).

### B 4.3.3 Endokrine Therapie der prämenopausalen Patientin

#### Statement 69

Bei **prämenopausalen Patientinnen** ist die **Ausschaltung der Ovarialfunktion** (GnRH-Analoga, Ovarektomie, Bestrahlung der Ovarien) **in Kombination mit Tamoxifen** die Therapie der ersten Wahl.

**(LOE 1b, Empfehlungsgrad A)** (407)

#### Statement 70

In der Folge kann in der Prämenopause eine Ovarialsuppression in Kombination mit einem Aromatasehemmer zum Einsatz kommen. Einen weiteren Schritt stellt die Behandlung mit hochdosierten Gestagenen (MA/MPA) dar.

**(LOE 2c, Empfehlungsgrad B)** (700, 752)



Zunächst wird durch Gabe von GnRH-Analoga oder durch eine Ovariectomie (alternativ: Radiomenolyse) die Ovarialfunktion ausgeschaltet. Bei progressivem Tumorgeschehen können zusätzlich Tamoxifen, anschließend Aromatasehemmer der dritten Generation und schließlich Gestagene eingesetzt werden.

#### **B 4.4 Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms**

##### Statement 71

Vor Durchführung einer Chemotherapie müssen der Allgemeinzustand der Patientin erhoben und die Compliance abgeschätzt werden.  
**(GCP)**

##### Statement 72

Während der Therapie muss eine regelmäßige **Toxizitätsbeurteilung** (subjektiv und objektiv) erfolgen.  
Die **Dosierung** soll ebenso wie die angestrebten **Zeitintervalle** gemäß generell akzeptierter Standard- bzw. aktuell publizierter Therapieregime erfolgen.  
Nach Bestimmung eines geeigneten und repräsentativen **Messparameters** (Symptome, Tumormarker, Leitmetastase) vor Therapiebeginn sollte eine Evaluation des Therapieeffektes mindestens alle 3 Monate erfolgen.  
Eine zytostatische Erhaltungstherapie verbessert nicht das Überleben, erhöht aber die Toxizität. Daher wird eine intermittierend, jeweils nur bei Progress durchzuführende zytostatische Therapie empfohlen.  
**(GCP)**

##### Statement 73

Eine sofortige Beendigung der Therapie sollte bei Progress oder nicht tolerabler Toxizität erfolgen **(GCP)**.

##### Statement 74

Eine Polychemotherapie kann gegenüber einer Monochemotherapie zu einem geringen Überlebensvorteil führen, ist jedoch häufig mit einer höheren Rate an Toxizitäten verbunden. Bei geringen Beschwerden und langsamem Tumorwachstum bzw. Ineffektivität einer endokrinen Therapie ist eine zytostatische Monochemotherapie sinnvoll. Bei stärkeren Beschwerden und raschem Wachstum bzw. aggressivem Tumorverhalten, d.h. bei hohem Remissionsdruck, kann eine Polychemotherapie indiziert sein.  
**(LOE 1a, Empfehlungsgrad B) (282)**

##### Statement 75

Als Mittel der ersten Wahl gelten in der Monotherapie derzeit Anthrazykline (auch in liposomaler Form), Anthrachinone, Taxane und Vinorelbin. In der Kombination können diese Zytostatika untereinander bzw. mit weiteren Substanzen kombiniert werden. Die höchsten Remissionsraten werden mit einem Taxan in Kombinationen mit einem Anthrazyklin oder Antimetaboliten erreicht.  
**(LOE 1b, Empfehlungsgrad B) (282)**

#### Statement 76

Nach Versagen von Anthrazyklinen und Taxanen können mit weiteren Chemotherapieregimen ein Ansprechen und eine Linderung von Beschwerden erreicht werden.  
**(LOE 2b, Empfehlungsgrad B) (238, 749)**

Aufgrund der Heterogenität der Metastasen und der individuellen Krankheitsverläufe kann keine einheitliche Therapiestrategie vorgegeben werden. Dies gilt insbesondere für die zytostatische Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms.

Die Monotherapie weist zwar niedrigere Remissionsraten als Polychemotherapien auf; die Überlebenszeit wird hiervon jedoch nicht signifikant beeinflusst. Monotherapien sind besser verträglich, so dass – wann immer möglich – eine Monotherapie durchgeführt werden sollte. Lediglich bei starken Beschwerden, raschem Tumorwachstum und aggressivem Tumorverhalten ist eine Polychemotherapie indiziert.

Hat die Patientin in der adjuvanten Therapie noch keine Anthrazykline erhalten, so sollten diese primär eingesetzt werden, da hierunter die höchsten Ansprechraten zu erwarten sind.

Vor Durchführung sowie während einer Chemotherapie muss der Allgemeinzustand der Patientin untersucht und beurteilt werden. Während der Therapie wird regelmäßig der Grad der Toxizität bestimmt. Eine Evaluation des Therapieeffektes sollte mindestens alle 3 Monate erfolgen. Bei Progress oder ausgeprägter Toxizität sollte die Therapie beendet werden. Der therapeutische Index (individueller Patientenvorteil versus therapiebedingte Nebenwirkungen) sollte in der Gesamtbeurteilung der Therapie positiv ausfallen.

Die Dosierung sowie die angestrebten Zeitintervalle der Therapie sollten allgemeinen Richtlinien der Therapie, d.h. anerkannten publizierten Protokollen angepasst sein. Dosisintensivierte und Hochdosis-Therapien sollten nur im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden.

#### Statement 77

Dosisintensivierte und Hochdosis-Therapien zeigen bisher keine Verbesserung des Überlebens und sollten weiteren Studien vorbehalten sein.  
**(LOE 1b, Empfehlungsgrad B) (684)**

## B 4.5 Trastuzumab (Herceptin®)

### Statement 78

Die Bestimmung des HER-2-neu Status ist im Vorfeld einer potentiellen Therapie mit Trastuzumab indiziert. Auf die Bestimmungen am Primärtumor sollte zurückgegriffen werden. **(LOE 1c, Empfehlungsgrad A)** (631)

### Statement 79

Eine Indikationsstellung für Trastuzumab ergibt sich bei HER-2-neu positiver Erkrankung in Kombination mit einer Chemotherapie (keine Anthrazykline) oder als Monotherapie nach Vorbehandlung mit Taxanen und Anthrazyklinen. **(LOE 1b, Empfehlungsgrad B)** (102, 647, 669)

Bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die HER-2-neu überexprimieren, verlängert Trastuzumab sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit einer Chemotherapie die Überlebenszeit.

Trastuzumab kann bei Patientinnen, bei denen HER-2-neu überexprimiert ist, eingesetzt werden. Die Therapie ist als Monotherapie (nach Vorbehandlung mit Anthrazyklinen und Taxanen) wie auch in Kombination mit Paclitaxel (first-line-Therapie) möglich. Kombinationen mit Anthrazyklinen und anderen potentiell kardiotoxischen Substanzen sollten vermieden werden, da hierzu noch nicht ausreichende Erfahrungen vorliegen. Kardiale Nebenwirkungen treten insbesondere in Kombination mit einer Adriamycin-haltigen Chemotherapie auf und werden bei 14 % der behandelten Patientinnen beobachtet. (669).

Die Bestimmung des HER-2/neu-Onkogenstatus kann am Primärtumor durchgeführt werden.

Bei der Bestimmung des HER-2/neu-Onkogenstatus als Voraussetzung für die Trastuzumab (Herceptin®)-Therapie sollte nach aktuellem Stand wie folgt vorgegangen werden:

- Standardisierte immunhistologische Bestimmung der HER-2/neu-Überexpression (z. B. Hercep-Test® (DAKO) einschließlich der Auswertungskriterien exakt nach Angaben des Herstellers).
- Bei negativem (0/1+) oder stark positivem (3+) Reaktionsausfall Durchführung einer Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) zum Nachweis einer Genamplifikation nicht notwendig.
- Bei schwach positivem Reaktionsausfall (2+) ggf. zusätzliche Durchführung einer FISH zur Frage einer Genamplifikation in Labors mit entsprechender Expertise; zur Sicherstellung der Validität der Testmethoden Verwendung standardisierter Sondenkits (Inform®, Ventana; PathVysion®, Vysis).

### Statement 80

Eine Überwachung der Herzfunktion ist vor Beginn und während einer Therapie mit potentiell kardiotoxischen Substanzen unerlässlich. **(GCP)**

## B 4.6 Spezielle Behandlung von Skelettmetastasen

### B 4.6.1 Indikationen zur Strahlentherapie

#### Statement 81

Die Strahlentherapie ist bei symptomatischen oder frakturgefährdeten Knochenmetastasen die lokale Therapie der Wahl. Indikationen zur Strahlentherapie sind:

- lokale Schmerzsymptomatik
- Stabilitätsgefährdung (ggf. in Kombination mit operativer Stabilisierung)
- Mobilitäts- und Funktionseinschränkungen, insbesondere neurologische Symptome (Notfall: Rückenmarkskompression)
- Pathologische Frakturen (sofern nicht operativ versorgbar)
- Postoperativ nach chirurgischer Behandlung von Knochenmetastasen, sofern lediglich nicht-resezierende Verfahren angewendet wurden.

**(LOE 1a, Empfehlungsgrad B)** (364, 610, 685)

Die Strahlentherapie ist eine sehr effektive Therapie zur Schmerzkontrolle, zur Mobilitäts- und Funktionsverbesserung, zur lokalen Stabilisierung bzw. Minderung der Frakturgefahr bei Knochenmetastasen. Eine einmalige Bestrahlung mit 8 Gy oder eine Kurzzeitbestrahlung, z.B. mit Applikation von 5x4 Gy, führen in den meisten Fällen zur Schmerzlinderung. Bei pathologischen Frakturen und nach chirurgischer Behandlung von Knochenmetastasen kann ebenfalls eine Strahlentherapie erforderlich sein. Als Standardregime werden 30 Gy in 10 Fraktionen in Einzeldosen von 3 Gy bei 5 Bestrahlungsfractionen pro Woche eingestrahlt. Bei Solitärmetastasen können auch höhere Dosen zur langfristigen Stabilisierung eingesetzt werden. Nach 2-3 Monaten ist bei etwa 2/3 der osteolytischen Metastasen mit einer Rekalzifizierung zu rechnen.

### B 4.6.2 Operative Therapie

#### Statement 82

Die operative Therapie von Skelettmetastasen erfolgt zur Schmerzbehandlung und zur Wiederherstellung oder Erhalt von Funktion und Stabilität im Sinne der Lebensqualität. Die Entscheidung zur Operation ist in Abhängigkeit von der Dringlichkeit und vom Therapieziel ggfs. interdisziplinär durch Operateur (Chirurg, Orthopäde, Neurochirurg), Radioonkologen, betreuenden onkologisch versierten Facharzt und Schmerztherapeuten festzulegen.

**(LOE 1c, Empfehlungsgrad B)** (13, 776)

#### Statement 83

Indikationen zur operativen Therapie sind:

- Pathologische Frakturen (vor allem im Bereich der unteren Extremitäten und des Acetabulums)
- Instabile pathologische Wirbelkörperfrakturen
- Progrediente spinale oder radikuläre Kompressionen (strahlentherapeutische Option beachten)
- Drohende Frakturen der unteren Extremitäten.

**(LOE 1c, Empfehlungsgrad B)** (13, 91, 149, 284, 396, 413, 490, 758, 776)

Die operative Therapie von Knochenmetastasen dient der Wiederherstellung oder dem Erhalt von Funktion und Stabilität. Sie sollte bei pathologischen Frakturen im Bereich der unteren Extremitäten und des Acetabulums, bei instabilen pathologischen Wirbelkörperfrakturen, bei

drohenden Frakturen der unteren Extremitäten sowie einer progredienten spinalen oder radikulären Kompression durchgeführt werden. Das Operationsprinzip besteht in der Metastasenresektion mit osteosynthetischer Stabilisierung. Bei gelenknaher Lokalisation kann ein kompletter Gelenkersatz erfolgen.

### **B 4.6.3 Bisphosphonate**

#### Statement 84

Indikationen zur Bisphosphonattherapie sind: Hyperkalzämie, metastasenbedingter Knochenschmerz, osteolytische Metastasen und die tumorthérapie-induzierte manifeste Osteoporose.

**(LOE 1b, Empfehlungsgrad A)** (159, 363, 543, 612, 705)

Bei einer Hyperkalzämie infolge einer ossären Metastasierung sind Bisphosphonate die Therapie der ersten Wahl. Die Therapie mit Bisphosphonaten sollte nach Überwinden der hyperkalzämischen Krise fortgeführt werden.

Bisphosphonate sind zusätzlich zur endokrinen- oder Chemotherapie als systemische Therapie bei ossären Metastasen indiziert, insbesondere bei einer osteolytischen Metastasierung. Dadurch können das Auftreten neuer ossärer Läsionen und die Progression vorhandener Metastasen verzögert werden. Auch metastasenbedingte Knochenschmerzen lassen sich durch Bisphosphonate lindern. Die Indikation zu lokalen Therapiemaßnahmen bleibt unberührt.

Bisphosphonate können auch bei einer tumorthérapie-induzierten Osteoporose angewendet werden.

### **B 4.6.4 Spezielle Behandlung von Hirnmetastasen**

#### Statement 85

Eine isolierte Hirnmetastase kann, insbesondere bei kontrollierter extrazerebraler Erkrankung, durch Operation oder stereotaktische Einzeitbestrahlung bzw. fraktionierte Bestrahlung (SFRT) behandelt werden.

**(LOE 2a, Empfehlungsgrad C)** (12, 24, 423).

#### Statement 86

Bei multiplen Hirnmetastasen ist die perkutane Bestrahlungsbehandlung des gesamten Hirnschädels (Ganzhirn-Bestrahlung), unterstützt durch Steroidmedikation bei Vorliegen eines perifokalen Ödems, indiziert, um bestehende neurologische Symptome zu kontrollieren. Wesentliche (passager vollständige) Besserungen von Symptomen werden bei Kopfschmerzen in 50-70 %, bei Paresen in 30-40 % und bei zerebralen Dysfunktionen in 40-50 % erreicht.

**(LOE 2a Empfehlungsgrad A)** (423)

Eine isolierte Hirnmetastase soll, insbesondere bei kontrollierter extrazerebraler Erkrankung, durch Operation oder stereotaktische Einzeitbestrahlung („Radiochirurgie“ (RC) bzw. fraktionierte Bestrahlung (SFRT)) behandelt werden. Operation und Radiochirurgie sind hinsichtlich lokaler Effektivität gleichwertige Verfahren. Die RC bietet gegenüber der operativen Therapie den Vorteil, dass sie auch bei inoperabler Metastasenlokalisation und mit geringerem Komplikationsrisiko einzusetzen ist. Beide Verfahren verbessern die lokale Kontrolle gegenüber konventionellen Bestrahlungstechniken. Eine perkutane Bestrahlung des gesamten Hirnschädels verbessert zusätzlich die Ergebnisse der lokal ausgerichteten Therapiemaßnahmen (423).

Bei multiplen Hirnmetastasen ist eine Ganzhirnbestrahlung gegebenenfalls mit begleitender Kortikoidtherapie indiziert, um voranschreitende neurologische Symptome zu kontrollieren. Wesentliche (passager vollständige) Besserungen von Symptomen werden bei Kopfschmerzen in 50-70 %, bei Paresen in 30-40 % und bei zerebralen Dysfunktionen in 40-50 % erreicht. (429). Bei neuerlicher Progression kann in Einzelfällen eine stereotaktische Bestrahlung indiziert sein. Bei Befall der Meningen kann eine intrathekale Chemotherapie indiziert sein.

## **B 4.7 Spezielle Behandlungen viszeraler Fernmetastasen**

### Statement 87

Bei Vorliegen viszeraler Metastasen (Leber/Lunge/andere) kann in Einzelfällen eine lokale Therapie indiziert sein, Voraussetzungen dafür sind

- keine disseminierten Metastasen,
- kein Lokalrezidiv oder Zweitkarzinom,
- Metastasen in einem Lappen, bei Befall beider Lappen keine Operationsindikation,
- Auftreten der Metastase nicht vor einem Jahr nach Primärbehandlung.

**(LOE 3b, Empfehlungsgrad C) (51, 751)**

### **B 4.7.1 Lebermetastasen**

Wenn Lebermetastasen lokalisiert in einem Lappen auftreten, kann hier eine Metastasenresektion erfolgen. Alternativ kann auch eine Radiofrequenzablation erwogen werden. Nach der operativen Therapie muss eine systemische Therapie angeschlossen werden. Voraussetzung für die lokale Lebermetastasentherapie ist der Ausschluss von extrahepatischen Metastasen sowie von einem Lokal-/lokoregionalem Rezidiv und Zweitkarzinomen. Die Metastase sollte frühestens ein Jahr nach Primärbehandlung aufgetreten sein.

### **B 4.7.2 Lungenmetastasen**

Eine Metastasenresektion ist nur angezeigt bei Vorliegen einer solitären Lungenmetastase oder bei Befall von nur einem Lappen nach Ausschluss extrapulmonaler Metastasen. Postoperativ wird eine systemische Therapie angeschlossen. Für die kurative Resektion von Lungenmetastasen wird eine 5-Jahres-Überlebensrate von bis zu 35 % angegeben.

### **B 4.7.3 Maligner Pleuraerguss**

#### Statement 88

Bei Auftreten einer Pleurakarzinose mit symptomatischer Ergussbildung kann eine Pleurodese indiziert sein.

**(LOE 2b, Empfehlungsgrad C) (122)**

Wenn maligne Pleuraergüsse symptomatisch relevant sind und sonstige Manifestationen nicht im Vordergrund stehen, ist eine Pleurodese indiziert (Bleomycin oder Talkum). Die Therapie des Pleuraergusses mit Mitoxantron ist nicht eindeutig belegt.

### **B 4.7.4 Haut- und Weichteilmetastasen**

Umschriebene Hautmetastasen und Metastasen des Weichteilgewebes können im Gesunden exzidiert oder lokal perkutan bestrahlt werden. Bei wenig ausgebreiteten Befunden kann ein topisch wirksames Zytostatikum, z.B. Miltefosin, appliziert werden.



## **C Allgemeine Leitlinien und Therapiebegleitung**

### **C 1 Generelle therapeutische Strategie**

#### **C 1.1 Brustzentren**

Die Versorgung von Patientinnen mit Mammakarzinom kann aufgrund der Vielfältigkeit und Komplexität dieser Erkrankung nicht von einzelnen Disziplinen allein, sondern nur in interdisziplinärer Kooperation erfolgreich durchgeführt werden.

Der Aufbau und die Etablierung von Brustzentren, die qualitätskontrolliert arbeiten, sind deshalb unabdingbar.

Ein Brustzentrum soll Kompetenzzentrum für alle Erkrankungen der Brust, insbesondere das Mammakarzinom, sein. Hohe Qualität und ausreichende Vielzahl an Versorgungseinrichtungen mit entsprechenden diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten können am besten innerhalb eines Brustzentrums vorgehalten werden. Brustkrebspatientinnen, die innerhalb eines Brustzentrums behandelt werden, werden mit besseren Ergebnissen behandelt als Patientinnen außerhalb von Brustzentren (598, 599).

Voraussetzung für eine qualitätsgesicherte Tumordiagnostik, -therapie und -rehabilitation ist eine lückenlose Basis- und Verlaufsdokumentation. Zur Qualitätskontrolle einer Institution sollen die primären Therapiemaßnahmen, die Behandlungsergebnisse, Zweitkarzinome und die Mortalität über einen postoperativen Zeitraum von mindestens 10 Jahren erfasst werden.

#### **C 1.2 Klinische Studien**

Statement 89

Jede Patientin sollte, wenn irgendmöglich, im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.  
(GCP) (30, 541)

#### **C 1.3 Behandlung älterer Frauen**

Ältere Frauen sollten prinzipiell gleichartig wie jüngere Frauen behandelt werden. Welche prätherapeutischen zusätzlichen Merkmale bei älteren Frauen erhoben werden müssen, um ihre Therapiefähigkeit zu evaluieren, ist Gegenstand aktueller Studien.

## **C 2 Patientenaufklärung**

Durch die Weiterentwicklung der Kommunikationstechnologien, der Medien und die zunehmende Nutzung neuer Informationstechnologien wie bspw. das Internet kommt der Informationsvermittlung und Aufklärung der Patientin heute eine wichtige Rolle zu, deren Bedeutung für die Arzt-Patienten Beziehung durch zahlreiche Studien belegt ist (463, 693)

Die Aufklärung der Patientin sollte umfassend und vollständig sein. Hierbei ist den Bedürfnissen der Patientin Rechnung zu tragen. Die Aufklärung umfasst Informationen über die Krankheit, verfügbare Therapieoptionen und Alternativen sowie Einschätzungen über die Prognose.

### **C 2.1 Diagnosemitteilung**

Sobald die Diagnose Mammakarzinom gesichert ist, soll die Patientin durch ihren behandelnden Arzt oder durch einen mit ihrer Behandlung vertrauten Arzt aufgeklärt werden. Es liegt im Ermessen der Patientin, ob der Partner oder Angehörige oder auch ein Patientenvertreter in das Gespräch bzw. die Gespräche einbezogen werden soll. Das Gespräch sollte in für die Patientin verständlicher und ihrem Informationsstand angemessenen Form stattfinden. Der Arzt muss seine Patientin wahrheitsgemäß informieren, ohne Inhalte zu verharmlosen; trotzdem soll der Hoffnung nicht der Weg versperrt werden. Der aufklärende Arzt hat darauf zu achten, dass seine Aufklärung dem Verlauf der Therapie entsprechend erfolgt

#### Statement 90

Die Art der Vermittlung von Informationen und der Aufklärung der Patientin soll nach folgenden Grundprinzipien einer patientenzentrierten Kommunikation erfolgen:

- Ausdruck von Empathie und aktives Zuhören
- Schwierige Themen direkt und einfühlsam ansprechen
- Wenn möglich Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, gegebenenfalls Erklärung von Fachbegriffen
- Strategien, um das Verständnis zu verbessern (Wiederholung, Zusammenfassung wichtiger Informationen, Nutzung von Graphiken u.ä.)
- Ermutigung, Fragen zu stellen
- Erlaubnis und Ermutigung, Gefühle auszudrücken
- Weiterführende Hilfe anbieten (s. u. Psychoonkologie)

**(GCP)**

### **C 2.2 Aufklärung über die Behandlung**

Der aufklärende Arzt sollte Nutzen und Risiken der geplanten bzw. vorgeschlagenen Behandlung erläutern, die Vorteile dieser Behandlung gegenüber anderen Wegen darstellen, Nebenwirkungen und mögliche Spätfolgen und deren Behandlungsmöglichkeiten erklären sowie deren Auswirkungen auf die Lebensführung der Patientin und ihre Lebensqualität erörtern.

Einige Informationen sollten immer Gegenstand der Erläuterung durch den Arzt sein: Bei geplanter operativer(n) Therapie(n) sind Möglichkeiten der brusterhaltenden Operation sowie unterschiedliche Varianten einer Rekonstruktion bei ablativer Therapie zu besprechen/anzusprechen. Sind eine systemische Therapie (endokrine Therapie, Chemotherapie, Antikörpertherapie) oder eine Bestrahlungsbehandlung vorgesehen, werden deren Prinzipien und

die angestrebten Behandlungsziele erläutert sowie die Möglichkeit der Teilnahme an klinischen Studien dargestellt. Weiterhin wird über die Dauer und die Durchführung der Therapie samt Nebenwirkungen und möglicher Spätfolgen und deren Behandlungsmöglichkeiten informiert.

Die Patientin muss über die Möglichkeiten der prothetischen Versorgung, über Maßnahmen zur Vermeidung eines Lymphödems, über Sinnhaftigkeit und Notwendigkeit einer onkologischen Nachsorge, über Rehabilitation (siehe unten) und psychoonkologische Unterstützung (siehe unten) informiert werden. Weitere Aspekte des Aufklärungsgesprächs umfassen die sozialrechtliche Beratung (z.B. Antrag auf Schwerbehindertenausweis, Information über Leistungen der Pflegekasse), Hinweise auf die Möglichkeit zur Beantragung einer Haushaltshilfe oder auf Unterstützung aus dem Härtefonds der DKH. Schließlich sollte sich die Aufklärung auch auf die Bedeutung der Ernährung, Krankengymnastik und Sport in der Krebsnachsorge erstrecken.

#### Statement 91

Als Inhalte eines Therapieaufklärungsgesprächs sollten in jedem Fall folgende Punkte angesprochen werden:

- operative Therapie: Möglichkeiten der brusterhaltenden Operation, Möglichkeiten der Rekonstruktion bei ablativer Operation;
- systemische Therapie: Prinzipien einer adjuvanten bzw. palliativen Therapie (endokrin, Chemotherapie, Antikörpertherapie),
- Strahlentherapie: Indikationsstellung und mögliche radiogene Akut- und Spätfolgen,
- Teilnahme an klinischen Studien, Dauer und Durchführung der Therapie; angestrebte Behandlungsziele, auftretende Nebenwirkungen und deren Behandlung
- sonstige: Möglichkeiten der prothetischen Versorgung, Maßnahmen zur Vermeidung eines Lymphödems, Möglichkeiten der Prophylaxe und Therapie therapiebedingter Nebenwirkungen (z.B. Antiemese bei der Chemotherapie), Notwendigkeit der Nachsorge, Möglichkeiten der Rehabilitation, psychoonkologische Unterstützung sowie Selbsthilfegruppen.

**(GCP)**

Bei der Aufklärung prämenopausaler Frauen müssen der Einfluss der Therapie auf die Fertilität sowie Fragen der Antikonzeption Bestandteil der Aufklärung sein. Fragen der Behandlung einer therapiebedingten Ovarialinsuffizienz und ihrer Symptome sollten besprochen werden.

Der Patientin muss zu jedem Zeitpunkt ausreichend Zeit für Entscheidungsprozesse eingeräumt werden. Sie kann eine Therapie ablehnen oder eine bereits erteilte Einwilligung in die Teilnahme an einem Heilversuch oder einer klinischen Studie zurücknehmen. Sie hat jederzeit das Recht auf Einsichtnahme in die klinische Dokumentation. Der Wunsch der Patientin nach einer weiteren Beratung oder Zweitmeinung ist zu respektieren.

Der Wunsch nach Information und die Einbeziehung in medizinische Entscheidungen sind bei betroffenen Patientinnen sehr unterschiedlich und können sich über die Zeit verändern (105, 181, 438). Daher sind die Informationsvermittlung sowie die Einbeziehung in medizinische Entscheidungen während der gesamten Behandlungskette am Bedürfnis der Patientin und an den Erfordernissen der Therapie auszurichten.

### **C 3 Rehabilitation**

Operative Therapie, Strahlentherapie, Chemo- und Hormontherapie einer Patientin mit Mamma-  
karzinom können zu Folgestörungen unterschiedlichen Schweregrades führen, welche gezielte  
rehabilitative Maßnahmen im somatischen und psychosozialen Bereich erfordern.

Im somatischen Bereich sollten Beschwerde- und Schmerzfreiheit sowie subjektives  
Wohlbefinden erreicht werden. Insbesondere sollten Frauen mit Lymphödemen im Arm und im  
Bereich der Thoraxwand oder mit neurologischen Störungen und Schulter-Arm-Syndrom über  
die Möglichkeit einer spezifischen physiotherapeutischen Behandlung zur Reduktion dieser  
Therapiefolgen aufgeklärt werden.

Im psychischen Bereich gilt es, die Krankheit zu bewältigen und wieder Selbstsicherheit und  
Selbstwertgefühl zu erlangen. Insbesondere Patientinnen mit chronischem Erschöpfungs- und  
Müdigkeitssyndrom (Fatigue) sollen über Trainingsstrategien und sonstige Hilfen als Teil einer  
rehabilitativen Versorgung informiert werden.

Im sozialen Bereich sind Ziele der Rehabilitation die Erhaltung oder Herstellung einer  
selbstbestimmten würdigen Lebensführung im gegebenen Beziehungssystem von Familie, Beruf  
und Umfeld.

Die Auswahl einer stationären Rehabilitationsklinik muss dem Krankheitsbild und den  
Bedürfnissen der Patientin entsprechen. Rehabilitationsmaßnahmen können aber auch in  
ambulanter Form wohnortnah in geeigneten Einrichtungen durchgeführt werden. Ob eine  
ambulante oder stationäre Rehabilitation den Bedürfnissen der Patientin mehr entsprechen, sollte  
gemeinsam mit der Patientin geklärt werden. Hierfür muss die Patientin über die verschiedenen  
Möglichkeiten der Rehabilitation frühzeitig informiert werden.

Die Einbeziehung der Rehabilitationsmaßnahme in die Dokumentation des Gesamtverlaufes zum  
Abbau der Schnittstellenproblematik ist erforderlich.

## **C 4 Psychosoziale Maßnahmen**

### **C 4.1 Grundprinzipien der psychoonkologischen Versorgung**

Nach heutigem Verständnis ist die Psychoonkologie eine eigene Fachdisziplin, deren Aufgabe es ist, die verschiedenen psychosozialen Aspekte in Entstehung, Behandlung und Verlauf einer Krebserkrankung im Kinder-, Jugend- oder Erwachsenenalter wissenschaftlich zu erforschen und die entsprechenden Erkenntnisse in die Versorgung und Behandlung der Patienten umzusetzen (356, 649, 762). Über entsprechende Fachgesellschaften werden in Deutschland Fort- und Weiterbildungscurricula angeboten, um die fachliche Qualifikation sicherzustellen. Adressaten dieser Weiterbildungsprogramme sind Ärzte, Psychologen und Sozialpädagogen, die im folgenden psychoonkologische Fachkraft genannt werden. Vor diesem Hintergrund ist die Psychoonkologie ein integraler Bestandteil der onkologischen Diagnostik, Behandlung und Nachsorge von Patientinnen mit Mammakarzinom. Die psychoonkologische Versorgung von Mammakarzinom-Patientinnen sollte interdisziplinär zwischen allen an der Behandlung beteiligten Berufsgruppen realisiert werden. Dies impliziert, dass eine psychoonkologische Fachkraft in das Behandlungsteam integriert ist und in regelmäßigem Austausch mit den medizinisch Behandelnden steht. Dieser Austausch sollte in Form von Fallbesprechungen oder Stationskonferenzen geregelt und strukturiert werden (412, 530, 531).

#### Statement 92

Psychoonkologische Behandlungsmaßnahmen sollten in ein Gesamtkonzept der onkologischen Therapie integriert werden. Hierzu ist eine Fachkraft erforderlich.  
**(GCP)**

### **C 4.2 Psychoonkologische Versorgungskonzepte und Interventionen**

Psychoonkologische Versorgung von Patientinnen mit Mammakarzinom beinhaltet eine patientengerechte Information und Beratung (100, 103, 275, 340, 383, 438, 492), eine qualifizierte psychologische Diagnostik und Bedarfsfeststellung (330, 380, 577) sowie eine gezielte psychoonkologische Behandlung zur Unterstützung bei der Bewältigung der Erkrankungs- und Behandlungsfolgen (188, 483). Die Angehörigen sind in die psychoonkologische Betreuung mit einzubeziehen (131, 523).

#### Statement 93

Alle Patientinnen sollten von ärztlicher Seite frühzeitig über Möglichkeiten psychoonkologischer Hilfestellungen informiert werden.  
**(GCP)** (463, 693)

Die Mannigfaltigkeit und Komplexität möglicher psychischer Beeinträchtigungen bei einer Brustkrebserkrankung in unterschiedlichen Krankheits- und Behandlungsphasen erfordern, dass der psychosoziale Behandlungsbedarf individuell festgestellt und falls notwendig ein/e Psychoonkologen/in (psychoonkologisch geschulte Psychologen, Ärzte oder andere entsprechend qualifizierte Berufsgruppen) einbezogen wird.

Zielbereiche psychoonkologischer Interventionen beim Mammakarzinom sind:

- Angst, Depression, Belastungserleben (188, 651)
- Krankheitsverarbeitung, Krankheitseinstellungen (188, 651)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität und funktioneller Status
- Körperbild (101, 467, 639)
- Selbstkonzept
- Soziale Beziehungen, Kommunikation (405, 578, 767)
- Sexualität (101, 103, 467, 639)
- Fatigue (320, 410, 717)
- Schmerzen (243, 461, 681)
- Behandlungcompliance

#### Statement 94

Psychoonkologische Interventionen sind am individuellen Bedarf der Patientinnen auszurichten und sollten frühestmöglich angeboten werden. Die differentielle Indikationsstellung sowie die Durchführung der Behandlung erfolgen durch eine geschulte psychoonkologische Fachkraft. Zur Bedarfsfeststellung sind neben dem klinischen Urteilsbild geeignete Screening-Verfahren anzuwenden.

**(GCP)**

Psychologische Interventionen bei Mammakarzinom-Patientinnen umfassen mit unterschiedlicher Schwerpunktsetzung im Akutkrankenhaus, in der Rehabilitationsklinik und im weiteren Verlauf der Nachsorge oder palliativen Versorgung folgende Maßnahmen:

- Supportive Einzelgespräche (188, 277, 492, 504)
- Krisenintervention (103)
- Patientenschulung, psychoedukative Gruppenintervention (188, 277, 346, 406, 682)
- Symptomorientierte Verfahren (Entspannung, Imagination, Bewegung) (65, 137, 224)
- Kreative Verfahren (Musik- und Kunsttherapie) (781)
- Paar- und Familiengespräche (101, 188, 492)
- Sterbebegleitung (395)
- Anbahnung und Vermittlung der Nachsorge (521)
- Sozialrechtliche Beratung
- Sterbebegleitung

#### Statement 95

Zur Gewährleistung einer Kontinuität der psychoonkologischen Betreuung nach der stationären Behandlung soll die Patientin über weiterführende ambulante und nachsorgende Angebote informiert werden (Krebsberatungsstellen, ambulante Psychotherapeuten, Sozialhilfegesetz etc.)

**(GCP)**

Es ist Standard geworden, Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität in klinischen onkologischen Studien einzusetzen (151, 414). Anhand dieser Fragebögen können die Befindlichkeit der Patienten in somatischen (Intensität und Häufigkeit körperlicher Symptome, funktionelle Einschränkungen), psychischen (Angst, Depression, kognitive Einschränkungen) und sozialen (Familienleben, Arbeit, Sexualität) Bereichen evaluiert werden. Sie sind in aufwendigen Studien hinsichtlich ihrer Messgüte (Reliabilität, Validität und Sensitivität)

überprüft worden (1, 128). Erste Erfahrungen zum Einsatz in der Routine der praktischen Patientenversorgung liegen vor. (736).

#### Statement 96

Die Lebensqualität der Patientin sollte während Diagnostik, Therapie und Nachsorge (regelmäßig) beurteilt werden, insbesondere auch um einen möglichen psychoonkologischen Betreuungsbedarf zu ermitteln. Hilfreich hierbei sind standardisierte Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität, die von der Patientin unbeeinflusst ausgefüllt werden sollten.  
**(GCP)**

Während des Krankheitsverlaufs muss neben den „klassischen Parametern“ auch die Lebensqualität für die Beurteilung und Planung von Diagnostik und Therapiemaßnahmen berücksichtigt werden. Für die Erfassung der Lebensqualität sollten neben dem ärztlichen Gespräch strukturierte, aber auch praktikable und in der Routine einsetzbare Instrumente entwickelt werden, bzw. sofern vorhanden auch eingesetzt werden. Diese Instrumente sollten es dem Behandelnden ermöglichen, die Lebensqualität bzw. einzelne Aspekte so beurteilen zu können, dass sie in die aktuelle Beratung einbezogen werden können.

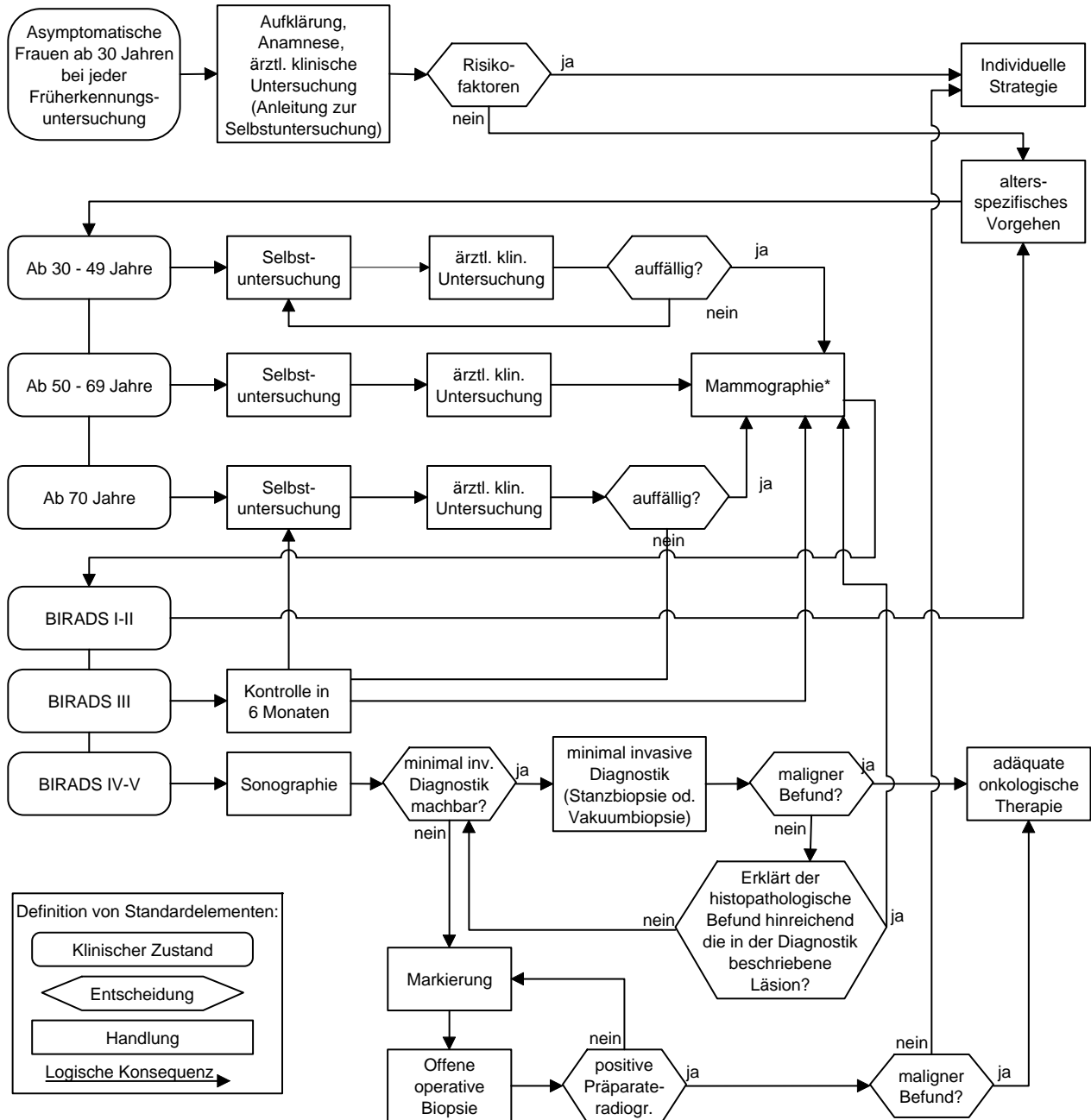


## Anhang

### Anhang 1: Klinischer Algorithmus der Diagnosekette Brustkrebs-Früherkennung

(zu A1, Seite 7)

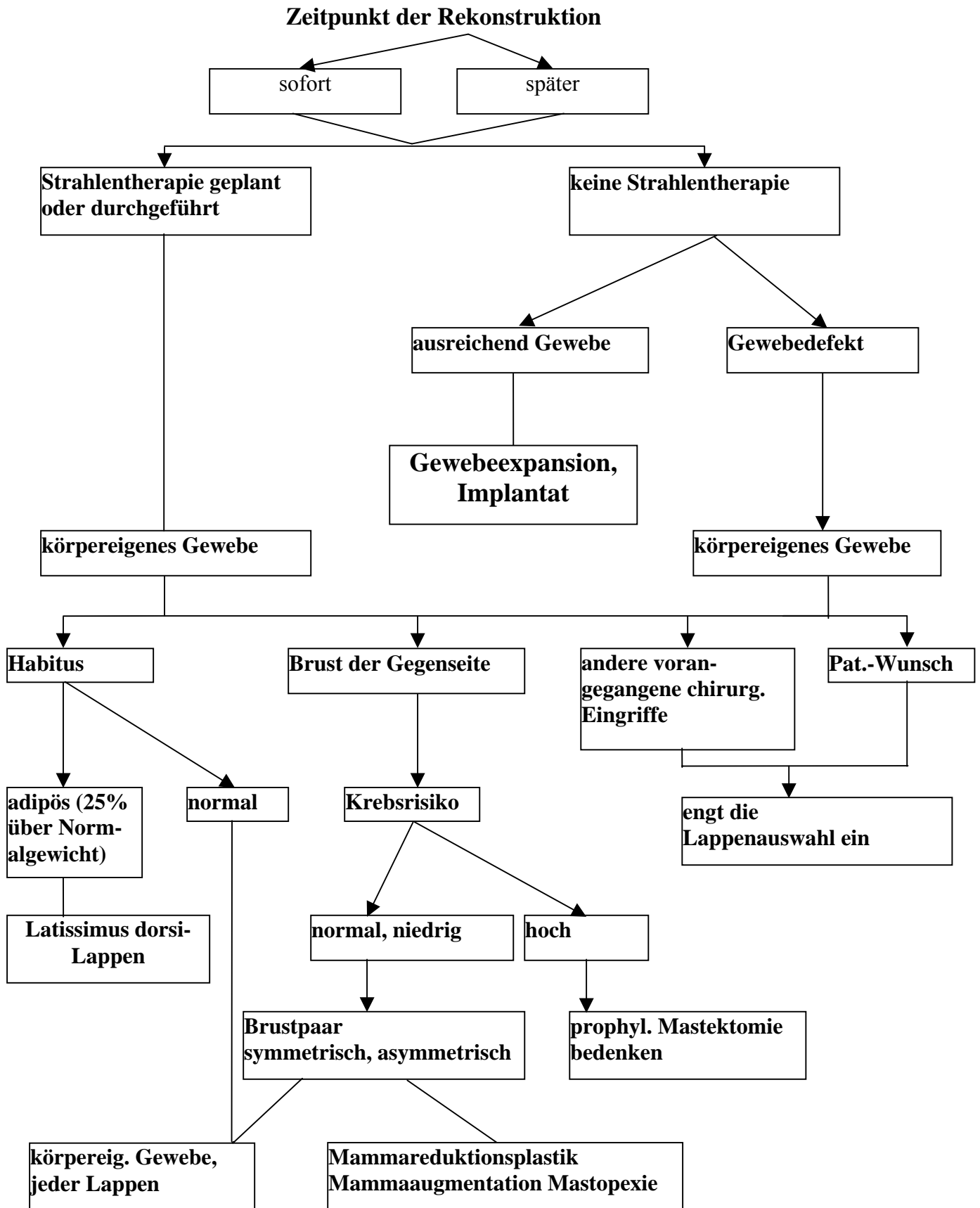
Siehe auch Manual der „Konzertierten Aktion zur Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“; als PDF-Datei unter <http://www.senologie.org/literatur/home.htm> erhältlich.



\* bei asymptomatischen Frauen Durchführung nur innerhalb eines Programms nach den Krebsfrüherkennungsrichtlinien

Modifikation von Abb. 1 der S3-Leitlinie "Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland" (Stand 2003)

**Anhang 2: Brustrekonstruktion: Möglichkeiten/Indikationen**  
 (zu A 4.4, Seite 13)



---

## Anhang 3: Pathomorphologische Untersuchung

(zu A 5, Seite 16)

Es sei darauf hingewiesen, dass die hier eingefügte „Anleitung Mammaphathologie“ aus dem Anhang der Stufe-3-Leitlinie zur Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland noch nicht die aktuelle WHO-Klassifikation (2003) berücksichtigt, weil diese zum Zeitpunkt des Erscheinens der S-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung noch nicht vorlag.

Es ist vorgesehen, die hier vorläufig eingefügte „Anleitung Mammaphathologie“ durch die „Anwendungsleitlinie zur pathomorphologischen Diagnostik des Mammakarzinoms“ des Berufsverbandes Deutscher Pathologen und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie zu ersetzen, wenn diese in Kürze fertiggestellt ist. Hierin finden auch die aktuelle WHO-Klassifikation (2003) sowie Aspekte der pathomorphologischen Begutachtung von Sentinel-Lymphknotenbiopsien und Operationspräparaten nach neoadjuvanter Chemo-/Radiotherapie Berücksichtigung.

### Einstufung benigner Läsionen

Empfohlen wird die in Formblatt 2 aufgeführte Nomenklatur der benignen Läsionen, die sich im wesentlichen an den „Europäischen Leitlinien für die Qualitätssicherung beim Mammographiescreening“ (223, 673) orientiert. Diese enthalten auch eine detaillierte Beschreibung der Veränderungen mit ausführlicher Erörterung von Kriterien zur Unterscheidung bestimmter Läsionen (z. B. Papillom/papilläres Karzinom, duktale Hyperplasie/ADH/DCIS) und den Index zur pathologischen Systematik für Screeningstellen. Deshalb sollen hier nur einzelne wesentliche Punkte aufgegriffen werden.

**Normal:** Schließt geringgradige Veränderungen wie z. B. Fibrose oder lobuläre Involution und Hyperplasie ein.

**Fibrös zystische Mastopathie:** Veränderungen mit einer ausgeprägten Zystenbildung, apokrinen Metaplasie und Fibrose.

**Solitäre Zyste:** In der Regel größer als 1 cm, von flachem oder apokrinem Epithel ausgekleidet.

**Apokrine Adenosen:** Apokrine Metaplasien in **Adenosen**.

**Sklerosierende Adenose:** Nur anzugeben, wenn prominenter Befund; Kalzifikationen möglich; differentialdiagnostische Abgrenzung vom tubulären Karzinom, der mikroglandulären Adenose und der radiären Narbe.

**Mikroglanduläre Adenose:** Kein lobuläres organoides Muster; Auskleidung der runden glandulären Strukturen von einem einreihigen Epithel ohne Atypien.

**Radiäre Narbe:** Zentrale, fibroelastotischen Zone, von der tubuläre Strukturen strahlenförmig ausgehen; selten größer als 1 cm; zweischichtiges Epithel, evtl. mit duktaler Hyperplasie.

**Komplexe sklerosierende Läsion:** Täuscht Invasion vor; Merkmale der radiären Narbe, aber größer als 1 cm und unregelmäßig strukturiert; häufig mit nodulären Proliferationen in der Peripherie; wichtigste Differentialdiagnosen ist das tubuläre Karzinom, bei dem Myoepithel und Basalmembran in der Begrenzung der Tubuli fehlen.

**Solitäres Papillom:** Lage gewöhnlich zentral, in subareolären Gängen; epitheliale Hyperplasie häufig.

**Multiple Papillome:** Lage eher peripher; Assoziation mit ADH oder DCIS möglich.

Die multifokale mikroskopische papillomatöse Hyperplasie wird zur epithelialen Hyperplasie gezählt.

---

**Duktales Adenom:** Variables Aussehen mit Überschneidungen v. a. zu Papillom und komplexer sklerosierender Läsion.

**Adenomyoepitheliome:** Bezeichnung für Papillome oder duktales Adenome mit prominenter myoepithelialer Komponente.

**Fibroadenom:** Duktales Hyperplasie nicht ungewöhnlich.

**Phylloides-Tumor:** Ausgedehnte Entnahme zur Erfassung der charakteristischen Stromamerkmale und der Beziehung zum umgebenden Gewebe notwendig

**Periduktales Mastitis** (Duktektasie, Plasmazellmastitis): Häufig plasmazellreiche, chronische Entzündungsreaktion in der Umgebung der Gänge, kann histiozytenreich sein; granulomatöser Aspekt, Kalzifikationen und ausgeprägte Fibrose möglich.

**Duktales Hyperplasie (syn.: intraduktales Epithelhyperplasie):** Intraluminale Epithelproliferation ohne Atypien mit mehr als 4 Zellschichten; Expression der Zytokeratine 5/6 (552).

**Atypische duktales Hyperplasie (ADH):** Intraduktales Epithelproliferation einer uniformen Zellpopulation in einer Ausdehnung von selten mehr als 2-3 mm mit morphologischen Merkmalen, aufgrund derer ein Low-Grade DCIS erwogen werden muß, aber nicht mit Sicherheit diagnostiziert werden kann (539, 558, 671). Zum Ausschluss eines DCIS sorgfältige Untersuchung der gesamten Läsion, evtl. unter Heranziehung von Stufenschnitten (siehe auch Abschnitt DCIS). Bei Nachweis in einer perkutanen Biopsie gegebenenfalls Exzision erforderlich. In seltenen Fällen Entwicklung einer ADH oder eines DCIS in sklerosierender Adenose, Papillom oder Fibroadenom.

In Diskussion: Einführung des Begriffes der **duktales intraepithelialen Neoplasie (DIN)** nach Tavassoli (699), der duktales Hyperplasie, ADH und DCIS in verschiedenen Kategorien erfasst. Aufnahme in die neue WHO-Klassifikation bislang nicht abschließend geklärt.

**Atypische lobuläre Hyperplasie (ALH):** Uniforme Zellproliferation in einem Teil der Azini eines Lobulus; gewöhnlich ohne pagetoide Ausbreitung in interlobuläre Gänge; in der Regel Zellkohäsion; Lumina der Azini z. T. erhalten; allenfalls geringe Erweiterung der Azini eines Lobulus.

## Histologische Typisierung des Mammakarzinoms

### Tabelle 1: Modifizierte WHO-Klassifikation der Mammakarzinome (617)

#### Nicht-invasive Karzinome

- Intraduktales Karzinom (DCIS)
  - mit Paget-Erkrankung der Brustwarze
- Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS)

#### Invasive Karzinome

- Invasives duktales Karzinom
  - mit Paget-Erkrankung der Brustwarze
- Invasives duktales Karzinom mit prädominierender intraduktales Komponente
- Invasives lobuläres Karzinom
- Muzinöses Karzinom
- Medulläres Karzinom
- Invasives papilläres Karzinom
- Tubuläres Karzinom

- 
- Adenoid-zystisches Karzinom
  - Sekretorisches (juveniles) Karzinom
  - Apokrines Karzinom
  - Karzinom mit Metaplasie
  - Karzinom mit osteoklastenartigen Riesenzellen
  - Zystisch-hypersekretorisches Karzinom mit Invasion
  - Karzinom mit endokriner Differenzierung
  - Glykogenreiches Karzinom
  - Lipidreiches (lipidbildendes) Karzinom
  - Invasives kribriiformes Karzinom

Alle invasiven Karzinome werden histologisch klassifiziert. Die histologische Typisierung invasiver Karzinome hat nachweislich prognostischen Wert. Eine derzeit gültige histologische Klassifikation der Mammakarzinome wurde im "Armed Forces Institute of Pathology: Tumors of the Mammary Gland" (617) publiziert und stellt eine Erweiterung der WHO-Klassifikation von 1981 (768) dar, die derzeit überarbeitet wird. Sie ist in der Tabelle 1 wiedergegeben. Bei Vorhandensein mehrerer phänotypischer Tumorkomponenten wird hier der prädominierende Anteil diagnostisch in den Vordergrund gestellt.

### **Nicht-invasive Karzinome**

**DCIS:** siehe Abschnitt duktales Carcinoma in situ: Grading und Klassifikation.

**Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS):** Uniforme Zellen im gesamten Lobulus, Lumina der Acini fehlen, Erweiterung von mindestens 50 % der Acini eines Lobulus (DD: atypische lobuläre Hyperplasie (ALH)).

### **Invasive Karzinome**

Der häufigste Typ unter den invasiven Karzinomen ist das invasive duktales Karzinom (ca. 70-80 %), gefolgt von dem invasiven lobulären Karzinom (ca. 10 %) sowie dem medullären, tubulären und invasiven kribriiformen Karzinom (jeweils ca. 2 %). Alle anderen Karzinomformen treten nur sehr selten auf und machen insgesamt maximal 2 % der invasiven Karzinome aus. Auf ihre Beschreibung wird daher an dieser Stelle verzichtet und auf weiterführende Literatur verwiesen (47, 223, 231, 613, 617, 657, 671, 673).

**Invasives duktales Karzinom:** Keinem anderen speziellen Typ zuzuordnen (NOS=not otherwise specified); große Variationsbreite; in geringerem Umfang Strukturen anderer, spezifischer Tumoren möglich (zur Abgrenzung von Mischformen s. unten).

**Invasives lobuläres Karzinom:** Kleinzelligkeit, dissoziiertes infiltrierendes Wachstum und begleitende Desmoplasie charakteristisch; Varianten mit unterschiedlichem prognostischem Verhalten: Solide, alveoläre, siegelringzellige, tubulo-lobuläre und pleomorphe Variante sowie Mischtypen.

**Muzinöses Karzinom:** Inseln relativ gleichförmiger Zellen in Seen extrazellulären Schleims; nach EU-Leitlinien (223) Einstufung als muzinöses Karzinom, wenn Tumor zu 90 % muzinös.

**Medulläres Karzinom:** Gesamter Tumor erfüllt folgende Kriterien: Tumor gut abgegrenzt; synzytiale, untereinander verbundene, große pleomorphe Tumorzellen, entsprechend einem histologischen Grad 3, Stroma mit ausgeprägtem lymphoplasmazellulären Infiltrat auch im Bereich der Invasionsfront.

Sog. **atypische medulläre Karzinome:** Erfüllen nicht alle Kriterien des typischen medullären Karzinoms; kein Prognosevorteil; Klassifikation als invasive duktales Karzinome vorzuziehen.

---

**Tubuläres Karzinom:** Hochdifferenziertes invasives Karzinom, mindestens zu 90 % mit klassischem tubulären Wachstumsmuster; abzugrenzen von gemischten tubulären Karzinomen mit größeren Anteilen eines invasiven duktales Karzinoms oder einer lobulären Tumorkomponente (tubulo-lobuläres Karzinom), die prognostisch weniger günstig.

- Abgrenzung der Karzinome „reinen“ Typs von gemischten Typen prognostisch relevant.
- Gemäß den EU-Leitlinien (223):
  - „Reines“ Karzinom: Mind. 90 % des Tumors mit charakteristischem Wachstumsmuster (z. B. muzinöses Karzinom)
  - „Gemischtes“ Karzinom: Anteil einer zweiten Komponente übersteigt 10 % (z. B. gemischtes duktales (NOS) und muzinöses Karzinom); Ausnahmen: tubuläre und kribriforme Karzinome.

## Histologisches Grading invasiver Karzinome

- Histologisches Grading aller invasiver Mammakarzinome nach Modifikation des von Bloom und Richardson vorgeschlagenen Gradings entsprechend **Elston und Ellis** (230) (vgl. Tabelle 2).
- Ausnahme: Fälle, in denen Beurteilung der Kriterien nicht möglich (z. B. schlechte Konservierung der Probe, zu wenig Tumormaterial).
- Bei der Quantifizierung der Mitoserate Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße.

**Tabelle 2: Kriterien des Gradings für das Mammakarzinom (230)**

Merkmale	Kriterien	Scorewerte	
Tubulusausbildung	> 75 %	1	
	10-75 %	2	
	< 10	3	
Kernpolymorphie	Gering	1	
	Mittelgradig	2	
	Stark	3	
Mitoserate*	0-5 / 10 HPF	1	
	6-11 / 10 HPF	2	
	≥12 / 10 HPF	3	
<b>Summenscore</b>		<b>3 – 9</b>	
Summenscore	Malignitätsgrad	G-Gruppe	Definition
3,4,5	Gering	G1	gut differenziert
6,7	mäßig	G2	mäßig differenziert
8,9	hoch	G3	schlecht differenziert

\*HPF = high power field; Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße entsprechend (230).

Die hier angegebenen Kriterien gelten für einen Gesichtfelddurchmesser von 0,45 mm entsprechend einem einfachen Lichtmikroskop mit Sehfeldzahl 18 ohne Großfeldtubus.

## Nottingham-Prognose-Index

- **Nottingham-Prognose-Index** (Tabelle 3) für invasive Karzinome; Angabe optional.

**Tabelle 3: Nottingham-Prognose-Index (299, 557)**

Merkmals	Kriterium	Scorewert
Grading (nach Elston und Ellis (230))	G1	1
	G2	2
	G3	3
Lymphknotenstatus	pN0	1
	1-3 LK positiv	2
	≥ 4 LK positiv	3
<b>Indexwert = Größe (in cm) x 0,2 + Scorewert Grading + Scorewert LK-Status</b>		
Indexwert	Prognose	15-Jahres-Überlebensrate
≤ 3,4	Gut	80 %
3,41 – 5,40	Intermediär	42 %
>5,40	Schlecht	13 %

## Duktales Carcinoma in situ (DCIS): Grading und Klassifikation

Das DCIS ist gewöhnlich so ausgedehnt dass es mindestens 2 oder mehr Milchgänge betrifft mit einem minimalen Durchmesser von 2-3 mm. Bei Non-High-Grade DCIS ist eine Abgrenzung gegenüber der ADH notwendig (siehe auch Abschnitt Einstufung benigner Läsionen).

- Grading intraduktaler Karzinome (DCIS) ist klinisch relevant;
- Folgende Grading-Systeme bzw. Klassifikationen mit statistisch signifikanter Korrelation zur Rezidivrate:
  - Klassifikation der United Kingdom and European Commission Breast Screening Pathology Working Groups (NHSBSP/EC) (223, 520)
  - Van Nuys-Klassifikation (663).
- Grundlage NHSBSP/EC-Klassifikation: Kerngrading (high, intermediate, low)
- Grundlagen Van Nuys-Klassifikation: Kerngrading (430) und Komedonekrosen (vorhanden/nicht vorhanden):
  - Van Nuys-Gruppe I: Non-High-Grade ohne Komedonekrosen
  - Van Nuys-Gruppe II: Non-High-Grade mit Komedonekrosen
  - Van Nuys-Gruppe III: High-Grade ohne/mit Komedonekrosen
- Derzeitige Empfehlung als Mindestangaben beim DCIS (bei Fehlen einer international akzeptierten Klassifikation):
  - **Nukleäres Grading** gemäß „Konsensus-Konferenz zur Klassifikation des DCIS in Philadelphia, 1997“ (vgl. Tabelle 4) (158)
  - Mitteilung ob **komedoartige Nekrosen** vorhanden/nicht vorhanden



**Tabelle 4: Nukleäres Grading des DCIS (158)**

Kerngrad	Kernform	Kerngröße	Chromatin	Nukleoli	Mitosen
I gering	Monoton und isomorph	1,5-2 Erythrozyten- oder Gangepithelzellkerndurchmesser	Gewöhnlich diffus, feinkörnig	Nur gelegentlich	Selten
II intermediär	Weder Kerngrad I noch III				
III hoch	Deutlich pleomorph	Gewöhnlich >2,5 Erythrozyten- oder Gangepithelzellkerndurchmesser	Gewöhnlich vesikulär bzw. unregelmäßig	Prominent, häufig multipel	Evtl. auffällig

- Zusätzliche fakultative Angaben:
  - **Zellpolarisation** (vorhanden oder nicht vorhanden)
  - **Architektur** (Komedotyp, cribriformer, papillärer, mikropapillärer, solider Typ)
  - **Quantifizierung der Nekrosen** (zonale, zentrale Komedonekrosen oder punktförmige Nekrosen)
  - **Van Nuys Prognostic Index (VNPI)** (662) (vgl. Tabelle 5)

**Tabelle 5: Van Nuys-Prognostischer Index (VNPI) (662)**

Scorewert	1	2	3
Größe (mm)	≤15	16 - 40	≥41
Abstand vom Resektionsrand (mm)	≥10	1 – 9	<1
Pathomorphologische Klassifikation	Non-High-Grade Ohne Nekrosen	Non-High-Grade mit Nekrosen	High-Grade ohne/mit Nekrosen
<b>VNPI = Scorewert (Größe + Resektionsrand + Pathologische Klassifikation)</b>			
<b>VNPI (Summenscore)</b>	<b>Rezidivrisiko</b>		
3, 4	Niedrig		
5, 6, 7	Intermediär		
8, 9	Hoch		

## Spezielle Zusatzuntersuchungen

- Entnahme von Frischmaterial für Zusatzuntersuchungen (z. B. Bestimmung von Proteinase/-inhibitoren mittels ELISA) nur unter der Voraussetzung, dass ausreichend repräsentatives Material für adäquate histopathologische Untersuchung verfügbar.
- Entnahme des Frischmaterials aus Operations-Präparaten für solche Untersuchungen ausschließlich unter Kontrolle des Pathologen.
- Dokumentation immunhistochemischer Untersuchungsergebnisse (z. B. Hormonrezeptoren, HER-2/neu) mit Angaben über verwendeten Antikörper (Kennzeichnung und Hersteller).

## Hormonrezeptorstatus

- Bei invasivem Mammakarzinom in der Primärdiagnostik derzeit lediglich Bestimmung des Hormonrezeptorstatus obligat; mittlerweile überwiegend mittels Immunhistochemie.
- Optimale Voraussetzung für Immunhistochemie: Primär in neutral gepuffertem Formalin fixiertes Tumorgewebe.
- Auswertung immunhistologischer Resultate semiquantitativ: Stets Angabe des Anteils der positiven Zellkerne für den Östrogen- wie den Progesteronrezeptor
- Grenzwert-Definition derzeit in Diskussion:
- Gemäß St. Gallen-Konsens 2001 (314) Wertung als Hormonrezeptor-negativ (kein Ansprechen auf endokrine Therapie), wenn Kernanfärbbarkeit sowohl für den Östrogenrezeptor (ER) als auch für den Progesteronrezeptor (PgR) völlig fehlt; Wertung als Hormonrezeptor-positiv (Ansprechen auf endokrine Therapie), wenn mehr als 10 % der Tumorzellkerne für ER und/oder PgR positiv reagieren. Allerdings Ansprechbarkeit auf eine endokrine Therapie auch bei Tumoren mit 1-10 % ER- und/oder PgR-positiven Tumorzellkernen nachgewiesen (339).
- Zusätzlich Empfehlung der Angabe des in Deutschland üblichen immunreaktiven Scores (IRS) nach Remmele und Stegner (595) (vgl. Tabelle 6)

**Tabelle 6: Immunreaktiver Score (IRS) nach Remmele und Stegner (595)**

Prozentsatz positiver Zellkerne	x Färbeintensität	=IRS
Keine positiven Kerne - 0 Punkte	Keine Farbreaktion - 0 Punkte	0 – 12 Punkte
< 10 % positive Kerne - 1 Punkt	Schwache Färbereaktion - 1 Punkt	
10-50 % positive Kerne - 2 Punkte	Mäßige Färbereaktion - 2 Punkte	
51-80 % positive Kerne - 3 Punkte	Starke Färbereaktion - 3 Punkte	
> 80 % positive Kerne - 4 Punkte		

## HER-2/neu Bestimmung

- Spezielle Indikation für die Bestimmung des HER-2/neu Status durch die Zulassung des humanisierten Antikörpers Trastuzumab (Herceptin®) für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom mit HER-2/neu Überexpression.
- Empfehlung des diagnostischen Vorgehens für die therapeutische Anwendung von Trastuzumab gemäß derzeitigem Kenntnisstand (435, 480):

- 
- Standardisierte immunhistochemische Bestimmung der HER-2/neu Überexpression (z. B. HercepTest<sup>®</sup> einschließlich der Auswertungskriterien exakt nach Angaben des Herstellers; siehe Tabelle 7).
  - Bei negativem (0/1+) oder stark positivem (3+) Reaktionsausfall Durchführung einer Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) zum Nachweis einer Genamplifikation nicht notwendig.
  - Bei schwach positivem Reaktionsausfall (2+) ggf. zusätzliche Durchführung einer FISH zur Frage einer Genamplifikation.
  - FISH-Analysen in Labors mit entsprechender Expertise; zur Sicherstellung der Validität der Testmethoden Verwendung standardisierter Sondenkits (z. B. Inform<sup>®</sup>, PathVysion<sup>®</sup>; siehe Tabelle 7).
  - Übereinstimmung zwischen HER-2/neu Status von Primärtumor und Metastasen hoch; Bestimmung an aktuellem Metastasenmaterial nicht notwendig, wenn archiviertes Paraffinmaterial des Primärtumors vorhanden (206).
  - Archivierung von tumorhaltigen Gewebeblöcken bis zu 10 Jahren wünschenswert; andernfalls evtl. Bestimmung der HER-2/neu Überexpression im Rahmen der Primärdiagnostik.

**Tabelle 7: Bewertung HER-2/neu Immunhistochemie und FISH**

<b>Immunhistochemie</b>		
<b>HercepTest<sup>®</sup> Score</b>	<b>Reaktionsmuster</b>	<b>Bewertung</b>
0+	Keine Färbereaktion oder $\leq 10$ % der invasiven Tumorzellen mit Markierung der Zellmembran	Negativ
1+	>10 % der invasiven Tumorzellen mit schwacher inkompletter Markierung der Zellmembran	Negativ
2+	>10 % der invasiven Tumorzellen mit zirkulärer Markierung der Zellmembran; Färbeintensität gering bis mittelgradig	Schwach positiv (geringe HER-2/neu Überexpression)
3+	>10 % der invasiven Tumorzellen mit zirkulärer Markierung der Zellmembran; Färbeintensität stark	Stark positiv (starke HER-2/neu Überexpression)
<b>FISH-Analyse</b>		
<b>HER-2/neu Sondenkit</b>	<b>Kriterium Genamplifikation</b>	
Inform <sup>®</sup>	Mehr als 4 Gensignale pro Tumorzellkern	
PathVysion <sup>®</sup>	Quotient Gensignale/Chromosomensignale $\geq 2$	

### Weitere Spezialuntersuchungen

- Immunhistochemische oder molekularbiologische Bestimmung sogenannter "neuerer Prognosefaktoren" (z.B. Ki-67, p53 und andere) nur bei spezieller Zielsetzung und/oder therapeutischer Konsequenz.
- Routinemäßige Analyse solcher Parameter nach heutigem Kenntnisstand nicht in jedem Fall erforderlich (333, 393, 778).

---

## **Verfasser**

**Verantwortlich für die Redaktion (Anhang 3):**  
**Annette Lebeau (München)**

**Im Auftrag des Berufsverbandes der Deutschen Pathologen** und in Beratung mit  
Der Deutschen Gesellschaft für Pathologie  
Der Internationalen Akademie für Pathologie, Deutsche Abteilung  
Der Deutschen Krebsgesellschaft  
Der Deutschen Gesellschaft für Senologie

**Unter beratender Mitwirkung von:**

Werner Böcker (Münster)  
K.-F. Bürrig (Hildesheim)  
Udo Löhrs (München)  
Klaus Prechtel (Starnberg)  
Werner Schlake (Gelsenkirchen)  
Christian Wittekind (Leipzig)

**Fassung vom:** 29. Januar 2002; aktualisiert am 7.7.2003

**Korrespondenzadresse:**

Dr. Annette Lebeau  
Pathologisches Institut der LMU München  
Thalkirchner Str. 36  
80337 München  
Tel.: 089-5160 4041  
Fax: 089-5160 4079  
E-mail: [alebeau@patho.med.uni-muenchen.de](mailto:alebeau@patho.med.uni-muenchen.de)





Anhang Formblatt 2, Seite 2:

<b>Patient:</b> _____	<b>Journal-Nr.:</b> _____
<b>Invasives Karzinom</b>	<input type="checkbox"/> vorhanden <input type="checkbox"/> nicht vorhanden
<b>Histologischer Typ</b>	<b>ICD-O-Code Nr.</b>
<input type="checkbox"/> Invasiv duktal (NOS) ; extensive intraduktale Komponente <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<b>8500/3</b>
<input type="checkbox"/> Invasiv lobulär	<b>8520/3</b>
<input type="checkbox"/> Medullär	<b>8510/3</b>
<input type="checkbox"/> Muzinös	<b>8480/3</b>
<input type="checkbox"/> Tubulär	<b>8211/3</b>
<input type="checkbox"/> Mischtyp _____	
<input type="checkbox"/> Sonstiges primäres Mammakarzinom: _____	
<input type="checkbox"/> Sonstiger maligner Mammatumor: _____	
ICD-O-Code Nr.: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Nicht zu beurteilen	
<b>Histologischer Differenzierungsgrad</b> (nach Elston und Ellis, 1991)	<input type="checkbox"/> G1 <input type="checkbox"/> G2 <input type="checkbox"/> G3 <input type="checkbox"/> nicht zu beurteilen
<b>Maximaler Durchmesser</b> des invasiven Karzinoms: _____ mm <input type="checkbox"/> nicht zu beurteilen	
<b>Gesamtgröße</b> des Tumors: _____ mm (einschließlich des DCIS falls das DCIS eine Ausdehnung > 1mm über das invasive Karzinom hinaus zeigt)	
<b>Peritumorale Lymphgefäßinvasion</b>	<input type="checkbox"/> vorhanden <input type="checkbox"/> nicht vorhanden
<b>Multifokalität</b>	<input type="checkbox"/> vorhanden <input type="checkbox"/> nicht vorhanden
<b>Multizentrität</b> (nach Faverly et al., 1994)	<input type="checkbox"/> vorhanden <input type="checkbox"/> nicht vorhanden
<b>Resektionsränder</b>	
DCIS unmittelbar am Rand	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein wenn ja, Angabe wo: _____
Invasives Karzinom unmittelbar am Rand	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein wenn ja, Angabe wo: _____
wenn nein; nächstgelegener Rand:	Angabe wo: _____ Abstand zum Rand _____ mm: <input type="checkbox"/> DCIS <input type="checkbox"/> invasives Karzinom
<input type="checkbox"/> nicht beurteilbar	
<b>Axilläre Lymphknoten (LK):</b>	Zahl untersuchte LK: ____ Zahl befallene LK: ____
<b>Sonstige Lymphknoten:</b>	Zahl untersuchte LK: ____ Zahl befallene LK: ____
Lokalisation der sonstigen Lymphknoten: _____	
<b>pTNM-Klassifikation</b>	
____ pT ____; pN ____ ( ____ / ____ LK) ; pM ____	
Datum: _____	Unterschrift: _____



**Anhang 4: Empfehlung zur adjuvanten systemischen Therapie des Mammakarzinoms**  
(zu A 7, Seite 34)

**Tab. 1: Definition der Risikogruppen beim nodalnegativen Mammakarzinom (St. Gallen 2003)**

Risikofaktoren	Niedriges Risiko*	Durchschnittliches /höheres Risiko**
Tumorgröße	≤ 2 cm	> 2 cm
ER/PR	positiv	negativ/negativ
Grading	G1	G2 – G3
Alter	≥ 35 Jahre	< 35 Jahre

ER= Östrogenrezeptor PR=Progesteronrezeptor

\* alle Faktoren müssen erfüllt sein

\*\* mind. 1 Faktor muss erfüllt sein

**Tab. 2: Standard-Systemtherapie des nodalnegativen Mammakarzinom (St. Gallen 2003)**

Risikogruppe	Rezeptorpositiv/ prämenopausal	Rezeptorpositiv/ postmenopausal	Rezeptornegativ/ prämenopausal	Rezeptornegativ/ postmenopausal
<b>Niedriges Risiko</b>	Tamoxifen oder keine adjuvante Therapie	Tamoxifen oder keine adjuvante Therapie	Nicht definiert	Nicht definiert
<b>Durchschnittliches/ hohes Risiko</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ovariectomie (oder GnRH-Agonist) + TAM, evtl. +CT oder</li> <li>• CT → TAM, evtl. + Ovariectomie (oder GnRH-Agonisten) oder</li> <li>• Ovariectomie (oder GnRH-Agonist)</li> </ul>	TAM* oder CT → TAM	Chemotherapie	Chemotherapie

TAM=Tamoxifen

CT=Polychemotherapie

\* Anastrozol bei TAM-Unverträglichkeit zur Kontraindikation

**Tab. 3: Standard-Systemtherapie des nodalpositiven Mammakarzinoms (St. Gallen 2003)**

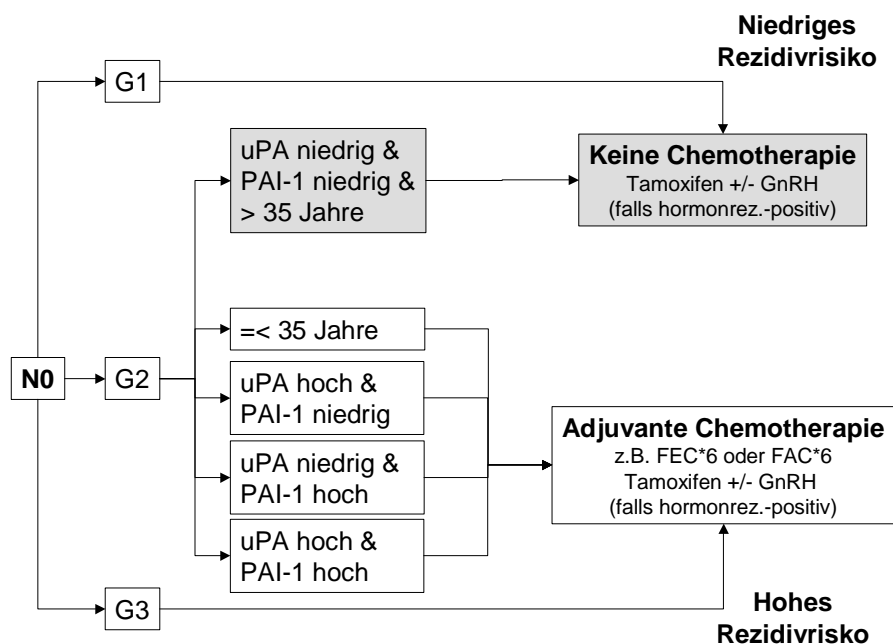
Risikogruppe	Rezeptorpositiv/ prämenopausal	Rezeptorpositiv/ postmenopausal	Rezeptornegativ/ prämenopausal	Rezeptornegativ/ postmenopausal
<b>Nodal positiv</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CT+TAM, evtl. Ovarektomie (oder GnRH-Agonisten) oder</li> <li>• Ovarektomie (oder GnRH-Agonisten), evtl. mit Chemotherapie</li> </ul>	CT → TAM oder TAM/Anastrozol	Chemotherapie	Chemotherapie

TAM-Tamoxifen

CT= zytostatische Polychemotherapie

**Tab. 4: Alternative Möglichkeit der Risikoabschätzung beim nodalnegativen Mammakarzinom mit Hilfe tumorbiologischer Faktoren**

(Grading, Alter, Plasminogen-Aktivator vom Urokinasentyp – uPA, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 – PAI-1)



Als Grenzwerte gelten:

Niedrig (low risk): uPA < 3 ng/mg Protein und PAI-1 < 14 ng/mg Protein

Hoch (high risk): uPA ≥ 3 ng/mg Protein und/oder PAI-1 ≥ 14 ng/mg Protein

(gemessen mit dem ELISA der Fa. American Diagnostica, Pfungstadt. Bei Verwendung anderer Testverfahren entsprechend Umrechnung notwendig. Für die immunhistochemische Bestimmung von uPA und PAI I ist die Prognoseabschätzung nicht validiert.)

---

## Tab. 5: Standardchemotherapie

Unabhängig vom axillären Lymphknotenstatus gelten folgende Schemata als Standard für die adjuvante Chemotherapie mit adäquater Anthrazyklindosis in adäquater Kombination (zugrundegelegt wird für Doxorubicin eine Dosisintensität von 20 mg/m<sup>2</sup>/Woche und für Epirubicin eine Mindest-Dosisintensität von 30 mg/m<sup>2</sup>/Woche)

### Schemata, die generell als adjuvante Chemotherapieschemata akzeptiert sind:

CMF Tag 1+8 oder nach Bonadonna

French FEC:	FE <sub>100</sub> C	d1, q 3w *6
American FAC:	FA <sub>60</sub> C	d1, q3w *6
British E-CMF:	E <sub>100</sub>	d1 q3w *4 => CMF d1+8 q4w *4

### Für nodalpositive Patientinnen sind folgende Schemata akzeptiert:

Canadian FEC:	FE <sub>60</sub> C	d1+8, q4w *6
CALGB #9344:	A <sub>60</sub> C	d1 q3w *4 => Paclitaxel <sub>175</sub> d1 q3w *4
NSABP-B-39:	A <sub>60</sub> C	d1 q3w *4 => Paclitaxel <sub>175</sub> d1 q3w *4
BCIRG #001:	Docetaxel	A <sub>50</sub> C d1 q3w *4

### Schemata, die gleicheffektiv sind wie Standard CMF (CMF d1+8 q4w \*6):

CMF d1+8 q4w \*6  
A<sub>60</sub>C d1 q3w \*4 (E<sub>90</sub>C d1 q3w \*4)  
E<sub>100</sub>C<sub>830</sub> d1 q3w \*8

\* Zyklenzahl

**Tab. 6: Dosierungsschemata:**

Schema	Cyclophosphamid	Doxorubicin (A) Epirubicin (E)	5-Fluorouracil	Paclitaxel (P) Docetaxel (D)	Methotrexat	Wdh. (Zyklus)
<b>FEC / CEF</b>	500-600 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1	100 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1 (E)	500-600 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1	---	---	Alle 3 Wochen
<b>FAC / CAF</b>	500-600 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1	60 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1 (A)	500-600 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1	---	---	Alle 3 Wochen
<b>E-CMF</b>	600 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1+8 oder 100 mg p.o. d1-14	100 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1 (E)	600 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1+8	---	40 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1+8	E: 3 Wo. CMF: 4 Wo.
<b>FEC / CEF</b>	500-600 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1	60 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1+8 (E)	500-600 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1	---	---	Alle 3 Wochen
<b>AC-T</b>	600 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1 Zyklus 1-4	60 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1 (A) Zyklus 1-4	---	175 mg/m <sup>2</sup> d1 (P) Zyklus 5-8	---	Alle 3 Wochen
<b>AC-D</b>	600 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1 Zyklus 1-4	60 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1 (A) Zyklus 1-4	---	100 mg/m <sup>2</sup> d1 (D) Zyklus 5-8	---	Alle 3 Wochen
<b>TAC</b>	500 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1	50 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1 (A)	---	75 mg/m <sup>2</sup> d1 (D)	---	Alle 3 Wochen
<b>AC</b>	600 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1	60 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1 (A)	---	---	---	Alle 3 Wochen
<b>EC</b>	600-830 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1	90-100 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1 (E)	---	---	---	Alle 3 Wochen
<b>CMF</b>	600 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1+8 or 100 mg p.o. d1-14	---	600 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1+8	---	40 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1+8	Alle 4 Wochen

**Adjuvante endokrine Therapie (anschließend an Chemotherapie) bei positivem Hormonrezeptorstatus (ER pos und/oder PgR pos)**

Prämenopausal: Tamoxifen 5 Jahre oder Zoladex 2-3 Jahre und Tamoxifen 5 Jahre

Postmenopausal: Tamoxifen 5 Jahre

Alternativ: bei Kontraindikationen für Tamoxifen: Anastrozol 5 Jahre)

Alternativ: nach 2 bis -3 Jahren Tamoxifen Umsetzen auf Exemestan (oder anderen Aromatasehemmer)

Alternativ erweiterte endokrine adjuvante Therapie: nach 5 Jahren Tamoxifen weitere 2-5 Jahre Letrozol

**Wichtig:**

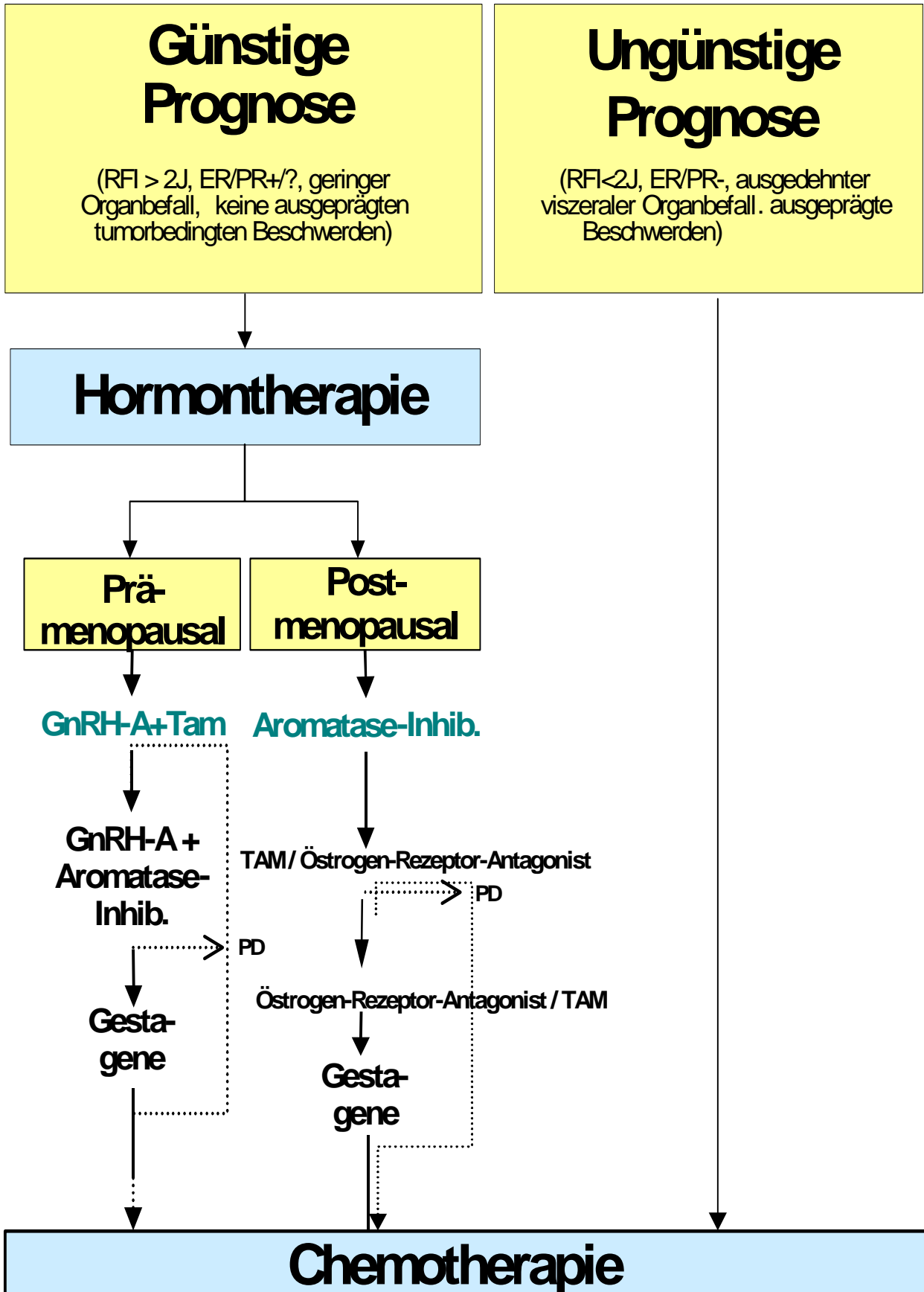
Dosisintensität von Doxorubicin 20 mg/m<sup>2</sup>/Woche, von Epirubicin *mindestens* 30 mg/m<sup>2</sup>/Woche. Die geplante Dosisintensität der Chemotherapie soll eingehalten werden

Der Einsatz von CMF ist für bestimmte Patientinnen-Subgruppen möglicherweise nicht ausreichend. Der Einsatz von CMF bzw. Anthrazyklin- oder Taxan-haltiger Schemata sollte nach einer individuellen Nutzen-/Risikoabwägung erfolgen.

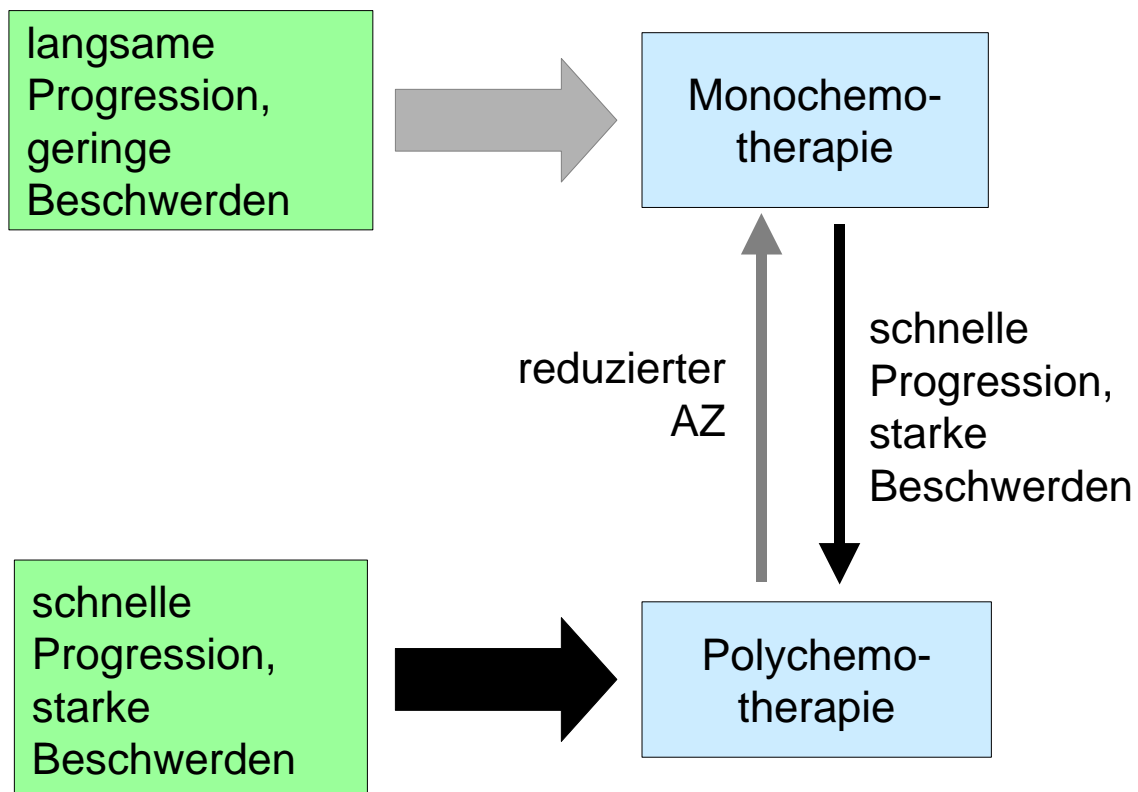
Die Gabe von 4 bis 8 Zyklen EC oder AC verbessert die Prognose im Vergleich zu klassischem CMF nicht. Bei dieser Dosierung sind die Nebenwirkungen von Anthrazyklinen zu bedenken.

**Anhang 5: Algorithmus zur systemischen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom**

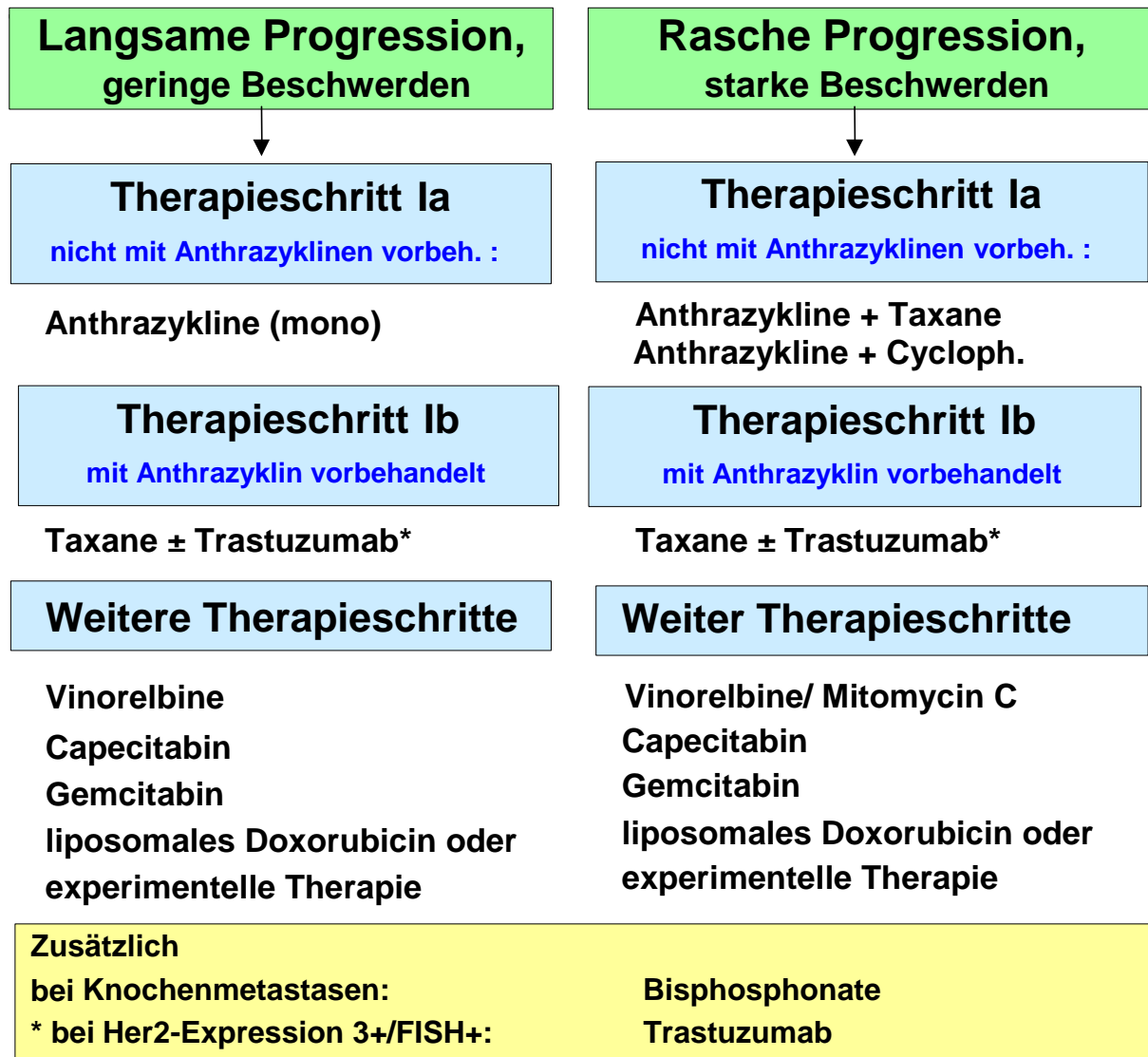
(zu B 4.3, Seite 52)



# Chemotherapiestrategie Zytostatische Therapieführung



Algorithmus zur systemischen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom (Forts. 2)



## Anhang 6: Dosierungsempfehlungen palliative Chemotherapie

(zu B 4.4, Seite 54)

**Tabelle 7: Monotherapie**

Substanzgruppe	Substanz	Dosierung	Zyklus
Anthrazykline	Adriamycin	20 mg/m <sup>2</sup>	q 1w
	Adriamycin	60 mg/m <sup>2</sup>	q 3w
	Epirubicin	30 mg/m <sup>2</sup>	q 1w
	Epirubicin	90 mg/m <sup>2</sup>	q 3w
Taxane	Docetaxel	35 mg/m <sup>2</sup>	q 1w
	Docetaxel	100 mg/m <sup>2</sup>	q 3w
	Paclitaxel	80-90 mg/m <sup>2</sup>	q 1w
	Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup>	q 3w
Vinkaalkaloide, Antimetabolite	Capecitabin	1250 mg/m <sup>2</sup> bid d1-14	q 3w
	Gemcitabin	1250 mg/m <sup>2</sup> d1+8	q 3w
	Vinorelbine	25- 30 mg/m <sup>2</sup> d1	q 1w
Liposomales Doxorubicin	Myocet	75 mg/ m <sup>2</sup>	q 3w
	Caelyx	50 mg/m <sup>2</sup>	q 4w

**Tabelle 8: Kombinationstherapie**

Schema	Substanz I	Dosierung	Substanz II	Dosierung	Zyklus
AC	Adriamycin	60 mg/m <sup>2</sup> d1	Cyclophosphamid	600 mg/m <sup>2</sup> d1	q 3w
AT	Adriamycin	50 mg/m <sup>2</sup> d1	Paclitaxel	220 mg/m <sup>2</sup> d2	q 3w
		60 mg/m <sup>2</sup> d1		175 mg/m <sup>2</sup> d1	q 3w
AD	Adriamycin	60 mg/m <sup>2</sup> d1	Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> d1	q 3w
CT	Capecitabin	1000 mg/m <sup>2</sup> bid d 1-14	Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> d1	q 3w
		1250 mg/m <sup>2</sup> bid d1-14			q 3w
CD	Capecitabin	1250 mg/m <sup>2</sup> bid d1-14	Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> d1	q 3w
EC	Epirubicin	60 - 75 mg/m <sup>2</sup> d1	Cyclophosphamid	600 mg/m <sup>2</sup> d1	q 3w
ET	Epirubicin	60 – 75 mg/m <sup>2</sup> d1	Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> d1	q 3w
ED	Epirubicin	60 – 75 mg/m <sup>2</sup> d1	Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> d1	q 3w
GT	Gemcitabin	1000 mg/m <sup>2</sup> d1+8	Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> d1	q 3w



## Anhang 7: Anforderung an das Qualitätsmanagementsystem Brustkrebs

(zu C 1, Seite 61)

### a. Qualitätsindikatoren zur S3-Leitlinie

Zusammenstellung der zurzeit aktuellen Qualitätsindikatoren (82, 623, 640)

#### I. Spezifische Qualitätsindikatoren

##### A 1 Früherkennung, Screening

Nr	Qualitätsbeobachtung	Darstellung von	Vorschläge der Gruppe
Früh erken nung (1)	Anzahl pTis bei Ersteingriff	Anzahl DCIS Anzahl LCIS	Indikator für die Qualität der Früherkennung, für diese Qualität zeichnet der Operateur nicht allein verantwortlich > 15 % des Gesamtkollektives
	Entdeckte Karzinome bei offener Biopsie	Angemessene Rate entdeckter Karzinome per offener Biopsie	Z: OPS Biopsie ≤1:1 maligne/benigne N: Histologie maligner Befund
02	Postoperatives Präparatröntgen nach präoperativer Markierung	Möglichst oft Präparatuntersuchung durch Röntgen nach präoperativer Markierung	> 95 %

##### A 4.1 Operative Therapie des Mammakarzinoms

Nr	Qualitätsbeobachtung	Darstellung von	Vorschläge der Gruppe
Früh erken nung (2)	pT pN M –Kategorie bei Ersteingriff	Anzahl pT1 ≤ 2 cm Anzahl pT2 >2 bis 5 cm Anzahl pT3 >5cm Anzahl pT4 Brustwand/Haut	PT <sub>1</sub> > 35 % PT <sub>2</sub> > 25 %
14	Revisionsoperationen	Möglichst selten Revisionsoperationen aufgrund von intra- bzw postoperativen Komplikationen in der eigenen Einrichtung	< 5 %
15	Postoperative Wundinfektion	Selten postoperative Wundinfektion	< 5 %

##### A 4.2 Brusterhaltende Therapie

Nr	Qualitätsbeobachtung	Darstellung von	Vorschläge der Gruppe
12	Brusterhaltende Operationen	Angemessene Indikationsstellung zur BET	Zusatz „bei pT1 und pT2-Ca“ > 60 %

## A 4.6 Operative Therapie der Axilla

11	Axilladisektion beim invasiven Mamma-Ca (2)	Möglichst viele Behandlungsfälle mit Entfernung von mindestens 10 LK bei Axilladisektion bei allen invasiven Karzinomen (außer Patientinnen in Studien zur Sentinel-LK-Biopsie)	> 95 %
----	---	---	--------

## A 5 Pathomorphologische Untersuchung

Nr	Qualitätsbeobachtung	Darstellung von	Vorschläge der Gruppe
03	Hormonrezeptoranalyse bei Mamma-Ca	Immer immunhistochemische Hormonrezeptoranalyse (ER und PgR) bei invasivem Mamma-Ca	> 95 %
	Angabe Tumorgröße	Immer Angaben zur Tumorgröße (DCIS und invasive Ca) in metrischen Maßen (mm/cm)	> 95 %
04	Angabe histologischer Tumortyp, Grading, pT, pN und M bei invasivem Ca	Immer Angabe histologischer Tumortyp, histologischer Grad, pT, pN und M bei invasivem Ca	Verantwortlichkeit des Pathologen: Angabe zu histologischem Tumortyp, histologischem Grad, pT und pN Verantwortlichkeit des Kliniklers: Angabe zu M > 95 %
07	Angabe des Pathologen zum Sicherheitsabstand	Immer Angabe des Pathologen zum minimalen Sicherheitsabstand von DCIS und invasem Ca (minimale Entfernung des Tumors vom Schnitttrand in mm)	> 95 %

## A 6.2 Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation eines invasiven Mamma-karzinoms

Nr	Qualitätsmerkmal	Qualitätsziel	Vorschläge der Gruppe
13	Nachbestrahlung bei BET	Bei gegebener Indikation zur brusterhaltenden Operation beim invasiven Ca soll die Restbrust nachbestrahlt werden	> 95 %  Basisstatistik Auswertung: Nachbestrahlung nach DCIS

## A 7 Systemische adjuvante Therapie (Hormon-und Chemotherapie)

Nr	Qualitätsmerkmal	Qualitätsziel	Vorschläge der Gruppe
16	Adjuvante medikamentöse Therapie bei invasivem Mamma-Ca	Möglichst oft adjuvante medikamentöse Therapie bei invasivem Mamma-Ca	> 90 %

### A 7.2 Endokrine Therapie

Nr	Qualitätsmerkmal	Qualitätsziel	Vorschläge der Gruppe
17	Endokrine Therapie bei rezeptorpositivem Befund	Möglichst hoher Anteil endokriner Therapie als adjuvante Therapie bei rezeptorpositivem Befund	> 90 %

### A 7.3 Chemotherapie

Nr	Qualitätsmerkmal	Qualitätsziel	Vorschläge der Gruppe
18	Chemotherapie bei rezeptornegativem Befund	Möglichst hoher Anteil Chemotherapie als adjuvante Therapie bei rezeptornegativem Befund	> 90 %

## Ia Allgemeine Qualitätsindikatoren:

Nr	Qualitätsbeobachtung	Darstellung von	Vorschläge der Gruppe
19	Meldung an epidemiologisches Krebsregister oder Tumorzentrum	Immer Meldung an ein epidemiologisches Krebsregister oder Tumorzentrum	
Nr	Qualitätsbeobachtung	Darstellung von	Vorschläge der Gruppe
	Patientenzufriedenheit		z.Zt. nicht realisierbar, sollte aufgenommen werden, sobald es ein validiertes Instrument gibt,.

- Art und Zeitpunkt der vorliegenden Befunde
- Informationsvermittlung
- Professionelle Zufriedenheit
- Programm-Abbrecher

## II. Indikatoren zur Ergebnisqualität der S3-Leitlinie

- Eventfreie Überlebenszeit
- Mortalitätsrate der Jahreskohorten der Eingeschriebenen mit Erstmanifestation
- Zeitpunkt des Rezidives je Stadium
- Anteil der Rezidive je Stadium
- Zeitpunkt der Fernmetastasen je Stadium

- 
- Anteil der Fernmetastasen je Stadium

---

## **b. Versorgungssequenz von Frauen mit Brustkrebs**

### **Begründeter Verdacht auf eine Brustkrebserkrankung**

- Organisation der vortherapeutischen Phase durch den Gynäkologen bzw. vorbehandelnden Arzt („Lotse“)
- Erhebung der Anamnese
- Falls noch nicht erfolgt: Diagnosesicherung entsprechend der S3-Leitlinie „Brustkrebsfrüherkennung“ (ggf. im Mammazentrum)
- Komplettierung der Diagnostik im Rahmen des Staging (ggf. im Mammazentrum)
- Planung der Therapie zusammen mit der Patientin und richtungswisende Entscheidung über ersten Behandlungsschritt (Operation oder systemische Therapie) und Festlegung der durchführenden Institutionen
- ggf. Einschreibung in DMP (Disease Management Programm: Brustkrebs)

### **Operation einer Brustkrebserkrankung**

- Durchführung an einer spezialisierten Klinik (ggf. zertifiziertes Mammazentrum)
- Information über Therapie und ggf. Alternativen, mögliche Teilnahme an klinischen Studien sowie über psychologische Unterstützung
- Bestätigung bzw. ggf. Korrektur des Therapieplans zusammen mit der Patientin
- Einräumen der Möglichkeit zur Einholung einer Second Opinion
- Operative Behandlung entsprechend nationaler Leitlinie
- Abschlussgespräch nach Vorliegen der Histologie, Prognosefaktoren und aller weiteren Patienten-relevanten Informationen
- Planung der weiterführenden Behandlung (systemische und Strahlentherapie)
- Zufriedenheitsmessung
- Koordination weiterer Behandlungen erfolgt durch den Gynäkologen

### **Systemische Therapie einer Brustkrebserkrankung**

- Die primäre oder adjuvante systemische Chemo-, Hormon- und/oder Immuntherapie erfolgt ambulant, entweder in der Klinik, der Gynäkologischen oder Onkologischen Praxis
- Information über Durchführung, Nebenwirkungen und Risiko-Nutzen-Analyse, Teilnahme an klinischen Studien
- Planung und Durchführung entsprechend der Leitlinie
- Sorgfältiges Monitoring von Toxizitäten in Zusammenarbeit mit onkologisch versiertem Facharzt
- Abschlussuntersuchung und Information über Ablauf der Nachsorge

### **Strahlentherapie einer Brustkrebserkrankung**

- Die Strahlentherapie wird überwiegend ambulant in der Strahlentherapie-Abteilung durchgeführt
- Information über Durchführung, Nebenwirkungen und Risiko-Nutzen-Analyse, Teilnahme an klinischen Studien

- 
- Planung und Durchführung entsprechend der Leitlinie
  - Sorgfältiges Monitoring von Toxizitäten
  - Abschlussuntersuchung und Information über Ablauf der Nachsorge

### **Nachsorge**

- Die Organisation und Durchführung erfolgt ambulant durch den weiterbehandelnden Arzt in Kooperation mit onkologisch versiertem Facharzt
- Allgemeine Beratung (Genetik, Hormonersatztherapie, Beratungsstellen, Selbsthilfegruppen, psychologische Unterstützung)
- Herstellung von Schnittstellen zu Hausarzt und im Bedarfsfall zu Rehabilitationsmediziner, Psychoonkologen, Physiotherapeuten, onkologische Fachkrankenpflege oder Ernährungsberatung sowie Selbsthilfegruppen
- Ziel der Nachsorge ist die vollständige Rehabilitation der Patientin
- Schulung der Patientin in der Selbstuntersuchung
- Regelmäßige Information über notwendige und nicht-notwendige Maßnahmen
- Messung der Patientenzufriedenheit
- Bei langfristigen Therapien: Monitoring der Therapiecompliance und Toxizitäten bzw. Spättoxizitäten
- Einleitung weiterführender diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen bei neu aufgetretener Symptomatik
- Weiterleitung von Informationen über Gesundheitsstatus der Patientin an die primärbehandelnde Klinik / klinisches und epidemiologisches Krebsregister

### **Lokalrezidiv bei Brustkrebserkrankung**

- Äquivalenter Ablauf wie bei Primärerkrankung

### **Fernmetastasierung bei Brustkrebserkrankung**

- Die Koordination erfolgt ambulant über den weiterbehandelnden Arzt bzw. den onkologisch versierten Facharzt
- Für einzelne Therapieschritte bzw. Erkrankungsstadien kann eine stationäre Behandlung erforderlich sein.
- Kontinuierliche Information der Patientin über Prognose, grundsätzliche Therapieziele und Therapieoptionen
- Festlegung der Therapie durch den onkologisch versierten Gynäkologen oder in der Mammakarzinombehandlung versierten Onkologen, ggf. in interdisziplinären Konferenzen
- Durchführung der medikamentösen Behandlung erfolgt ambulant in der Klinik bzw. in der gynäkologischen oder onkologischen Praxis
- Durchführung der Strahlentherapie in der Abteilung für Strahlentherapie bzw. palliativer operativer Eingriffe in der jeweiligen Fachklinik
- Gewährleistung adäquater supportiver Maßnahmen durch die entsprechenden Fachdisziplinen
- In der Terminalphase Überweisung an Palliativmediziner erwägen.

---

### **c. Dokumentationsgrundlagen zur interdisziplinären Leitlinie „Mammakarzinom“ der Deutschen Krebsgesellschaft**

#### **Stammdaten:**

- Patienten-ID
- Pat.-Nachname
- Pat.-Vorname
- Pat.-Geburtsdatum
- Pat.-Wohnort mit PLZ und Straße
- Hausarzt mit Adresse

#### **Konsultierte Klinikärzte:**

- Einweisender Arzt mit Adresse
- Name des Arztes
- Fachbereich
- Datum der ersten Konsultation

#### **Ersterhebung:**

- Erstdiagnosedatum
- Erstaufnahmedatum
- Allg. Leistungszustand (ECOG)
- Erstaufnehmende Abteilung des Klinikums
- Tumorlokalisierung (verschlüsselt nach ICD 10)
- Tumorhistologie (verschlüsselt nach Tumorhistologieschlüssel)
- Grading
- Seitenlokalisierung
- Fernmetastasen ja/nein
- Fernmetastasen-Lokalisierung
- TNM-Klassifikation
- andere Klassifikation (z.B. Hormonrezeptorstatus, FIGO)
- Informationsquelle
- Menopausen-Status
- Pathologie-Labor
- Nummer des Pathologie-Befundes
- Datum des Pathologie-Befundes
- Tumortyp (invasiv, DCIS, andere nicht-invasive, nicht bestimmbar)
- Resektionsränder (< 1mm, 1-5mm, > 5mm, unbekannt)
- Maximale Invasionstiefe (in mm)
- Anzahl entfernter Lymphknoten
- Anzahl befallener Lymphknoten

---

**Therapie (wird über Therapiebeginn-Datum zu Ersterhebung bzw. zum Verlauf zugeordnet):**

- Maßnahme, gruppiert in z.B. organerhaltende OP, radikale OP, diagnostische OP, Lymphknoten-OP, systemische Behandlung und/oder lokale/lokoregionale Bestrahlung, lokoregionäre Bestrahlung, Hormontherapie, Gentherapie, usw.
- therapierende Klinik
- Multimodalität
- Therapie-Phase (primär/sekundär/unbekannt)
- Therapie-Ziel (kurativ/palliativ/diagnostisch)
- OP-Datum bzw. Therapiebeginn-Datum
- Therapieende-Datum
- Bei OP: Level der Lymphknotenausräumung
- Bei Bestrahlung: Lokalisation (Brust, Brustwand, Axilla, mehrere Lokalisationen, mehrere Seiten)
- Bei systemischer Therapie: Hormontherapie-Typ (Tamoxifen, Ovarrektomie, Progestagen, Aromatase-Inhibitor, andere, unbekannt)
- Bei systemischer Therapie: Chemotherapie-Typ (CMF, Anthrazyklin-basiert, andere (innerh. Studie), andere (ausserh. Studie), unbekannt)
- Bei systemischer Therapie: Studienbezeichnung (z.B. BASOII, ABC, EORTC Trial D, Epirubicin v CMF, ATAC, andere, unbekannt)

**Verlauf:**

- Beurteilungsdatum
- Gesamtbeurteilung (CR/PR/NC/PD/MR...)
- Verlauf Primärtumor (Kein Tumor nachweisbar/ Tumorrreste/ Lokalrezidiv/ Fraglicher Befund)
- Regionäre LK (keine Metastasen/ Residuale reg. LK/ LK-Rezidiv/ Fraglicher Befund)
- Fernmetastasen ja/nein
- Fernmetastasen Lokalisation
- Fernmetastasen Verlauf (Metastasen neu/ verblieben/ neu und verblieben/ reduziert/ nicht mehr nachweisbar)

**Abschluss:**

- Abschluss-/Sterbedatum
- Bei Tod: Obduktion ja/nein
- Bei Tod: Todesursache (tumorbedingt/ tumorunabhängig/unbekannt)
- Informationsquelle (eigenes Zentrum/niedergelassener Arzt/Meldezentrum)

(Legende:

- Allgemeine Dokumentation für alle Karzinomarten
- Zusätzliche Dokumentation für Mammakarzinom)



## Anhang 8: An der Erstellung der nationalen Leitlinie beteiligte Experten:

### Mitglieder der Expertengruppe S3-Leitlinie Mammakarzinom

Prof. Dr. R. Kreienberg	Leitlinienkoordinator
Dr. V. Heilmann	Assistent Leitlinienkoordinator
Frau Dr. I. Kopp	AWMF (Moderator Konsensusverfahren)
PD. Dr. M. Köller	AWMF (Moderator Konsensusverfahren)
Prof. Dr. W. Lorenz	Institut für Theoretische Chirurgie Marburg
Dr. D. Alt	Aktion: Bewusstsein für Brustkrebs
Prof. Dr. G. Bastert	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)
Prof. Dr. D. Berg	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Frau R. Bodenmüller-Kroll	Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)
Prof. Dr. W. Böcker	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
Prof. Dr. A. du Bois	Arbeitskreis « Supportive Maßnahmen in der Onkologie »
Prof. W. Budach	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)
Prof. Dr. H. Delbrück	Arbeitsgemeinschaft Rehabilitation, Nachsorge und Sozialmedizin (ARNS)
Prof. Dr. J. Dunst	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)
Frau Dr. B. Ernst	Allgemeinmedizin, Feldstudie
Frau U. Henscher	Zentralverband der Physiotherapeuten/Krankengymnasten (ZVK)
Frau Prof. Dr. S.H. Heywang-Köbrunner	Deutsche Röntgengesellschaft
Frau Dr. A. Lebeau	Berufsverband Deutscher Pathologen e.V.
PD Dr. G. v. Minckwitz	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)
Prof. Dr. Klaus Neis	Berufsverband der Frauenärzte e.V.
Prof. Dr. R.R. Olbrisch	Verein der Deutschen Plastischen Chirurgen
Prof. Dr. K. Possinger	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)
Prof. Dr. H. Sauer	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)
Dr. W. Sauerbrei	GMDS
Dr. S. Sauerland	Klinische Epidemiologie
Prof. Dr. P.M. Schlag	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAO)
Prof. Dr. M. Schönfelder	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAO)
Frau Prof. Dr. I. Schreer	Deutsche Gesellschaft für Senologie
Frau H. Schulte	Bundesverband: Frauenselbsthilfe nach Krebs
Prof. Dr. K.-D. Schulz	Deutsche Gesellschaft für Senologie
Prof. Dr. Ch. Thomssen	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)
PD Dr. Souchon	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)
Prof. Dr. J. Weis	Arbeitsgemeinschaft für Psychosoziale Onkologie (PSO)

### Evidenzbewertung der S3-Leitlinie Mammakarzinom

Dr. G. Antes	Deutsches Cochrane Zentrum
Frau Dr. A. Lebeau	Berufsverband Deutscher Pathologen e.V.
Frau Dr. M. Lelgemann	Deutsches Cochrane Zentrum
PD Dr. H.-J. Lück	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)
Prof. Dr. K. Possinger	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)
Dr. S. Sauerland	Klinische Epidemiologie
PD Dr. R. Souchon	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)
Prof. Dr. Ch. Thomssen	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)
PD Dr. M. Untch	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)
PD Dr. G. v. Minckwitz	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)
Prof. Dr. J. Weis	Arbeitsgemeinschaft für Psychosoziale Onkologie (PSO)
Frau Dr. I. Kopp	AWMF
Dr. W. Sauerbrei	GMDS
Prof. Dr. R. Kreienberg	DKG
Dr. V. Heilmann	DKG

## Mitglieder der Expertengruppe S1-Leitlinie Mammakarzinom

Prof. Dr. V. Barth	Deutsche Röntgengesellschaft
Prof. Dr. G. Bastert	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)
Prof. Dr. W. Böcker	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
Prof. Dr. H. Delbrück	Arbeitsgemeinschaft Rehabilitation, Nachsorge und Sozialmedizin (ARNS)
Prof. Dr. M. Dietel	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
Prof. Dr. J. Dunst	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)
Dr. J. Fahlke	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
Prof. Dr. A.M. Feller	Vereinigung Deutscher Plastischer Chirurgen
Prof. Dr. P. Hermanek	Leitlinienkoordinator, Kommission Qualitätssicherung
Frau Prof. Dr. S.H. Heywang-Köbrunner	Deutsche Röntgengesellschaft
Prof. Dr. K. Höffken	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
Prof. Dr. W. Jonat	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie u. Geburtshilfe, AGO
Prof. Dr. R. P. Müller	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
Prof. Dr. R.R. Olbrisch	Verein der Deutschen Plastischen Chirurgen
Prof. Dr. K. Possinger	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)
PD Dr. W. Sauerbrei	GMDS
Dr. S. Sauerland	Klinische Epidemiologie
Prof. Dr. M. Schönfelder	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAO)
Frau Prof. Dr. I. Schreer	Deutsche Gesellschaft für Senologie
Prof. Dr. K.-D. Schulz	Deutsche Gesellschaft für Senologie

### **Beratend bei S1-Leitlinie haben mitgewirkt:**

Prof. Dr. R. Andreesen	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
Prof. Dr. H.G. Bender	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
Prof. Dr. H. Gabbert	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
Prof. Dr. H.G. Joost	Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Prof. Dr. R. Kreienberg	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
PD Dr.M. Müller-Stimpfle	Deutsche Röntgengesellschaft
Prof. Dr. H. Sauer	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
Prof. Dr. R. Sauer	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
Prof. Dr. P.M. Schlag	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAO)
Prof. Dr. G. Schott	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)

## Mitglieder der AGO Organkommission Mammakarzinom

PD Dr. Gunter von Minckwitz	Frankfurt/M.
Prof. Dr. C. Thomssen	Halle
Prof. Dr. W. Audretsch	Düsseldorf
Dr. M. Böhme	Magdeburg
Dr. K. Brunnert	Osnabrück
PD Dr. S. D. Costa	Frankfurt
Prof. Dr. P. Dall	Düsseldorf
Prof. Dr. I. J. Diel	Mannheim
PD Dr. N. Fersis	Tübingen
PD Dr. M. Friedrich	Lübeck
Dr. K. Friedrichs	Hamburg
Prof. Dr. B. Gerber	München
Dr. U. J. Göhring	Bonn
Prof. Dr. V. Hanf	Göttingen
Prof. Dr. N. Harbeck	München
Dr. G. Heinrich	Fürstenwalde
PD Dr. Chr. Jackisch	Marburg
PD Dr. W. Janni	München
Prof. Dr. H. Junkermann	Bremen
Prof. Dr. V. Möbus	Frankfurt/M.

---

Prof. Dr. U. Nitz	Düsseldorf
PD Dr. C. Oberhoff	Essen
Prof. Dr. G. Schaller	Herne
Prof. Dr. A. Scharl	Amberg
Prof. Dr. A. Schmutzler	Köln
Prof. Dr. W. Simon	Stuttgart
Dr. E. F. Solomyer	Tübingen
PD Dr. R. Souchon	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)
PD Dr. M. Untch	München
Prof. Dr. W. Jonat	Kiel
Dr. A. Schneeweiß	Heidelberg

---

## Anhang 9: Statements mit Evidence und Empfehlungsgrad und der definitiv zugrunde liegenden Literatur

### A Lokoregionär begrenzte Primärerkrankung

#### Statement 1

Als notwendige Basisuntersuchungen gelten:

- **Tastuntersuchung** von Mamma und Lymphabflussgebieten (GCP)
- **Mammographie** in Standardaufnahmetechnik, cc = craniocaudal und mlo = mediolateral oblique = Schrägaufnahme (LOE 1a, Empfehlungsgrad A) (83, 569)
- **Ultraschalldiagnostik** mit Hochfrequenzsonden (LOE 2b, Empfehlungsgrad B) (465, 569)  
ggf. ergänzend
- **MRT** zum lokalen Staging nach histologisch nachgewiesenem Tumor. (LOE 4, Empfehlungsgrad C) (548, 569)

#### Literatur:

##### Palpation

- (28) Ashley S, Royle GT, Corder A, Herbert A, et al. Clinical, radiological and cytological diagnosis of breast cancer in young women. *Br J Surg* 1989;76:835-7. (NHMRC)
- (35) 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; 69:137-41 (SIGN)
- (104) 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; 125:893-6 (SIGN)
- (133) Ciatto S, Cariaggi P, Bulgaresi P, Confortini M, Bonardi R. Fine needle aspiration cytology of the breast: review of 9533 consecutive cases. *Breast* 1993; 2:87-90 (SIGN)
- (171) Davies GC, Millis RR, Hayward JL. Assessment of axillary lymph node status. *Ann Surg* 1980;192:148-51. (NHMRC)
- (191) Di Pietro S, Fariselli G, Bandieramonte G, Coopmans de Yoldi G, Guzzon A, Vignotti G, et al. Systematic use of the clinical-mammographic-cytologic triplet for the early diagnosis of mammary carcinoma. *Tumori* 1985; 71:179-85 (SIGN)
- (192) Di Pietro S, Fariselli G, Bandieramonte G, Lepera P, Coopmans de Yoldi G, Vignotti 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; 13:335-40 (SIGN)
- (198) Dixon JM, Anderson TJ, Lamb J, Nixon SJ, Forrest AP. Fine needle aspiration cytology in relationship to clinical examination and mammography in the diagnosis of a solid breast mass. *Br J Surg* 1984; 71:593-6 (SIGN)
- (267) 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;152:765-72. (NHMRC)
- (298) Galea M, Blamey RW. Diagnosis by team work: an approach to conservatism. *Br Med Bull* 1991; 47:295-304 (SIGN)
- (321) Green B, Dowley A, Turnbull LS, Smith PA, Leinster SJ, Winstanley JH. Impact of fine-needle aspiration cytology, ultrasonography and mammography on open biopsy rate in patients with benign breast disease. *Br J Surg* 1995; 82:1509-11 (SIGN)
- (328) Hahn P, Hallberg O, Schnurer LB. Combination of clinical examination, mammography and aspiration cytology in the diagnosis of carcinoma of the breast (179 cases). *Strahlentherapie* 1980; 156:475-9 (SIGN)
- (353) 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 tumours. A prospective study. *Cancer* 1987; 60:1866-71 (SIGN)
- (551) Osuch JR. Abnormalities on physical examination. In: Harris JP, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, editors. *Diseases of the breast*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 110-3. (CANADA)
- (569) Perry NM, on behalf of the EUSOMA Working Party: Quality assurance in the diagnosis of breast disease. *Eur. J. Cancer* 2001;37,159-172 (AGO)

##### Mammographie

- (7) Adler DD, Helvie MA, Ikeda DM. Nonpalpable, probably benign breast lesions: follow-up strategies after initial detection on mammography. *AJR Am J Roentgenol* 1990;155:1195-1201. (CANADA)

- (20) Anderson ED, Muir BB, Walsh JS, Kirkpatrick AE. The efficacy of double reading mammograms in breast screening. *Clin Radiol* 1994;49:248-51. (CANADA)
- (25) Anttinen I, Pamilo M, Soiva M, Roiha M. Double reading of mammography screening films — one radiologist or two? *Clin Radiol* 1993;48:414-21. (CANADA)
- (35) 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; 69:137-41 (SIGN)
- (83) 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 2004; 165:221-224. [CANADA]**
- (84) Breast imaging reporting and data system (BIRADStm). 2nd ed. Reston (VA): American College of Radiology; 1995. (CANADA)
- (104) 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; 125:893-6 (SIGN)
- (121) Canadian Association of Radiologists. Mammography accreditation programme. Montreal: Canadian Association of Radiologists. Canadian Association of Radiologists 1992. [CANADA]
- (177) De Paredes ES. Evaluation of abnormal screening mammograms. *Cancer* 1994;74:342-9. (CANADA)
- (192) Di Pietro S, Fariselli G, Bandieramonte G, Lepera P, Coopmans de Yoldi G, Vignotti 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; 13:335-40 (SIGN)
- (198) Dixon JM, Anderson TJ, Lamb J, Nixon SJ, Forrest AP. Fine needle aspiration cytology in relationship to clinical examination and mammography in the diagnosis of a solid breast mass. *Br J Surg* 1984; 71:593-6 (SIGN)
- (202) Donegan WL. Diagnosis. In: Donegan WL, Spratt JS, editors. *Cancer of the breast*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1995. p. 157-205. (CANADA)
- (203) Donegan WL. Staging and primary treatment. In: Donegan WL, Spratt JS, editors. *Cancer of the breast*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1995. p. 357-442. (CANADA)
- (278) Fornage BD. Ultrasound-guided percutaneous needle biopsy on nonpalpable breast masses. In: Harris JR, Lippman MC, Morrow M, Hellman S, editors. *Diseases of the breast*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 152-8. (Canada)
- (298) Galea M, Blamey RW. Diagnosis by team work: an approach to conservatism. *Br Med Bull* 1991; 47:295-304 (SIGN) (CANADA)
- (309) Gisvold JJ, Goellner JR, Grant CS, Donohue JH, Sykes MW, Karsell PR, et al. Breast biopsy: a comparative study of stereotactically guided core and excisional techniques. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:815-20. (Canada)
- (318) Gram L, Lund E, Slenker S. Quality of life following a false positive mammogram. *Br J Cancer* 1990;62:1018-22. (CANADA)
- (321) Green B, Dowley A, Turnbull LS, Smith PA, Leinster SJ, Winstanley JH. Impact of fine-needle aspiration cytology, ultrasonography and mammography on open biopsy rate in patients with benign breast disease. *Br J Surg* 1995; 82:1509-11 (SIGN)
- (347) Helvie MA, Ikeda DM, Adler DD. Localization and needle aspiration of breast lesions: complications in 370 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157: 711-4. (Canada)
- (357) Holland R, Hendriks JH, Vebeek AL, Mravunac M, Schuurmans Stekhoven JH. Extent, distribution, and mammographic/histological correlations of breast carcinoma in situ. *Lancet* 1990;335:519-22. (CANADA)
- (373) Iles SE, MacGregor JH, Bodurtha AJ, Bernardo AI, Daniels C. Stereotactic fine-needle aspiration cytology of nonpalpable breast lesions. initial experience in a tertiary-care institution. *Can Assoc Radiol J* 1994;45:28-34. (Canada)
- (416) Kopans DN. *Mammography in breast imaging*. Philadelphia: Lippincott; 1989. p. 59-114. (CANADA)
- (442) Lesnick GJ. Detection of breast cancer in young women. *JAMA* 1977; 237:967-9. (CANADA)
- (476) Margolese R, Poisson R, Shibata HR, Pilch Y, Lerner H, Fisher B. The technique of segmental mastectomy (lumpectomy) and axillary dissection: a syllabus from the National Surgical Adjuvant Breast Project workshops. *Surgery* 1987;102:828-34. (CANADA)
- (478) Martelli G, Pilotti S, Coopmans de Yoldi G, Viagnotti 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; 76:476-9 (SIGN)
- (510) Morrow M, Schmidt R, Cregger B, Hassett C, Cox S. Preoperative evaluation of abnormal mammographic findings to avoid unnecessary breast biopsies. *Arch Surg* 1994;129:1091-6. (CANADA)
- (562) Parker SH, Burbank F, Jackman RJ, Aucreman CJ, Cardenosa G, Cink TM, et al. Percutaneous large-core breast biopsy: a multi-institutional study. *Radiology* 1994;193:359-64. (Canada)
- (569) Perry NM, on behalf of the EUSOMA Working Party: Quality assurance in the diagnosis of breast disease. Eur. J. Cancer 2001;37,159-172 (AGO)**
- (656) Sickles EA. Management of probably benign breast lesions [review]. *Radiol Clin North Am* 1995;33:1123-30. (SIGN) (CANADA)
- (655) Sickles EA. Practical solutions to common mammographic problems: tailoring the examination. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151:31-9. (CANADA)
- (676) Sneige N, Fornage BD, Saleh G. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of nonpalpable breast lesions. Cytologic and histologic findings. *Am J Clin Pathol* 1994;102:98-101. (Canada)

- (690) Stomper PC, Connolly JL. Mammographic features predicting an extensive intraductal component in early-stage infiltrating ductal carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1992;158:269–72. (NHMRC)
- (694) Sullivan DC. Needle core biopsy of mammographic lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:601-8. (Canada)
- (697) Talamonti MS, Morrow M. The abnormal mammogram. In: Harris JR, Lippman MC, Morrow M, Hellman S, editors. *Diseases of the breast*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 114-21. (CANADA)
- (710) Thurfjell E. Mammography screening methods and diagnostic results. *Acta Radiol Suppl* 1995;395:1-22. (CANADA)

#### Ultraschall

- (45) Bassett LW, Kimme-Smith C. Breast sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1991;156:449-55. (CANADA)
- (416) Kopans DB, Meyer JE, Lindfors KK. Whole-breast US imaging. Four-year follow-up. *Radiology* 1985;157:505-7. (CANADA)
- (465) Madjar H, Ladner H, Sauerbrei W. Pre-operative staging of breast cancer by palpation, mammography and high resolution ultrasound. *Ultrasound in obstetrics and gynaecology* 1993;3:185–90. (NHMRC)**
- (569) Perry NM, on behalf of the EUSOMA Working Party: Quality assurance in the diagnosis of breast disease. *Eur. J. Cancer* 2001;37,159-172 (AGO)**
- (606) Robidoux A. Symposium — recent trends in the management of breast cancer: 2. When and how to perform a biopsy for mammographic abnormalities. *Can J Surg* 1992;35:366-70. (CANADA)
- (236) Fajardo L. Stereotactic fine needle aspiration breast biopsy. In Parker S, Jobe W. *Percutaneous breast biopsy*, New York: Raven Press, 1993. (NHMRC)
- (563) Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, Burke BJ, et al. Nonpalpable breast lesions: stereotactic automated large-core biopsies. *Radiology* 1991;180:403–7. (NHMRC)

#### MRT

- (4) Abraham DC, Jones RC, Jones SE, et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging. *Cancer* 1996; 78:91-100. (ACR)
- (548) Orel SG, Schnall MD, Powell CM, et al. Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR-guided biopsy. *Radiology* 1995; 196:115-122. (ACR)**
- (569) Perry NM, on behalf of the EUSOMA Working Party: Quality assurance in the diagnosis of breast disease. *Eur. J. Cancer* 2001;37,159-172 (AGO)**

#### Statement 2

Bei Karzinomverdacht muss eine histologische Abklärung erfolgen.

**(LOE 1c, Empfehlungsgrad A)** (694)

Zur besseren Therapieplanung wird eine prätherapeutische Stanzbiopsie empfohlen.

**(LOE 3b, Empfehlungsgrad B)** (569)

- (35) Azzarelli A, Guzzo A, Pilotti S, Quagliuolo V, Bono A, Di Pietro S. Accuracy of breast cancer diagnosis by physical radiologic and cytologic combined examinations. *Tumori* 1983; 69:137-41 (SIGN)
- (104) 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; 125:893-6 (SIGN)
- (115) Caines J, Cantin J, Hugi MR, Bowman DM, McGregor M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 2. Investigation of lesions detected by mammography. *CMAJ* 1998;158(3 Suppl):S9-S14. Available: [www.cma.ca/cmaj/vol-158/issue-3/breastcpg/0009.htm](http://www.cma.ca/cmaj/vol-158/issue-3/breastcpg/0009.htm) (CANADA)
- (116) Caines JS, Chantziantoniou K, Wright BA, Konok GP, Iles SE, Bodurtha A, et al. Nova Scotia Breast Screening Program experience: use of needle core biopsy in the diagnosis of screening-detected abnormalities. *Radiology* 1996;198:125-30. (CANADA)
- (117) Caines JS, McPhee MD, Konok GP, Wright BA. Stereotaxis needle core biopsy of breast lesions using a regular mammography table with an adaptable stereotaxis device. *AJR Am J Roentgenol* 1994;163:317-21. (CANADA)
- (133) Ciatto S, Cariaggi P, Bulgaresi P, Confortini M, Bonardi R. Fine needle aspiration cytology of the breast: review of 9533 consecutive cases. *Breast* 1993; 2:87-90 (SIGN)
- (191) Di Pietro S, Fariselli G, Bandieramonte G, Lepera P, Coopmans de Yoldi G, Vignotti 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; 13:335-40 (SIGN)
- (198) Dixon JM, Anderson TJ, Lamb J, Nixon SJ, Forrest AP. Fine needle aspiration cytology in relationship to clinical examination and mammography in the diagnosis of a solid breast mass. *Br J Surg* 1984; 71:593-6 (SIGN)
- (203) Donegan WL. Staging and primary treatment. In: Donegan WL, Spratt JS, editors. *Cancer of the breast*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1995. p. 357-442. (CANADA)
- (236) Fajardo L. Stereotactic fine needle aspiration breast biopsy. In Parker S, Jobe W. *Percutaneous breast biopsy*, New York: Raven Press, 1993. (NHMRC)

- (278) Fornage BD. Ultrasound-guided percutaneous needle biopsy on nonpalpable breast masses. In: Harris JR, Lippman MC, Morrow M, Hellman S, editors. Diseases of the breast. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 152-8. (CANADA)
- (298) Galea M, Blamey RW. Diagnosis by team work: an approach to conservatism. *Br Med Bull* 1991; 47:295-304 (SIGN)
- (309) Gisvold JJ, Goellner JR, Grant CS, Donohue JH, Sykes MW, Karsell PR, et al. Breast biopsy: a comparative study of stereotactically guided core and excisional techniques. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:815-20. (CANADA)
- (321) Green B, Dowley A, Turnbull LS, Smith PA, Leinster SJ, Winstanley JH. Impact of fine-needle aspiration *cytology, ultrasonography and mammography on open biopsy rate in patients with benign breast disease*. *Br J Surg* 1995; 82:1509-11(SIGN)
- (347) Helvie MA, Ikeda DM, Adler DD. Localization and needle aspiration of breast lesions: complications in 370 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157: 711-4. (CANADA)
- (372) Ikeda DM, Andersson I. Ductal carcinoma in situ: atypical mammographic appearances. *Radiology* 1989;172:661-6. (CANADA)
- (373) Iles SE, MacGregor JH, Bodurtha AJ, Bernardo AI, Daniels C. Stereotactic fine-needle aspiration cytology of nonpalpable breast lesions. initial experience in a tertiary-care institution. *Can Assoc Radiol J* 1994;45:28-34. (CANADA)
- (403) Kinkel K, Gilles R, Feger C, Guinebretiere JM, Tardivon AA, Masselot J, et al. Focal areas of increased opacity in ductal carcinoma in situ of the comedo type: mammographic-pathologic correlation. *Radiology* 1994;192:443-6. (CANADA)
- (455) Lippman M, Morrow M, Osborne CK, editors. Diseases of the breast. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 383-401. (CANADA)
- (478) Martelli G, Pilotti S, Coopmans de Yoldi G, Viagnotti 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; 76:476-9 (SIGN)
- (496) Minkowitz S, Moskowitz R, Khafil RA, Alderete MN. TRU-CUT needle biopsy of the breast. *Cancer* 1986;57:320-3. (CANADA)
- (562) Parker SH, Burbank F, Jackman RJ, Aucreman CJ, Cardenosa G, Cink TM, et al. Percutaneous large-core breast biopsy: a multi-institutional study. *Radiology* 1994;193:359-64. (CANADA)
- (563) Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, Burke BJ, et al. Nonpalpable breast lesions: stereotactic automated large-core biopsies. *Radiology* 1991;180:403-7. (NHMRC)
- (569) Perry NM, on behalf of the EUSOMA Working Party: Quality assurance in the diagnosis of breast disease. Eur. J. Cancer 2001;37,159-172 (AGO)**
- (633) Schmidt WA, Wachtel MS, Jones MK, Thurmond AS, DuBois PM, Pommier RF, et al. The triple test: a cost effective diagnostic tool. *Lab Med* 1994; 25:715-9 (SIGN)
- (676) Sneige N, Fornage BD, Saleh G. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of nonpalpable breast lesions. Cytologic and histologic findings. *Am J Clin Pathol* 1994;102:98-101. (CANADA)
- (694) Sullivan DC. Needle core biopsy of mammographic lesions. AJR Am J Roentgenol 1994;162:601-8. (CANADA)**

### Statement 3

Bereits prätherapeutisch sollte bei lokal fortgeschrittenem oder symptomatischem Karzinom ein Staging erfolgen mit folgenden Einzeluntersuchungen:

- Röntgen-Thorax-Untersuchung
- Leber-sonographie
- Skelettszintigraphie

**(LOE 2b, Empfehlungsgrad B) (12, 164)**

- (12) **Alderson PO, Adams DF, McNeil BJ, et al. Computed tomography, ultrasound, and scintigraphy of the liver in patients with colon or breast carcinoma: a prospective comparison. Radiology 1983;149:225-230. (CANADA)**
- (17) American Society of Clinical Oncology. 1997 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on November 7, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1998; 16:793-795. [NHMRC]
- (38) Baker RR, Holmes ER, Alderson PO, Khouri NF, Wagner HN. An evaluation of bone scans as screening procedures for occult metastases in primary breast cancer. *Ann Surg* 1977;186:363-7. (CANADA)
- (83) 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;165:221-4. (CANADA)
- (106) Butzelaar RMJM, van Dongen JA, van der Schoot JB, van Ulden BJJ. Evaluation of routine pre-operative bone scintigraphy in patients with breast cancer. *Eur J Cancer* 1977;13:19-21. (CANADA)
- (119) Campbell DJ, Banks AJ, Oates GD. The value of preliminary bone scanning in staging and assessing the prognosis of breast cancer. *Br J Surg* 1976;63:811-6. (CANADA)
- (135) Ciatto S, Pacini P, Azzini V, et al. Preoperative staging of primary breast cancer. A multicentric study. *Cancer* 1988;61:1038-40. (CANADA)

- (138) Citrin DL, Bessent RG, Greig WR, McKellar NJ, Furnival C, Blumgart LH. The application of the <sup>99</sup>Tcm phosphate bone scan to the study of breast cancer. *Br J Surg* 1975;62:201-4. (CANADA)
- (141) Clark CP, Foreman ML, Peters GN, Cheek JH, Sparkman RS. Efficacy of preoperative liver function tests and ultrasound in detecting hepatic metastasis in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1988;167:510-4 (CANADA)
- (142) Clark DG, Painter RW, Sziklas JJ. Indications for bone scans in preoperative evaluation of breast cancer. *Am J Surg* 1978;135:667-70. (CANADA)
- (156) Coleman RE, Rubens RD, Fogelman I. Reappraisal of the baseline bone scan in breast cancer. *J Nucl Med* 1988;29:1045-9. (CANADA)
- (161) Cox MR, Gilliland R, Odling-Smee GW, Spence RAJ. An evaluation of radionuclide bone scanning and liver ultrasonography for staging breast cancer. *Aust NZ J Surg* 1992;62:550-5. (CANADA)
- (164) 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;14:66-9. (CANADA)**
- (178) De Rivas L, Coombes RC, McCready VR, et al. Tests for Liver metastases in breast cancer: Evaluation of liver scan and liver ultrasound. *Clin Oncol* 1980;6:225-30. (CANADA)
- (297) Galasko CSB. The detection of skeletal metastases for mammary cancer by gamma camera scintigraphy. *Br J Surg* 1969;56:757-64. (CANADA)
- (304) Gerber FH, Goddreau JJ, Kirschnner PT, Fouty WJ. Efficacy of preoperative and postoperative bone scanning in the management of breast carcinoma. *N Engl J Med* 1977;197:300-24. (CANADA)
- (313) Glynne-Jones R, Young T, Ahmed A, Ell PJ, Berry RJ. How far investigations for occult metastases in breast cancer aid the clinician. *Clin Oncol* 1991;3:65-72. (CANADA)
- (329) Hahn P, Vikterlof KJ, Rydman H, Beckman KW, Blom O. The value of whole body bone scan in the pre-operative assessment in carcinoma of the breast. *Eur J Nucl Med* 1979;4:207-10. (CANADA)
- (355) Hoffman HC, Marty R. Bone scanning. Its value in the preoperative evaluation of patients with suspicious breast masses. *Am J Surg* 1972;124:194-9. (CANADA)
- (397) Kennedy H, Kennedy N, Barclay M, Horobin M. Cost efficiency of bone scans in breast cancer. *Clin Oncol* 1991;3:73-7. 12(CANADA)
- (401) Khansur T, Haick A, Patel B, Balducci L, Vance R, Thigpen T. Evaluation of bone scan as a screening work-up in primary and local-regional recurrence of breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1987;10:167-70. (CANADA)
- (424) Kunkler IH, Merrick MV, Rodger A. Bone scintigraphy in breast cancer: a nine-year follow-up. *Clin Radiol* 1985;36:279-82. (CANADA)
- (486) McNeil BJ, Pace PD, Gray EB, Adelstein SJ, Wilson RE. Preoperative and follow-up bone scans in patients with primary carcinoma of the . *Surg Gynecol Obstet* 1978;147:745-8. (CANADA)
- (538) Nomura Y, Kondo H, Yamagata J, et al. Evaluation of liver and bone scanning in patients with early breast cancer, based on results obtained more advanced cancer patients. *Eur J Cancer* 1978;14:1129-36. (CANADA)
- (542) O'Connell MJ, Wahner HW, Ahmann DL, Edis AJ, Silvers A. Value of preoperative radionuclide bone scan in suspected primary breast carcinoma. *Mayo Clin Proc* 1978;53:221-6. (CANADA)
- (645) Sears HF, Gerber FH, Sturtz DL, Fouty WJ. Liver scan and carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1975;140:409-11. (CANADA)
- (770) Wikenheiser KA, Silberstein EB. Bone scintigraphy screening in stage I-II breast cancer: Is it cost-effective? *Cleve Clin J Med* 1996;63:43-7. (CANADA)
- (771) Wilson GS, Rich MA, Brennan MJ. Evaluation of bone scan in preoperative clinical staging of breast cancer. *Arch Surg* 1980;115:415-9. (CANADA)
- (779) Yeh KA, Fortunato L, Ridge JA, Hoffman JP, Eisenberg BL, Sigurdson ER. Routine bone scanning in patients with T1 and T2 breast cancer: A waste of money. *Ann Surg Oncol* 1995;2:319-24. (CANADA)

#### Statement 4

Die komplette Exstirpation des Tumors mit einem tumorfreien Resektionsrand (R0) ist die Basis der Therapie für alle nicht fortgeschrittenen Mammakarzinome.  
**(LOE 1c, Empfehlungsgrad A) (67, 597)**

- (67) **Bilchert-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;23,101-109 (AGO)**
- (87) British Columbia Cancer Agency. Cancer treatment policies: breast tumours group section. 5th ed. Vancouver. British Columbia Cancer Agency 1995. [CANADA]
- (474) Margolese R. Surgical considerations in selecting local therapy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;11:41-8. (CANADA)
- (475) Margolese RG and Lasry JM. Ambulatory surgery for breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2000;7:181-7. (CANADA)
- (476) Margolese RG, Poisson R, Shibata H, Pilch Y, Lerner H, Fisher B. The technique of segmental mastectomy (lumpectomy) and axillary dissection: a syllabus from the National Surgical Adjuvant Breast Project workshops. *Surgery* 1987;102:828-34. (CANADA)



- (597) **Renton SC, Garett IC, Ford HT, Corbishley C, Sutcliffe R. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. Eur. J. Surg. Oncol. 1996 Feb.;22(1):17-22 (AGO)**
- (606) Robidoux A. Symposium — recent trends in the management of breast cancer:2. When and how to perform a biopsy for mammographic abnormalities. Can J Surg 1992;35:366-70. (CANADA)
- (659) Silverstein MJ, Gamagami P, Rosser RJ, Gierson ED, Colburn WE, Handel N, et al. Hooked-wire-directed breast biopsy and over penetrated mammography. Cancer 1987;59:715-22. (CANADA)

### Statement 5

Der mikroskopisch gemessene Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand sollte 1 mm oder mehr für das invasive Karzinom bzw. die intraduktale Tumorkomponente betragen.  
**(LOE 1b, Empfehlungsgrad B)** (67, 636)

### Statement 6

Der mikroskopisch gemessene Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand sollte 5 mm oder mehr für das intraduktale Karzinom (DCIS) betragen.  
**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A)** (654, 661)

- (67) **Bilchert-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. 1997,23,101-109 (AGO)**
- (87) British Columbia Cancer Agency. Cancer treatment policies: breast tumours group section. 5th ed. Vancouver. British Columbia Cancer Agency 1995. [CANADA]
- (474) Margolese R. Surgical considerations in selecting local therapy. J Natl Cancer Inst Monogr 1992;11:41-8. (CANADA)
- (475) Margolese RG and Lasry JM. Ambulatory surgery for breast cancer patients. Ann Surg Oncol 2000;7:181-7. (CANADA)
- (476) Margolese RG, Poisson R, Shibata H, Pilch Y, Lerner H, Fisher B. The technique of segmental mastectomy (lumpectomy) and axillary dissection: a syllabus from the National Surgical Adjuvant Breast Project workshops. Surgery 1987;102:828-34. (CANADA)
- (597) Renton SC, Garett IC, Ford HT, Corbishley C, Sutcliffe R. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. Eur. J. Surg. Oncol. 1996 Feb.;22(1):17-22 (AGO)
- (606) Robidoux A. Symposium — recent trends in the management of breast cancer:2. When and how to perform a biopsy for mammographic abnormalities. Can J Surg 1992;35:366-70. (CANADA)
- (636) **Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, Connolly JL, Recht A, Duda RB, Eberlein TJ, Mayzel K, Silver B, Harris JR: 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 74 (1994) 1746-1751(DKG-N)**
- (654) **Sibbering M, Blamey R. Nottingham experience. In: Silverstein MJ, ed. Ductal carcinoma in situ. Baltimore: Williams&Wilkins; 1997:367-372 (DKG-N)**
- (659) Silverstein MJ, Gamagami P, Rosser RJ, Gierson ED, Colburn WE, Handel N, et al. Hooked-wire-directed breast biopsy and over penetrated mammography. Cancer 1987;59:715-22. (CANADA)
- (661) **Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast [see comments]. N Engl J Med 1999;340: 1455-1461(CANADA)**

### Statement 7

Eine **brusterhaltende Therapie** (BET) mit nachfolgender Bestrahlungsbehandlung ist bezüglich des Überlebens mindestens gleichwertig zu einer alleinigen **modifiziert radikalen Mastektomie** (MRM).  
**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A)** (212, 246, 740, 757, 761)

Deshalb sollten alle Patientinnen über die Möglichkeit der **brusterhaltenden Therapie** (BET) und der MRM **mit und ohne Sofortrekonstruktion** aufgeklärt werden. Ihnen muss Zeit für die Entscheidungsfindung eingeräumt werden. Der Wunsch der Patientin ist zu respektieren.  
**(GCP)**

- (212) **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;335:1444-1455. (NHMRC) (SIGN) (NCCN)**
- (246) **Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. 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;347:1233-1241. (NCCN) (ICSI-Class A) (CANADA) (AGO) (ICSI Class A)**

- (282) 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 (see comments). *J Clin Oncol* 1998;16:3439-60 (NHMRC)
- (516) Moyer A. Psychosocial outcomes of breast-conserving surgery versus mastectomy: a meta-analytic review [published erratum appears in *Health Psychol* 1997 Sep;16(5):442]. *Health Psychol* 1997;16:284-98. (NHMRC)
- (730) van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, van der Schueren E, Helle PA, van Zijl K, Bartelink H. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1143-1150. (ICSI Class A)
- (740) **Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-1232 (ICSI Class A) (NCCN)**
- (753) Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M, van Tienhoven G, Andersen KW, Sylvester RJ, van Dongen JA; Danish Breast Cancer Cooperative Group. Breast Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. 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;19:1688-97(CANADA)
- (757) **Wald NJ, Murphy P, Major P, et al. UKCCCR multicentre randomised controlled trial of one and two view mammography in breast cancer screening. *BMJ* 1995; 311:1189-1193.**
- (761) **Weaver DL, Krag DN, Takamura A, Seth PH, O'Connell M. Pathologic analysis of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88:1099-1107.**

## Statement 8

Ziel der operativen Therapie ist die Brusterhaltung.  
**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A) (248, 753)**

- (41) Bartelink H, Borger J, van Dongen J, Peterse J. The impact of tumor size and histology on local control and breast conserving therapy. *Radiother Oncol* 1988;11:297-303. (CANADA)
- (245) Fisher B, Anderson S (1994). Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast : NSABP trials. *World J. Surg.* 18,63-69 (AGO)
- (248) **Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM (1995). 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. *New Eng. J. Med.* 333,1456-1461 (AGO)**
- (259) Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: NSABP B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1993-2000. (CANADA)
- (270) Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, Constantino J, Fisher B, Paik S, et al. Pathologic findings from the NSABP eight-year update of protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer* 1999;86:429-38. (CANADA)
- (281) Fortin A, Larochelle M, Laverdiere J, Lavertu S, Tremblay D. Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:101-9. (CANADA)
- (290) Freedman G, Fowble B, Hanlon A, Nicolaou N, Fein D, Hoffman J, et al. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1999;44:1005-15. (CANADA)
- (375) Jacquemier J, Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Spitalier JM. An assessment of extensive intraductal component as a risk for local recurrence after breast conserving therapy. *Br J Cancer* 1990;61:873-6. (CANADA)
- (408) Klimberg VS, Harris S, Korourian S. Assessing margin status. *Surgical Oncology* 1999;8:77-84. (CANADA)
- (426) Kurtz J, Jacquemier J, Amalric R, Bra H, Ayme Y, Hans D, et al. Is breast conservation after local recurrence feasible? *Eur J Cancer* 1991;27:240-4. (CANADA)
- (441) Leopold KA, Recht A, Schnitt SJ, Connolly JL, Rose MA, Silver B, et al. Results of conservative surgery and radiation therapy for multiple synchronous cancers of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:11-6. (CANADA)
- (454) Lindley R, Bulman A, Parsons P, Phillips R, Henry K, Ellis H. Histologic features predictive of an increased risk of early local recurrence after treatment of breast cancer by local tumor excision and radical radiotherapy. *Surgery* 1989;105:13-20. (CANADA)
- (474) Margolese R. Surgical considerations in selecting local therapy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;11:41-8. (CANADA)
- (476) Margolese RG, Poisson R, Shibata H, Pilch Y, Lerner H, Fisher B. The technique of segmental mastectomy (lumpectomy) and axillary dissection: a syllabus from the National Surgical Adjuvant Breast Project workshops. *Surgery* 1987;102:828-34. (CANADA)
- (545) Obedian E, Haffty BG. Negative margin status improves local control in conservatively managed breast cancer patients. *Cancer Journal from Scientific American* 2000;6:28-33. (CANADA)
- (637) Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR, Hellman S, Cohen RB. Pathological predictors of early local recurrence in stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer* 1984;53:1049-57. (CANADA)
- (678) Solin LJ, Fowble BL, Schultz DJ, Goodman RL. The significance of pathology margins of the tumor excision on the outcome of patients treated with definitive radiation for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:279-87. (CANADA)

- (702) Taylor ME, Perez CA, Halverson KJ, Kushke RR, Philpott GW, Garcia DM, et al. Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:753-64. (CANADA)
- (729) Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, et al. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC Trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer* 1992;28A:801-5. (CANADA)
- (741) Veronesi U, Luini A, Galimberti V and Zurrada S. Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute trials. *World J Surg* 1994;18:70-5. (CANADA)
- (753) **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;19:1688-97. (CANADA)**

## Statement 9

Eine Indikation zur modifiziert radikalen Mastektomie wird gestellt:

- Diffuse ausgedehnte Kalzifikation von malignem Typ (entsprechend europäischer Leitlinien)
- Ausgedehntes assoziiertes intraduktales Karzinom > 4-5 cm
- Multizentrität (Definition nach Faverly et al. 1994)
- Inkomplette Tumorentfernung, auch nach Nachexzision
- Inflammatorisches Mammakarzinom ggf. nach Vorbehandlung
- Fehlende technische Möglichkeit zur Nachbestrahlung nach brusterhaltender operativer Therapie (Patientin kann nicht flach liegen, kann Arm nicht abduzieren)
- Ablehnung einer Nachbestrahlung von Seiten der Patientin
- Wunsch der Patientin

**(LOE 2b, Empfehlungsgrad B) (245, 753)**

- (41) Bartelink H, Borger J, van Dongen J, Peterse J. The impact of tumor size and histology on local control and breast conserving therapy. *Radiother Oncol* 1988;11:297-303. (CANADA)
- (66) Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, Overgaard M, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;19-25. (NHMRC)
- (245) **Fisher B, Anderson S (1994). Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast : NSABP trials. *World J. Surg.* 18,63-69 (AGO)**
- (248) Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM (1995). 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. *New Eng. J. Med.* 333,1456-1461 (AGO)
- (259) Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: NSABP B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1993-2000. (CANADA)
- (266) Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer [published erratum appears in *N Engl J Med* May, 1994 19;330(20):1467] [see comments]. *N Engl J Med* 1989;320:822-8. (NHMRC)
- (270) Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, Constantino J, Fisher B, Paik S, et al. Pathologic findings from the NSABP eight-year update of protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer* 1999;86:429-38. (CANADA)
- (281) Fortin A, Laroche M, Laverdiere J, Lavertu S, Tremblay D. Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:101-9. (CANADA)
- (290) Freedman G, Fowble B, Hanlon A, Nicolaou N, Fein D, Hoffman J, et al. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1999;44:1005-15. (CANADA)
- (375) Jacquemier J, Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Spitalier JM. An assessment of extensive intraductal component as a risk for local recurrence after breast conserving therapy. *Br J Cancer* 1990;61:873-6. (CANADA)
- (408) Klimberg VS, Harris S, Korourian S. Assessing margin status. *Surgical Oncology* 1999;8:77-84. (CANADA)
- (426) Kurtz J, Jacquemier J, Amalric R, Bra H, Ayme Y, Hans D, et al. Is breast conservation after local recurrence feasible? *Eur J Cancer* 1991;27:240-4. (CANADA)
- (441) Leopold KA, Recht A, Schnitt SJ, Connolly JL, Rose MA, Silver B, et al. Results of conservative surgery and radiation therapy for multiple synchronous cancers of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:11-6. (CANADA)
- (454) Lindley R, Bulman A, Parsons P, Phillips R, Henry K, Ellis H. Histologic features predictive of an increased risk of early local recurrence after treatment of breast cancer by local tumor excision and radical radiotherapy. *Surgery* 1989;105:13-20. (CANADA)
- (474) Margolese R. Surgical considerations in selecting local therapy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;11:41-8. (CANADA)
- (476) Margolese RG, Poisson R, Shibata H, Pilch Y, Lerner H, Fisher B. The technique of segmental mastectomy (lumpectomy) and axillary dissection: a syllabus from the National Surgical Adjuvant Breast Project workshops. *Surgery* 1987;102:828-34. (CANADA)

- (545) Obedian E, Haffty BG. Negative margin status improves local control in conservatively managed breast cancer patients. *Cancer Journal from Scientific American* 2000;6:28-33. (CANADA)
- (637) Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR, Hellman S, Cohen RB. Pathological predictors of early local recurrence in stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer* 1984;53:1049-57. (CANADA)
- (678) Solin LJ, Fowble BL, Schultz DJ, Goodman RL. The significance of pathology margins of the tumor excision on the outcome of patients treated with definitive radiation for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:279-87. (CANADA)
- (702) Taylor ME, Perez CA, Halverson KJ, Kushke RR, Philpott GW, Garcia DM, et al. Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:753-64. (CANADA)
- (729) Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, et al. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC Trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer* 1992;28A:801-5. (CANADA)
- (739) Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, Luini A, et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial [see comments]. *Eur J Cancer* 1990;26:668-70. (NHMRC)
- (741) Veronesi U, Luini A, Galimberti V and Zurrada S. Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute trials. *World J Surg* 1994;18:70-5. (CANADA)
- (753) **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;19:1688-97. (CANADA)**

### Statement 10

Der Wiederaufbau der amputierten weiblichen Brust kann einer Patientin nur nach umfassender Information aller bestehenden Möglichkeiten angeboten werden.

**(GCP).**

Ob diese Maßnahme einen günstigen oder ungünstigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat ist bislang nicht ausreichend untersucht.

**(LOE 4, Empfehlungsgrad D) (54, 713)**

### Statement 11

Die Indikation zur Brustrekonstruktion stellt die Patientin nach einer individuellen Beratung durch ihre beratenden und behandelnden Ärzte.

**(GCP)**

- (26) Armstrong RW, Berkowitz RL, Bolding F. Infection following breast reconstruction [see comments]. *Ann Plast Surg* 1989;23:284-8. (NHMRC)
- (40) Barraclough B. *Breast reconstruction – immediate or delayed*. World Congress of Surgery, 1997. (NHMRC)
- (54) **Beasley ME. The pedicled TRAM as preference for immediate autogenous tissue breast reconstruction. *Clin Plast Surg* 1994;21:191-205. (NHMRC)**
- (80) Bostwick J, III. Reconstruction after mastectomy. *Surg Clin North Am* 1990;70:1125-40. (NHMRC)
- (90) Brooks PM. Silicone breast implantation: doubts about the fears. *Med J Aus* 1995;162:432-4. (NHMRC)
- (99) Burcham J. *Breast reconstruction: a review of the research and patient and professional resources*. Woolloomooloo, NSW: NHMRC National Breast Cancer Centre, 1998. (NHMRC)
- (241) Feller AM. Free TRAM. Results and abdominal wall function. *Clin Plast Surg* 1994;21:223-32. (NHMRC)
- (248) Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomised clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer (see comments). *N.Engl.J.Med.* 1995;333:1456-61 (NHMRC)
- (279) Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, Prescott RJ, McArdle CS, Harnett AN et al. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. Scottish Cancer Trials Breast Group (see comments). *Lancet* 1996;348:708-13 (NHMRC)
- (306) Gilboa D, Borenstein A, Floro S, Shafir R, et al. Emotional and psychosocial adjustment of women to breast reconstruction and detection of subgroups at risk for psychological morbidity. *Ann Plast Surg* 1990;25:397-401. (NHMRC)
- (452) Liljegren G, Holmberg L, Adami HO, Westman G, Graffman S, Bergh J. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: five-year results of a randomized trial. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group (see comments). *N.Natl.Cancer Inst.* 1994;86:717-22 (NHMRC)
- (477) Marshall DR. The contralateral breast flap in reconstruction of the breast and chest wall. *Ann Plast Surg* 1993;31:508-13. (NHMRC)
- (503) Moore TS, Farrell LD. Latissimus dorsi myocutaneous flap for breast reconstruction: long-term results. *Plast Reconstr Surg* 1992;89:666-72. (NHMRC)

- (686) Stevens LA, McGrath MH, Druss RG, Kister SJ, *et al.* The psychological impact of immediate breast reconstruction for women with early breast cancer. *Plast Reconstr Surg* 1984;73:619–28. (NHMRC)
- (53) Bayerl A., Frank D., Lenz A., Hoss C., Lukas P., Feldmann HJ., Molls M. [Local tumor control and cosmetic outcome following breast-conserving surgery and radiation up to a total dose of 56 Gy without boost in breast cancer]. [German] (DKG-R)
- (432) Langstein HN. Cheng MH. Singletary SE. Robb GL. Hoy E. Smith TL. Kroll SS. Breast cancer recurrence after immediate reconstruction: patterns and significance. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 111(2):712-20; discussion 721-2, 2003 Feb. (DKG-R)
- (114) Caffo, O. Cazzolli D. Scalet A. Zani B. Ambrosini G. Amichetti M. Bernardi D. Brugnara S. Ciagli G. Lucenti A. Natale N. Agugiaro S. Eccher C. and Galligioni E. Concurrent adjuvant chemotherapy and immediate breast reconstruction with skin expanders after mastectomy for breast cancer *Breast Cancer Research & Treatment*. 60(3):267-275, 2000. (DKG-R)
- (370) Hultman CS. Daiza S. Skin-sparing mastectomy flap complications after breast reconstruction: review of incidence, management, and outcome. *Annals of Plastic Surgery*. 50(3):249-55; discussion 255, 2003 Mar. (DKG-R)
- (419) Krueger EA. Wilkins EG. Strawderman M. Cederna P. Goldfarb S. Vicini FA. Pierce LJ. Complications and patient satisfaction following expander/implant breast reconstruction with and without radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 49(3):713-21, 2001 Mar 1. (DKG-R)
- (431) Landau, D. Morris, S. L. Sacks, N. Gui, G. A'Hern, R. Ross, G. The impact of radiotherapy on the outcome of immediate post-mastectomy breast reconstruction using implants, with and without myocutaneous flap transfer. *European Journal of Cancer*. 37(Supplement 6). October, 2001. S186. (DKG-R)
- (667) Singletary SE. New approaches to surgery for breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 8(4):265-86, 2001 Dec. (DKG-R)
- (713) **Tran NV. Chang DW. Gupta A. Kroll SS. Robb GL. Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 108(1):78-82, 2001 Jul. (DKG-R)**
- (735) Vandeweyer E. Hertens D. Nogaret JM. Deraemaeker R. Immediate breast reconstruction with saline-filled implants: no interference with the oncologic outcome?. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 107(6):1409-12, 2001 May. (DKG-R)
- (734) Vandeweyer, E. Deraemaeker, R. Nogaret, J. M. Hertens, D. Institution Immediate breast reconstruction with implants and adjuvant chemotherapy: A good option? *European Journal of Cancer*. 36(Supplement 5). September, 2000. S59. (DKG-R)
- (755) Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot J-C, Jager JJ, Pierart M, Poortmans PM, Struikmans H, Van der Hulst M, Van der Schueren E, Bartelink H The influence of the boost in breast-conserving therapy on cosmetic outcome in the eorte 'boost versus no boost' trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 45(3):677-685, 1999. (DKG-R)
- (780) Young AE. The surgical management of early breast cancer. *International Journal of Clinical Practice*. 55(9):603-8, 2001 Nov. (DKG-R)

## Statement 12

Die axilläre Lymphonodektomie ist Bestandteil des operativen Vorgehens beim invasiven Mammakarzinom. Standard stellt die Ausräumung der Level I und II dar, wobei mindestens 10 Lymphknoten entfernt und untersucht werden sollten. Bei axillärem Lymphknotenbefall stellt die operative Entfernung der Achsellymphknoten nicht nur eine diagnostische, sondern auch eine therapeutische Maßnahme zur Minderung des Lokalrezidivrisikos dar. **(LOE 1a, Empfehlungsgrad A)** (18, 267, 591)

## Statement 13

Wenn die Entfernung des Sentinel-Lymphknoten durchgeführt wird, müssen die Qualitätskriterien der Fachgesellschaften eingehalten werden. **(LOE 2a, Empfehlungsgrad B)** (10, 310)

- (10) **Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku NN, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996;276:1818-22. (CANADA)**
- (18) American Society of Clinical Oncology. 1997 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on November 7, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1998; 16:793-795. [NHMRC]
- (21) Anderson TJ, Lamb J, Alexander F, Lutz W, Chetty U, Forrest AP, et al. Comparative pathology of prevalent and incident cancers detected by breast screening. *Lancet* 1986; 1:519-23 (SIGN)
- (34) Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection for level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer* 1992;28A:1415-8. (CANADA)
- (52) Baxter N, McCready DR, Chapman JA, Fish EB, Kahn H, Hanna W, et al. Clinical behaviour of untreated axillary nodes after local treatment for primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1996;3:235-40. (CANADA)
- (59) Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer* 1955;4:776-8. (CANADA)
- (88) British Columbia Cancer Agency. *Cancer Treatment Policies: Breast Tumours Group Section*. 5th rev ed. Vancouver: The Agency; 1995. (CANADA)

- (111) Cabanes PA, Salmon RJ, Vilcoq JR, Durand JC, et al. Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. The Breast Carcinoma Collaborative Group of the Institut Curie [see comments]. *Lancet* 1992;339:1245-8. (NHMRC) (CANADA)
- (113) Cady B, Stone MD, Wayne J. New therapeutic possibilities in primary invasive breast cancer. *Ann Surg* 1993;218:338-49. (CANADA)
- (112) Cady B: A contemporary view of axillary dissection. *Ann Surg*. 2000;232,8-9 (AGO)
- (123) Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumour size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-7. (CANADA)
- (143) Clark GM. Prognostic and predictive factors. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, editors. *Diseases of the breast*. Philadelphia: Lippincott- Raven; 1996. p. 462. (CANADA)
- (150) Coates A. Management of early breast cancer: an Australian Consensus Report. *Oncology* 1995;52:82-5. (CANADA)
- (170) Danforth DN Jr, Findlay PA, McDonald HD, Lippman ME, Reichert CM, d'Angelo T, et al. Complete axillary lymph node dissection for stage I-II carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 1986;4:655-2. (CANADA)
- (199) Dixon JM, Page DL, Anderson TJ, Lee D, Elton RA, Stewart HJ, et al. Long-term survivors after breast cancer. *Br J Surg* 1985; 72:445-448 (SIGN)
- (240) Fein DA, Fowble BL, Hanlon AL, et al.: Identification of women with T1-T2 breast cancer at low risk of positive axillary nodes. *J. Surg. Oncol.* 1997;65,34-39 (AGO)
- (264) Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, 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;312:674-81. (NHMRC) (CANADA)
- (267) 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 and nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1981;152:765-72. (CANADA)**
- (283) Foster RS Jr. Biologic and clinical significance of lymphatic metastases in breast cancer. *Surg Oncol Clin* 1996;5:79-104. (CANADA)
- (289) Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL. Frequency, sites of relapse, and outcome of regional node failures following conservative surgery and radiation for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:703-10. (CANADA)
- (310) Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-8(CANADA)**
- (319) Graversen HP, Blichert-Toft M, Andersen J, Zedeler K and the Danish Breast Cancer Co-operative Group. Breast cancer: risk of axillary recurrence in node-negative patients following partial dissection of the axilla. *Eur J Surg Oncol* 1988;14:407-12. (CANADA)
- (326) Haffty BG, McKhann C, Beinfeld M, Fischer D, Fischer JJ. Breast conservation therapy without axillary dissection. *Arch Surg* 1993;128:1315-9. (CANADA)
- (332) Halverson KJ, Taylor ME, Perez CA, Garcia DM, Myerson R, Philpott G, et al. Regional nodal management and patterns of failure following conservative surgery and radiation therapy for stage I and II breast cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1993;26:593-9. (CANADA)
- (337) Harris SR, Hugi MR, Olivetto IA, Levine M, for the 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: Treatment of early-stage breast cancer. NIH Consensus Conference. *JAMA* 1991;265:391-5. (CANADA)
- (343) Hayward J, Caleffi M. The significance of local control in the primary treatment of breast cancer. *Arch Surg* 1987;122:1244-7. (CANADA)
- (404) Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1992;69:2496-501. (CANADA)
- (468) Maibenco DC, Weiss LK, Pawlish KS, Severson RK: Axillary lymph node metastases associated with small invasive breast carcinomas. *Cancer* 1999;85,1530-1536 (AGO)
- (497) Mirsky D, O'Brien SE, McCready DR, Newman TE, Whelan TJ, Levine MN, et al. Surgical management of early stage breast cancer (stage I and II). *Cancer Prev Control* 1997;1:10-7. (CANADA)
- (502) Moore MP, Kinne DW. Is axillary lymph node dissection necessary in the routine management of breast cancer? Yes. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Important advances in oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 245-9. (CANADA)
- (554) Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337:949-55. (CANADA)
- (555) Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353:1641-8. (CANADA)
- (574) Petrek JA, Blackwood MM. Axillary dissection: current practice and technique [review]. *Curr Probl Surg* 1995;32:257-323. (CANADA)
- (585) Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337:956-62. (CANADA)
- (591) Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer. *Cancer* 1995;76:1491-12. (CANADA)**

- (592) 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;9:988-96. (CANADA)
- (586) Recht A: Should irradiation replace dissection for patients with breast cancer with clinically negative axillary lymph nodes? *J. Surg. Oncol.* 1999;72:184-192 (AGO)
- (601) Richards MA, Smith IE, Dixon JM. Role of systemic treatment for primary operable breast cancer. *BMJ* 1994; 309:1363-6 (SIGN)
- (622) Ruffin WK, Stacey-Clear A, Younger J, Hoover HC Jr. Rationale for routine axillary dissection in carcinoma of the breast [review]. *J Am Coll Surg* 1995;180:245-51. (CANADA)
- (653) Shibata HR. How important is a full axillary dissection: the case for surgery without full dissection. In: Wise L, Johnson HR Jr, editors. *Breast cancer: controversies in management.* Armonk (NY): Futura Publishing; 1994. p. 177-85. (CANADA)
- (657) Silver SA, Tavassoli FA: Mammary ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Cancer* 1998;82:2382-2390 (AGO)
- (660) Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, Senofsky GM, et al. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma. Is it indicated? *Cancer* 1994;73:664-7. (NHMRC)
- (721) Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. Sector resection with or without post-operative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomised trial. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:277-82 (SIGN)
- (722) Uren RF, Howman-Giles RB, Thompson JF, Malouf D, Ramsay-Stewart G, Niesche FW, et al. Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer. *J Nucl Med* 1995;36:1780-3. (CANADA)
- (725) Van de Steene J, Soete G, Storme G: Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol.* 2000;55:263-272 (AGO)
- (745) Veronesi U, Rilke F, Luini A, Sacchini V, Galimberti V, Campa T, et al. Distribution of axillary node metastases by level of invasion. *Cancer* 1987;59:682-7. (CANADA)
- (772) Wilson RE, Donegan WL, Mettlin C, Smart CR, Murphy GP. The 1982 national survey of carcinoma of the breast in the United States by the American College of Surgeons. *Surg Gynecol Obstet* 1984;159:309-18. (CANADA)

#### Statement 14

Das Operationsmaterial ist im Regelfall eindeutig topographisch markiert und ohne vorherige Gewebentnahme durch den Kliniker/Operateur (oder andere) an den Pathologen zu übersenden.

**(GCP)**

- (273) Fitzgibbons PL, Connolly JL, Page DL. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:1026- 1033. (ACR)
- (511) Morrow M, Strom EA, Bassett LW, et al. Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2002;52: 277-300 (ACR, ACoS, CAP, SSO)

#### Statement 15

Alle invasiven Karzinome werden histologisch klassifiziert (nach WHO 2003).

**(GCP)**

- (273) Fitzgibbons PL, Connolly JL, Page DL. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:1026- 1033. (ACR)
- (511) Morrow M, Strom EA, Bassett LW, et al. Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2002;52: 277-300 (ACR, ACoS, CAP, SSO)
- (769) WHO. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. In: Tavassoli FA, Devilee P, eds. Lyon: IARC Press; 2003:9-112

#### Statement 16

Bei allen invasiven Mammakarzinomen ist ein Grading entsprechend Elston und Ellis (1991) durchzuführen.

**(GCP)**

- (273) Fitzgibbons PL, Connolly JL, Page DL. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:1026- 1033. (ACR)
- (511) Morrow M, Strom EA, Bassett LW, et al. Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2002;52: 277-300 (ACR, ACoS, CAP, SSO)
- (769) WHO. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. In: Tavassoli FA, Devilee P, eds. Lyon: IARC Press; 2003:9-112

## Statement 17

Beim invasiven Mammakarzinom ist in der Primärdiagnostik der Hormonrezeptorstatus zu bestimmen. Sollte der Status immunhistologisch ermittelt werden, werden die Reaktionsergebnisse semiquantitativ ausgewertet, und ist der Prozentsatz positiver Tumorzellkerne für den Östrogen- und den Progesteronrezeptor anzugeben. **(GCP)**

## Statement 18

Zur Abschätzung der **Prognose** ist die Erhebung des pTNM-Status (Tumorgröße, axillärer Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung)

**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A)** (98, 123, 557, 558, 614, 615),  
der R-Klassifikation, der Sicherheitsabstände **(LOE 2b, Empfehlungsgrad B)** (98, 427, 561),  
des histologischen Typs **(LOE 2b, Empfehlungsgrad B)** (227, 272),  
des Gradings **(LOE 2a, Empfehlungsgrad A)** (230)  
sowie die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus obligat **(LOE 2a, Empfehlungsgrad B)** (143, 409).

Beim nodalnegativen Mammakarzinom können die Invasionsfaktoren uPA und PAI-1 weitere prognostische Informationen liefern **(LOE 1a Empfehlungsgrad A)** (379, 459)

- (5) Abrams JS, Phillips PH, Friedman MA. Meeting highlights: a reappraisal of research results for the local treatment of early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1837-1845.(ACR)
- (74) Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995;332: 901-906
- (98) Bundred NJ. Prognostic and predictive factors in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2001;27: 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: 181-187 (CANADA)**
- (124) Cascinelli N, Greco M, Bufalino R, et al. Prognosis of breast cancer with axillary node metastases after surgical treatment only. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23: 795-799
- (125) Cascinelli N, Singletary E, Greco M, et al. Long-term survival and prognostic factors for 2170 breast cancer patients treated at two cancer centers (Milan and Houston). *Tumori* 1989;75: 123-131
- (143) Clark GM. Prognostic and predictive factors. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al., eds. *Diseases of the breast. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996:461-485 (DKG-N)***
- (157) Connolly JL, Boyages J, Nixon AJ, et al. Predictors of breast recurrence after conservative surgery and radiation therapy for invasive breast cancer. *Mod Pathol* 1998;11: 134-139
- (190) Dewar JA, Arriagada R, Benhamou S, et al. (for the IGR Breast Cancer Group). Local relapse and contralateral tumor rates in patients with breast cancer treated with conservative surgery and radiotherapy (Institut Gustave-Roussy 1970-1982). *Cancer* 1995; 76:2260-2265.(ACR)
- (227) Ellis IO, Galea M, Broughton N, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1992;20: 479-489 (DKG-N)**
- (230) 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* 19 (1991) 403-410 (Canada)**
- (268) Fisher ER, Anderson S, Redmond C, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project protocol B-06. 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer* 1993;71: 2507-2514
- (272) 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;65:2121-8. (NHMRC)**
- (271) Fisher ER, Redmond C, Fisher B. Prognostic factors in NSABP studies of women with node-negative breast cancer. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 151-158
- (274) Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124: 966-978
- (288) Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ. Conservative surgery and radiation for early breast cancer. In: Breast cancer treatment: a comprehensive guide to management. Fowble B, et al. eds. St Louis, Mo: Mosby, 1991:105-150.(ACR)
- (295) Gage I, Recht A, Gelman R, et al. Long-term outcome following breast-conserving surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33:245-251.(ACR)
- (374) Isaacs C, Stearns V, Hayes DF. New prognostic factors for breast cancer recurrence. *Semin Oncol* 2001;28: 53-67
- (379) Janicke F, Prechtel A, Thomssen C, Harbeck N, Meisner C, Untch M, Sweep CG, Selbmann HK, Graeff H, Schmitt M, German N0 Study Group. Randomized adjuvant therapy trial in high-risk lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type I. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(12):913-920. [DKG-N]**



- (409) Knight WA, Livingston RB, Gregory EJ, et al. Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. *Cancer Res* 1977;37: 4669-4671
- (427) Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, et al. Risk factors of breast recurrence in premenopausal and postmenopausal patients with ductal cancers treated by conservation therapy. *Cancer* 1990; 65:1867-1878. (ACR)
- (436) Leborgne FL, Leborgne JH, Ortega B, et al. Breast conservation treatment of early stage breast cancer: patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:765-775.(ACR)
- (459) Look MP, van Putten WL, Duffy MJ, 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: 116-128
- (481) Mate TP, Carter D, Fischer DB, et al. A clinical and histopathologic analysis of the results of conservative surgery and radiation therapy in stage I and II breast cancer. *Cancer* 1986; 58:1995-2002.(ACR)
- (484) McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors and treatment decisions in axillary-node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326: 1756-1761
- (524) Nemoto T, Vana J, Natarajan N, et al. Observations on short-term and long-term surveys of breast cancer by the American College of Surgeons. I. Significance of the number of axillary nodes and II. Estrogen receptor assay in the U.S. in 1977. *Int Adv Surg Oncol* 1981;4: 209-239
- (527) Neville AM, Bettelheim R, Gelber RD, Save-Soderbergh J, et al. Factors predicting treatment responsiveness and prognosis in node-negative breast cancer. The International (Ludwig) Breast Cancer Study Group [see comments]. *J Clin Oncol* 1992;10:696-705. (NHMRC)
- (557) Page DL, Jensen RA, Simpson JF. Routinely available indicators of prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 51:195-208. [DKG-N]
- (558) Page DL, Rogers LW. Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum Pathol* 1992; 23:1095-1097. [DKG-N]
- (561) Park CC, Mitsumori M, Nixon A, 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: 1668-1675
- (567) Pereira H, Pinder SE, Sibbering DM, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. IV: Should you be a typer or a grader? A comparative study of two histological prognostic features in operable breast carcinoma. *Histopathology* 1995;27: 219-226
- (615) Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, et al. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993;11: 2090-2100
- (614) 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;7:1239-51. (CANADA)
- (619) Rosen PR, Groshen S, Saigo PE, et al. A long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7: 355-366
- (627) Saez RA, McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1989;5: 102-110
- (746) Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomized trials on 1973 patients. *Eur J Cancer* 1995;(ACR)
- (763) Weiss MC, Fowble BL, Solin LJ, et al. Outcome of conservative therapy for invasive breast cancer by histologic subtype. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:941-947.(ACR)

## Statement 19

**Prädiktive Faktoren** für die Vorhersage eines Therapieeffektes sind der Östrogen-/Progesteronrezeptorstatus für eine Hormontherapie

**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A)** (98, 211, 216, 549)

und der HER-2-neu-Status für eine Behandlung mit Trastuzumab im metastasierten Stadium

**(LOE 1b, Empfehlungsgrad A)** (98, 152, 669, 750)

Der Menopausenstatus ist prädiktiver Faktor für den Einsatz von GnRH-Analoga

**(LOE 1c Empfehlungsgrad A)** (218)

- (48) Bast RC, Jr., Ravdin P, Hayes DF, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19: 1865-1878
- (98) Bundred NJ. Prognostic and predictive factors in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2001;27: 137-142
- (152) Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, 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: 2639-2648
- (211) EBCTCG. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet* 1992;339: 1-15

- (216) EBCTCG. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;351: 1451-1467
- (218) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation for early breast cancer (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 3, 2001. Oxford: Update Software.(AGO)
- (315) Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21: 3357-3365
- (549) Osborne CK. Steroid hormone receptors in breast cancer management. *Breast Cancer Res Treat* 1998;51: 227-238
- (647) Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, 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: 2587-2595
- (669) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344: 783-792
- (750) Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, 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: 719-726

## Statement 20

Voraussetzungen für einen Schnellschnitt sind:

- Die Läsion ist palpabel oder markiert.
  - Die Läsion ist groß genug (im Allgemeinen >10mm).
- (GCP)

- (511) Morrow M, Strom EA, Bassett LW, et al. Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:277-300. [ACR, ACOS, CAP, SSO]

## Statement 21

Der Lymphknotenstatus wird anhand der histologischen Untersuchung aller entfernten Lymphknoten erhoben. Nach axillärer Dissektion sind anzugeben: Zahl entfernter und befallener Lymphknoten, Kapseldurchbruch, pN-Kategorie (nach TNM-Klassifikation, 6. Auflage UICC 2002).

(GCP)

- (720) UICC: TNM classification of malignant tumours, 6th ed (Sobin LH, Wittekind Ch, eds.). Wiley-Liss., Inc., New York New York (2002)
- (273) Fitzgibbons PL, Connolly JL, Page DL. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:1026- 1033. (ACR)
- (434) Lawrence WD. ADASP recommendations for processing and reporting of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease. *Virchows Arch* 2001;439: 601-603
- (511) Morrow M, Strom EA, Bassett LW, et al. Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:277-300. [ACR, ACOS, CAP, SSO]

## Statement 22

Nach brusterhaltender Operation wegen eines DCIS kann die Nachbestrahlung der Restbrust die Rate an invasiven und nicht-invasiven Rezidiven senken. Eine Nachbestrahlung ist im Allgemeinen indiziert, hat aber bei günstigem Risiko nur einen minimalen Effekt.

**(LOE 1b, Empfehlungsgrad A)** (365, 506)

Bei einer Tumorgöße <2cm, low grade und 10 mm Sicherheitsabstand im Resektat (alle Kriterien sollten erfüllt sein) kann deshalb auf eine Bestrahlung verzichtet werden.

**(LOE 2b, Empfehlungsgrad B)** (62, 81)

- (62) Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Julien JP, Fentiman IS, Duval C, Di Palma S, Simony-Lafontaine J, de Mascarel I, van de Vijver MJ. 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;19:2263-2271 (NHMRC)
- (63) Bijker N, Peterse JL, Fentiman IS, Julien JP, Hart AA, Avril A, Cataliotti L, Rutgers EJ. Effects of patient selection on the applicability of results from a randomised clinical trial (EORTC 10853) investigating breast-conserving therapy for DCIS. *Br J Cancer* 2002;87:615-620
- (81) Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Cancer* 1999;85:616-628 (NHMRC)
- (259) 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;353:1993- 2000. (CANADA)
- (260) Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, Fisher ER, Wickerham DL, Deutsch M, Margolese R, Dimitrov N, Kavanah M. 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;16:441-452

- (270) 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;86:429-438. (CANADA)
- (261) 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;28:400-418
- (365) **Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M for UK Coordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) Ductal Carcinoma in situ (DCIS) Working Party on behalf of DCIS trialists in the UK, Australia, and New Zealand. 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;362:95-102 (AGO)**
- (387) Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P, Avril A, Sylvester R, Mignolet F, Bartelink H, Van Dongen JA. 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 (AGO) (CANADA) (NHMRC)
- (506) **Morris AD, Morris RD, Wilson JF, et al. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am* 1997; 3:6-12.**
- (661) 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;340:1455-1461 (CANADA)
- (663) Silverstein MJ, Poller D, Waisman J, Colburn W, Barth A, Gierson E, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1995;345:1154-7. (CANADA)
- (679) Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A, Amalric R, Recht A, Barnstein BA, et al. Fifteenyear results of breast-conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 1996;14:754-763. (CANADA)

### Statement 23

Bei invasivem Karzinom ist eine Nachbestrahlung der verbliebenen Brust nach brusterhaltender Operation indiziert. Verbesserungen der lokalen Kontrollen sind eindeutig belegt.

**(LOE 1a Empfehlungsgrad A) (217, 507)**

- (217) **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; 355:1757-1770. [CANADA]**
- (507) **Morris S, Corder AP, Taylor I. What are the benefits of routine breast cancer follow-up? *Postgraduate Medical Journal* 1992; 68(805):904-907. [DKG-R]**

### Statement 24

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).

**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A) (766)**

Eine lokale Dosisaufsättigung (Boost) des Tumorbettes kann die lokale Rezidivrate insbesondere bei Frauen mit hohem Lokalrezidivrisiko weiter senken.

**(LOE 1b, Empfehlungsgrad B) (43, 609)**

- (43) **Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, Fourquet A, Borger J, Jager J, Hoogenraad W, Collette L, Pierart M; European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Breast Cancer Groups. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345:1378-1387 (AGO)**
- (145) Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1659-1664. (CANADA) (randomized controlled trial; multicenter study) (CANADA)
- (193) DiBiase SJ, Komarnicky LT, Heron DE, Schwartz GF, Mansfield CM. Influence of radiation dose on positive surgical margins in women undergoing breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:680-686 (CANADA)
- (252) Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER, Margolese RG, Nesbitt L, Paik S, Pisansky TM, Wolmark N; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. 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;20:4141-4149 (CANADA)
- (358) Holli K, Saarto 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. (CANADA)
- (453) Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabár L, Nordgren H, et al. 10-year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2326-2333. (CANADA)
- (466) Magee B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. Prognostic factors for breast recurrence after conservative breast surgery and radiotherapy: results from a randomized trial. *Radiother Oncol* 1996;39(3):223-227. (CANADA)

- (525) Neuschatz AC, DiPetrillo T, Safaai H, Price LL, Schmidt-Ullrich RK, Wazer DE. Long-term follow-up of a prospective policy of margin-directed radiation dose escalation in breast-conserving therapy. *Cancer* 2003;97:30-39(CANADA)
- (609) **Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, Mamelle N, Gerard JP. 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;15:963-968 (CANADA)**
- (743) Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, Salvadori B, Zucali R. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001;12:997-1003(CANADA)
- (747) Vicini F, Kestin L, Chen P, Benitez P, Goldstein NS, Martinez A. Limited-field Radiation therapy in the management of early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1205-1211
- (755) Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot JH, Jager JJ, Pierart M, Poortmans PM, Struikmans H, Maat B, Van Limbergen E, Bartelink H. On behalf of the EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. The influence of the boost in breast-conserving therapy on cosmetic outcome in the EORTC "boost versus no boost" trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(3):677-85. (CANADA)
- (766) **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;18:1220-1229 (DKG-R) (SIGN)**
- (765) Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1143-1150. (CANADA)
- (777) Yamada Y, Ackerman I, Franssen E, MacKenzie RG, Thomas G. Does the dose fractionation schedule influence local control of adjuvant radiotherapy for early stage breast cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:99-104. (CANADA)

## Statement 25

Die postoperative Radiatio nach Mastektomie kann das Risiko eines lokalen bzw. lokoregionalen Rezidivs vermindern und die Heilungswahrscheinlichkeit erhöhen.  
**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A) (213, 766)**

- (213) **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomised trials. *N Engl J Med* 1995; 333:1444-55 (SIGN)**
- (239) 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;56:716-725
- (246) Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. 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;347:1233-1241
- (390) Katz A, Buchholz TA, Thames H, Smith CD, McNeese MD, Theriault R, Singletary SE, Strom EA. Recursive partitioning analysis of locoregional recurrence patterns following mastectomy: implications for adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:397-403 (Rekursive Partitionsanalyse)
- (391) 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;50:735-742 (Rekursive Partitionsanalyse)
- (425) Kurtz J. Position Paper: EUSOMA guidelines. The curative role of adjuvant radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. *Eur J Cancer* 2002;38:19618-1974
- (554) Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, Kjaer M, Gadeberg CC, Mouridsen HT, Jensen MB, Zedeler K. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337:949-955
- (555) Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, Kamby C, Kjaer M, Gadeberg CC, Rasmussen BB, Blichert-Toft M, Mouridsen HT. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353(9165):1641-1648.
- (585) Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, Wilson KS, Knowling MA, Coppin CM, Paradis M, Coldman AJ, Olivetto IA. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337:956-962 (SIGN)
- (634) Schmoor C, Bastert G, Dunst J, Bojar H, Christmann D, Unbehaun V, Tummers G, Bauer W, Sauerbrei W, Schumacher M. Randomized trial on the effect of radiotherapy in addition to 6 cycles CMF in node-positive breast-cancer patients. The German Breast-Cancer Study Group. *Int J Cancer* 2000;86:408-415
- (635) 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;18:1696-1708
- (753) Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M, van Tienhoven G, Andersen KW, Sylvester RJ, van Dongen JA; Danish Breast Cancer Cooperative Group. Breast Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. 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;19:1688-97
- (754) Voordeckers M, Van de Steene J, Vinh-Hung V, Storme G. Adjuvant radiotherapy after mastectomy for pT1-pT2 node negative (pN0) breast cancer: is it worth the effort? *Radiother Oncol* 2003;68:227-231

- (766) 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;18:1220-1229 (SIGN) (DKG-R)

## Statement 26

Indikationen zur postoperativen Radiotherapie nach Mastektomie sind:

- nicht ausreichende Resektion (R1-R2) im Gesunden (LOE 3, Empfehlungsgrad B) (93)
- axillärer Lymphknotenbefall mit  $\geq 4$  positiven Lymphknoten (LOE 2, Empfehlungsgrad B) (336)
- pT3/T4-Karzinome (LOE 2, Empfehlungsgrad B) (166)

- (93) Buchholz TA, Katz A, Strom EA, McNeese MD, Perkins GH, Hortobagyi GN, Thames HD, Kuerer HM, Singletary SE, Sahin AA, Hunt KK, Buzdar AU, Valero V, Sneige N, Tucker SL. 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;53:880-888
- (129) Chagpar A, Kuerer HM, Hunt KK, Strom EA, Buchholz TA. Outcome of treatment for breast cancer patients with chest wall recurrence according to initial stage: Implications for post-mastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:128-135
- (166) Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, Houghton J, Edwards R, Redmond C, Peto R, Baum M, Fisher B, Host H, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994;12:447-453 (SIGN)
- (212) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomised trials. *N Engl J Med* 1995; 333:1444-55 (SIGN)
- (246) Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. 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;347:1233-1241
- (336) 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;44:989-990
- (390) Katz A, Buchholz TA, Thames H, Smith CD, McNeese MD, Theriault R, Singletary SE, Strom EA. Recursive partitioning analysis of locoregional recurrence patterns following mastectomy: implications for adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:397-403
- (391) 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;50:735-742
- (588) Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, Fleming GF, Formenti S, Hudis C, Kirshner JJ, Krause DA, Kuske RR, Langer AS, Sledge GW, Whelan TJ, Pfister DG for the American Society of Clinical Oncology: Postmastectomy radiotherapy: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1539-1569
- (625) Rutqvist LE, Rose C, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer. *Acta Oncol* 2003;42:532-545
- (629) Sauer R, Schulz K-D, Hellriegel KP. Strahlentherapie nach Mastektomie: interdisziplinärer Konsensus beendet Kontroverse. *Strahlenther Onkol* 2001;177:1-9 (Guidelines; Positionspapier)
- (774) Woodward WA, Strom EA, Tucker SL, Katz A, McNeese MD, Perkins GH, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Hunt KK, Sahin A, Meric F, Sneige N, Buchholz TA. 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;57:336-344 (Rekursive Partitionsanalyse; multicenter studies)

## Statement 27

Der Wert einer Nachbestrahlung des regionalen Lymphabflusses ist bisher nicht durch prospektive und randomisierte Studien eindeutig belegt und muss individuell entschieden werden.

(LOE 3b, Empfehlungsgrad D) (588)

- (217) 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;355:1757-1770 (Metaanalyse)
- (239) 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;56:716-725 (Monoinstitutionale Kohortenstudie)
- (286) Fowble B. Postmastectomy radiation in patients with one to three positive axillary nodes receiving adjuvant chemotherapy: An unresolved issue. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:230-240
- (287) Fowble B, Hanlon A, Freedman G, Nicolaou N, Hoffman J, Sigurdson E, Boraas M, Torosian M, Goldstein L. Internal mammary node irradiation neither decreases distant metastases nor improves survival in stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:883-94
- (322) Grills IS, Kestin LL, Goldstein N, Mitchell C, Martinez A, Ingold J, Vicini FA. Risk factors for regional nodal failure after breast-conserving therapy: regional nodal irradiation reduces rate of axillary failure in patients with four or more positive lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:658-670

- (336) 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;44:989-990
- (390) Katz A, Buchholz TA, Thames H, Smith CD, McNeese MD, Theriault R, Singletary SE, Strom EA. Recursive partitioning analysis of locoregional recurrence patterns following mastectomy: implications for adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:397-403
- (425) Kurtz J. Position Paper: EUSOMA guidelines. The curative role of adjuvant radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. *Eur J Cancer* 2002;38:19618-1974
- (470) Malmstrom P, Holmberg L, Anderson H, Mattsson J, Jonsson PE, Tennvall-Nittby L, Balldin G, Loven L, Svensson JH, Ingvar C, Moller T, Holmberg E, Wallgren A; Swedisch Breast Cancer Group. 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;39:1690-1697
- (589) Recht A, Gray R, Davidson NE, Fowble BL, Solin LJ, Cummings FJ, Falkson G, Falkson HC, Taylor SG 4th, Tormey DC. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1689-700
- (588) **Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, Fleming GF, Formenti S, Hudis C, Kirshner JJ, Krause DA, Kuske RR, Langer AS, Sledge GW, Jr, Whelan TJ, Pfister DG for the American Society of Clinical Oncology: Postmastectomy radiotherapy: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1539-1569 (DKG-R)**
- (760) Wallgren A, Bonetti M, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Holmberg SB, Lindtner J, Thurlimann B, Fey M, Werner ID, Forbes JF, Price K, Coates AS, Collins J; International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. *J Clin Oncol* 2003;21:1205-1213

### Statement 28

Lokal fortgeschrittene Tumoren sollen bei Inoperabilität mit Systemtherapie in Kombination mit einer Radiotherapie behandelt werden.

**(LOE 1b, Empfehlungsgrad B) (89, 360)**

- (89) Brito RA, Valero V, Buzdar AU, 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;19:628-33 (Canada)
- (360) Hortobagyi G, Piccart-Gebhart MJ. Current management of advanced breast cancer. *Semin. Oncol* 1996; 23 (5) Suppl 11:1-6. (NHMRC)

### Statement 29

Die Überlegenheit einer speziellen zeitlichen Sequenz von Systemtherapie und Radiotherapie ist nicht ausreichend belegt.

**(LOE 3a, Empfehlungsgrad B) (360, 368, 759)**

- (140) Clahsen PC, van de Velde CJ, Julien JP, Floiras JL, Delozier T, Mignolet FY, Sahmoud TM. Improved local control and disease-free survival after perioperative chemotherapy for early-stage breast cancer. A European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 1996;14:745-753
- (360) Hortobagyi G, Piccart-Gebhart MJ. Current management of advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23 (5) Suppl 11:1-6. [NHMRC]
- (368) Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop W J. Does Delay in Starting Treatment Affect the Outcomes of Radiotherapy? A Systematic Review. *J Clin Oncol* 2003;21: 555-563 (DKG-N)
- (587) Recht A, Come SE, Henderson IC, Gelman RS, Silver B, Hayes DF, Shulman LN, Harris JR. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1356-1361. (CANADA)
- (759) Wallgren A, Bernier J, Gelber RD, Goldhirsch A, Roncadin M, Joseph D, Castiglione-Gertsch M. 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. (CANADA)

### Statement 30

Antiöstrogene Therapieformen können simultan zur Radiotherapie durchgeführt werden.

**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A) (252, 257, 261, 360, 632)**

- (252) Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER, Margolese RG, Nesbitt L, Paik S, Pisansky TM, Wolmark N; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. 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;20:4141-4149 (CANADA)

- (257) Fisher B, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N, Costantino J, Redmond C, Fisher ER, Bowman DM, Deschenes L, Dimitrov NV, Margolese RG, Robidoux A, Shibata H, Terz J, Paterson AH, Feldman MI, Farrar W, Evans J, Lickley HL. 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;88:1529-1542. (CANADA)
- (261) 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;28:400-418 (CANADA)
- (360) Hortobagyi G, Piccart-Gebhart MJ. Current management of advanced breast cancer. *Semin. Oncol* 1996; 23 (5) Suppl 11:1-6. (NHMRC)
- (632) Schmidberger H, Hermann RM, Hess CF, Emons G. Interactions between radiation and endocrine therapy in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2003;10:375-338 (DKG-N)

### Statement 31

Die adjuvante postoperative medikamentöse Behandlung wird in Form einer Chemotherapie oder einer endokrinen Therapie oder in einer Kombination der beiden Therapieformen durchgeführt. Bei rezeptorpositiven Patientinnen ist eine antiöstrogene Behandlung indiziert.

**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A)** (214, 215, 216, 218, 315, 522)

- (64) Bilik R, Mor C, Wolloch Y, Dintsman M. Histopathologic high risk factors influencing the prognosis of patients with early breast cancer (T1N0M0). *Am J Surg* 1986;151:460-4. (CANADA)
- (76) Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. *JAMA* 1995; 273:542-7 (SIGN)
- (123) Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-7. (CANADA)
- (144) Clark GM, Osborne CK, McGuire WL. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer. *J Clin Oncol* 1984;2:1102-9. (CANADA)
- (145) Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1659-64. (CANADA)
- (146) Clayton F. Pathologic correlates of survival in 378 lymph node-negative infiltrating ductal breast carcinomas. *Cancer* 1991;68:1309-17. (CANADA)
- (147) Clemente CG, Boracchi P, Andreola S, Del Vecchio M, Veronesi P, Rilke FO. Peritumoral lymphatic invasion in patients with node-negative mammary duct carcinoma. *Cancer* 1992;69:1396-403. (CANADA)
- (148) Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1996;14:2843-77. (CANADA)
- (169) Dalton LW, Page DL, Dupont WD. Histologic grading of breast carcinoma. A reproducibility study. *Cancer* 1994;73:2765-70. (CANADA)
- (172) Davis S, Wright PW, Schulman SF, Hill LD, et al. Participants in prospective, randomized clinical trials for resected non-small cell lung cancer have improved survival compared with nonparticipants in such trials. *Cancer* 1985;56:1710-8.
- (196) DiGiovanna MP. Clinical significance of her-2/neu overexpression: Part I. PPO updates: principles and practice of oncology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999;13:1-9. (CANADA)
- (210) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer: an overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *N Engl J Med* 1988; 319:1681-92 (SIGN)
- (211) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992; 339:1-15;71-85(SIGN) (NHMRC)
- (214) **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996; 348:1189-98.(SIGN) (NHMRC) (CANADA)**
- (215) **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;352:930-42.8 (CANADA) (NHMRC)**
- (216) **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-67. (NHMRC) (CANADA) (AGO) (SIGN)**
- (218) **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation for early breast cancer (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 3, 2001. Oxford: Update Software.(AGO)**
- (230) 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;19:403-10. (CANADA)
- (254) Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989;320:479-84. (CANADA)

- (265) 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;6:1076-87. (CANADA)
- (262) Fisher B, Redmond C. Systemic therapy in node-negative patients: updated findings from NSABP clinical trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;11:105-16. (CANADA)
- (269) Fisher ER, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol no. 4). VI. Discriminants for five-year treatment failure. *Cancer* 1980;46(4 Suppl):908-18. (CANADA)
- (274) 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;124:966-78. (CANADA)
- (285) Fourquet A, Campana F, Zafrani B, Mosseri V, Vielh P, Durand JC, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year followup. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:719-25. (CANADA)
- (302) Gasparini G, Weidner N, Bevilacqua P, Maluta S, Dalla Palma P, Caffo O, et al. Tumor microvessel density, p53 expression, tumor size, and peritumoral lymphatic vessel invasion are relevant prognostic markers in node-negative breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1994;12:454-66. (CANADA)
- (307) Gilchrist KW, Gould VE, Hirschl S, Imbriglia JE, Patchefsky AS, Penner DW, et al. Interobserver variation in the identification of breast carcinoma in intramammary lymphatics. *Hum Pathol* 1982;13:170-2. (CANADA)
- (314) Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1601-08. (CANADA)
- (315) **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 Sep 1;21(17):3357-65. Epub 2003 Jul 07. Review.(DKG-N)**
- (437) Lee AK, DeLellis RA, Silverman ML, Heatley GJ, Wolfe HJ. Prognostic significance of peritumoral lymphatic and blood vessel invasion in node-negative carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 1990;8:1457-65. (CANADA)
- (439) Leitner SP, Swern AS, Weinberger D, Duncan LJ, Hutter RV. Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b N0 M0). *Cancer* 1995;76:2266-74. (CANADA)
- (445) Levine MN, Browman GP, Gent M, Roberts R, Goodyear MD. When is a prognostic factor useful? A guide for the perplexed. *J Clin Oncol* 1991;9:348-56. (CANADA)
- (485) McGuire WL, Tandon AK, Allred C, Chamness GC, Clark GM.. How to use prognostic factors in axillary node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1006-15. (CANADA)
- (493) Miccoli P, Migliori E, Spinelli C, Squartini F, Roncella M, Rossi G, et al. Correlation between 5-year survival of T1-T2N0 breast cancer and some pathological parameters. *Eur J Surg Oncol* 1988;14:217-9. (CANADA)
- (499) 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; 9:1124-30 (SIGN)
- (522) **National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: Adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. Bethesda (MD): NIH. Available: [http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/114/114\\_statement.htm](http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/114/114_statement.htm) (accessed 2001 Feb 2). .(CANADA)**
- (527) Neville AM, Bettelheim R, Gelber RD, Save-Soderbergh J, Davis BW, Reed R, et al. Factors predicting treatment responsiveness and prognosis in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:696-705. (CANADA)
- (535) Nime FA, Rosen PP, Thaler HT, Ashikari R, Urban JA. Prognostic significance of tumor emboli in intramammary lymphatics in patients with mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1977;1:25-30. (CANADA)
- (536) Nixon AJ, Neuberger D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:888-94. (CANADA)
- (546) Obermair A, Kurz C, Czerwenka K, Thoma M, Kaider A, Wagner T, et al. Microvessel density and vessel invasion in lymph-node-negative breast cancer: effect on recurrence-free survival. *Int J Cancer* 1995;62:126-31. (CANADA)
- (553) Overgaard M, Hansen PS, Overgaard C, et al. Randomized trial evaluating postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen. Results from the DBCG 82C Trial. *Radiotherapy and oncology* 1998;48:586. (NHMRC)
- (554) Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial [see comments]. *N Engl J Med* 1997;337:949-55. (NHMRC)
- (570) Pertschuk LP, Feldman JG, Kim YD, Braithwaite L, Schneider F, Braverman AS, et al. Estrogen receptor immunocytochemistry in paraffin embedded tissues with ER1D5 predicts breast cancer endocrine response more accurately than H222Sp gamma in frozen sections or 19 cytosol-based ligand-binding assays. *Cancer* 1996;77:2514-9. (CANADA)
- (584) Quiet CA, Ferguson DJ, Weichselbaum RR, Hellman S. Natural history of node-negative breast cancer: a study of 826 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1995;13:1144- 51. (CANADA)
- (603) Robbins P, Pinder S, de Klerk N, Dawkins H, Harvey J, Sterrett G, et al. Histological grading of breast carcinomas: a study of interobserver agreement. *Hum Pathol* 1995;26:873-9. (CANADA)
- (614) Rosen PP, Groshen S, Kinne DW. Prognosis in T2N0M0 stage I breast carcinoma: a 20 -year follow-up study. *J Clin Oncol* 1991;9:1650-61. (CANADA)



- (616) 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;7:1239-51. (CANADA)
- (618) Rosen PP, Saigo PE, Braun DW, Weathers E, De Palo A. Predictors of recurrence in stage I (T1N0M0) breast carcinoma. *Ann Surg* 1981;193:15-25. (CANADA)
- (620) Rosner D, Lane WW. Predicting recurrence in axillary-node negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1993;25:127-39. (CANADA)
- (646) Sears HF, Janus C, Levy W, Hopson R, Creech R, Grotzinger P. Breast cancer without axillary metastases. Are there high-risk biologic subpopulations? *Cancer* 1982;50:1820-7. (CANADA)
- (726) Van de Velde CJH, Gallager HS, Giacco GG. Prognosis in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1986;8:189-96. (CANADA)

### Statement 32

Integraler Bestandteil der systemischen Therapie ist eine optimale supportive Begleittherapie (z.B. Antiemesis, Versorgung mit Perücken etc.).

Alle Patientinnen, die eine Chemotherapie erhalten, müssen über mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt werden und Prophylaxemaßnahmen angeboten bekommen.

**(GCP)**

### Statement 33

Bei Patientinnen mit invasiven Karzinomen und positivem Hormonrezeptorstatus ist die adjuvante Antiöstrogentherapie mit Tamoxifen 20 mg pro Tag über eine Zeitdauer von 5 Jahren bzw. bis zum Rezidiv indiziert.

**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A)** (216)

Ist die Therapiedauer deutlich kürzer als 5 Jahre gewesen, ist die Reinitiierung zur Komplettierung der 5 Jahre sinnvoll.

**(LOE 2a, Empfehlungsgrad B)** (317, 572, 687, 695)

- (216) **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-67. (NHMRC) (CANADA) (AGO) (SIGN)**
- (252) Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER, Margolese RG, Nesbitt L, Paik S, Pisansky TM, Wolmark N; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. 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;20:4141-4149 (CANADA)
- (257) Fisher B, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N, Costantino J, Redmond C, Fisher ER, Bowman DM, Deschenes L, Dimitrov NV, Margolese RG, Robidoux A, Shibata H, Terz J, Paterson AH, Feldman MI, Farrar W, Evans J, Lickley HL. 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;88:1529-1542. (CANADA)
- (261) 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;28:400-418 (CANADA)
- (317) **Gradishar WJ, Hellmund R. A rationale for the reinitiation of adjuvant tamoxifen therapy in women receiving fewer than 5 years of therapy. *Clinical Breast Cancer* 2002; 2(4):282-286. [DKG-N]**
- (572) **Peto R. Five years of tamoxifen - or more? *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1791-1793. [SIGN]**
- (632) Schmidberger H, Hermann RM, Hess CF, Emons G. Interactions between radiation and endocrine therapy in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2003;10:375-338
- (687) **Stewart HJ, Forrest AP, Everington D, McDonald CC, Dewar JA, Hawkins RA, et al. Randomized comparison of 5 years of adjuvant tamoxifen with continuous therapy for operable breast cancer. The Scottish Cancer Trials Breast Group. *Br J Cancer* 1996; 74:297-299. [CANADA]**
- (695) **Swedish Breast Cancer Cooperative Group. Randomized trial of two versus five years of djuvant tamoxifen in postmenopausal early stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1543-1549. [CANADA]**

### Statement 34

Bei prämenopausalen Frauen mit hormonempfindlicher Erkrankung kann die Ausschaltung der Ovarialfunktion die Krankheit günstig beeinflussen und eine Alternative zu einer CMF-Chemotherapie darstellen. Die Kombination mit Tamoxifen kann diesen Effekt verstärken. Eine Therapie mit GnRH-Analoga soll über mindestens 2 Jahre durchgeführt werden.

**(LOE 1b, Empfehlungsgrad A)** (69, 214)

- (69) **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; 5:337-342. [CANADA]**

- (214) **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. Lancet 1996; 348:1189-1198. [SIGN, NHMRC, CANADA]**

### Statement 35

Bei postmenopausalen Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorbefund ist bei Kontraindikationen gegen Tamoxifen der Einsatz von Aromatasehemmern der 3. Generation gerechtfertigt.

**(LOE 1b, Empfehlungsgrad A) (216)**

Eine sequentielle Gabe von einem Aromatasehemmer nach 2-5 jähriger Tamoxifen-Behandlung kann einen günstigen Effekt auf das krankheitsfreie Überleben haben.

**(LOE 2b, Empfehlungsgrad B) (160, 316)**

- (29) ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists Group, The „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* 359: 2131-39, 2002 (ICSI Class A)
- (160) **Coombes R. C., Hall E., Gibson L. J., Paridaens R., Jassem J., Delozier T., Jones S. E., Alvarez I., Bertelli G., Ortmann O., Coates A. S., Bajetta E., Dodwell D., Coleman R. E., Fallowfield L. J., Mickiewicz E., Andersen J., Lonning P. E., Cocconi G., Stewart A., Stuart N., Snowden C. F., Carpentieri M., Massimini G., Bliss J. M. 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.**
- (216) **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998;351:1451-67.(SIGN) (NHMRC) (CANADA)**
- (316) **Goss P. E., Ingle J. N., Martino S., Robert N. J., Muss H. B., Piccart M. J., Castiglione M., Tu D., Shepherd L. E., Pritchard K. I., Livingston R. B., Davidson N. E., Norton L., Perez E. A., Abrams J. S., Therasse P., Palmer M. J., Pater J. L. 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.**

### Statement 36

Eine endokrine Therapie sollte nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden.

**(LOE 1b, Empfehlungsgrad A) (215, 258, 709)**

- (9) Albain K, Green K, Osborne C, Cobau E, Levine J, Ingle J, et al. Tamoxifen (T) versus cyclophosphamide, Adriamycin and 5-FU plus either concurrent or sequential T in postmenopausal, receptor (+), node (+) breast cancer: a Southwest Oncology Group phase III Intergroup trial (SWOG-8814, INT-0100) [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:128a. (DKG-N)
- (215) **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer an overview of the randomised trials. Lancet 1998;352:930-42.(CANADA)**
- (258) **Fisher B, Dignam J, Womark N, Decillis A, Emir B, Wickerham DL, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1673-82. (CANADA)**
- (576) Pico, C. Martin, M.Jara, C. Barnadas, A. Pelegri, A.Balil, A. Camps, C. Frau, A. Rodriguez-Lescure, A. Lopez-Vega, J. M. de la Haba, J. Tres, A. Alvarez, I. Alba, E. Arcusa, A. Oltra, A. Batista, N. Checa, T. Perez-Carrion, R. Curto, J. On behalf of the GEICAM Group Epirubicin-cyclophosphamide adjuvant chemotherapy plus tamoxifen administered concurrently versus sequentially: randomized phase III trial in postmenopausal node-positive breast cancer patients. A GEICAM 9401 study. *Annals of Oncology*. 15(1):79-87, January 2004.(DKG-R)
- (709) **Thuerlimann B, Price KN, Castiglione M, Coates AS, Goldhirsch A, Gelber RD, Forbes J, Holmberg S, Veronesi A, Bernhard J, and Zahrich D. 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* 10 (Suppl 3), 130-138. 2001(AGO)**

### Statement 37

Beim DCIS kann durch eine adjuvante Tamoxifen-Behandlung das Risiko invasiver Rezidive und kontralateraler Karzinome gesenkt werden.

**(LOE 1b, Empfehlungsgrad A) (216, 259)**

- (216) **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998;351:1451-67. (NHMRC) (CANADA) (AGO)**
- (259) **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;353:1993- 2000. (CANADA)**
- (256) 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;90:1371-88. (CANADA)

- (257) 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 tumor. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1529-42. (CANADA)
- (643) Schwartz GF, Solin LJ, Olivotto IA, Ernster VL, Pressman PI. Consensus conference on the treatment of in situ ductal carcinoma of the breast, April 22-25, 1999. *Cancer* 2000;88:946-54. (CANADA)

## Statement 38

**Durch die adjuvante Kombinations-Chemotherapie lassen sich die Rezidivrate und die Mortalität reduzieren. (LOE 1a, Empfehlungsgrad A) (215, 522)**

- (23) Anonymous. Adjuvant systemic therapy for early breast cancer. *Lancet* 1992;339:27.(NHMRC)
- (72) Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Brugnattelli L, Bambilla C, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976;294:405-10. (CANADA)
- (75) Bonadonna G, Valagussa P, Rossi A, Tancini G, Brambilla C, Zambetti M, et al. Tenyear experience with CMF-based adjuvant chemotherapy in resectable breast cancer *Breast Cancer Res Treat* 1985;5:95-115. (CANADA)
- (76) Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. *JAMA* 1995; 273:542-7 (SIGN) (CANADA)
- (127) Castiglione-Gertsch M, Johnsen C, Goldhirsch A, Gelber RD, Rudenstam CM, Collins J, et al. The International (Ludwig) Breast Cancer Study Group Trials I-IV: 15 years follow-up. *Ann Oncol* 1994;5:717-24. (CANADA)
- (214) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996; 348:1189-98. (SIGN)
- (211) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992; 339:1-15;71-85 (SIGN) (NHMRC) (CANADA)
- (216) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.(NHMRC)
- (215) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. [see comments].Lancet 1998;352:930-42.(NHMRC) (CANADA)**
- (233) Engelsman E, Klijn JC, Rubens RD, Wildiers J, Beex LV, Nooij MA, et al. "Classical" CMF versus a 3-weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer. An EORTC Breast Cancer Co-operative Group Phase III Trial (10808). *Eur J Cancer* 1991;27:966-70(CANADA)
- (249) Fisher B, Anderson S, Wolmark N, Tan-Chiu E. Chemotherapy with or without tamoxifen for patients with ER negative breast cancer and negative nodes: results from NSABP B23. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:72a.(CANADA)
- (250) Fisher B, Brown A, Dimitrov N, Poisson R, Redmond C, Margolese RG, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval re-induction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-non-responsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990;8:1483-96. (CANADA)
- (253) 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;16:2672-85. (CANADA)
- (263) Fisher B, Redmond C, Brown A, Fisher ER, Wolmark N, Bowman D, et al. Adjuvant chemotherapy with and without tamoxifen in the treatment of primary breast cancer: 5- year results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial. *J Clin Oncol* 1986;4:459-71. (CANADA)
- (349) Henderson IC, Berry D, Demetri G, Cirincione C, Golstein L, Martino S, et al. Improved disease-free (DFS) and overall survival (OS) from the addition of sequential paclitaxel (T) but not from the escalation of doxorubicin (A) dose level in the adjuvant chemotherapy of patients (PTS) with node-positive primary breast cancer (BC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:101a. (CANADA)
- (348) Henderson IC. Adjuvant systemic therapy for early breast cancer. *Cancer* 1994;74(1 Suppl):401-9. (CANADA)
- (351) Henderson IC, Shapiro CL. Adjuvant chemotherapy: an overview. In: Powles TJ, Smith IE, editors. *Medical management of breast cancer*. London: Martin Dunetz; 1991. p. 197-215. (CANADA)
- (371) Hutchins L, Green S, Ravdin P, Lew D, Martino S, Abeloff M, et al. 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. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:1a. (CANADA)
- (444) Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, Norris BD, Shepherd LE, Abu-Zahra H, et al, for the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in premenopausal women with nodepositive breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2651-8. (CANADA)
- (499) 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; 9:1124-30 (SIGN)

- (513) Mouridsen H, Andersen J, Andersson M, Dombernowsky P, Ejlertsen B, Rose C, et al. Adjuvant anthracycline in breast cancer. Improved outcome in premenopausal patients following substitution of methotrexate in the CMF combination with epirubicin. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:68a. (CANADA)
- (522) **National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: Adjuvant therapy for breast cancer November 1-3, 2000. Bethesda (MD): NIH. Available: [http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/114/114\\_statement.htm](http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/114/114_statement.htm) (accessed 2001 Feb 2).** (CANADA)
- (547) Olivetto IA, Bajdik CD, Plenderleith IH, Coppin CM, Gelmon KA, Jackson SM, et al. Adjuvant systemic therapy and survival after breast cancer. *N Engl J Med* 1994;330:805- 10. (CANADA)
- (600) Richards MA, O'Reilly SM, Howell A, George WD, Fentiman IS, Chaudary MA, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in patients with axillary 28 node-positive breast cancer: an update of the Guy's/Manchester trial. *J Clin Oncol* 1990;8:2032-9. (CANADA)
- (602) Rivkin SE, Green S, Metch B, Glucksberg H, Gad-el-Mawla N, Constanzi JJ, et al. Adjuvant CMFVP versus melphalan for operable breast cancer with positive axillary nodes: 10-year results of a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1989;7:1229-38. (CANADA)

## Statement 39

Eine adjuvante Kombinations-Chemotherapie sollte ein Anthrazyklin enthalten. Die Indikationsstellung ist vom Nodalstatus unabhängig.

**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A)** (215, 220, 371, 444, 513, 522, 560, 704)

- (6) Ackland, SP.; Anton, A; Peter BG; Colajori, E Tursi, JM.; Delfino, C; Efremidis, A; Ezzat, A; Fittipaldo, A; Kolaric, K.; Lopez, M; Viaro, D; Dose-Intensive Epirubicin-Based Chemotherapy Is Superior to an Intensive Intravenous Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil Regimen in Metastatic Breast Cancer: A Randomized Multinational Study. *Journal of Clinical Oncology*. 19(4):943-953, February(DKG-R)
- (8) Alba, E; Ribelles, N; Sevilla, I; Rueda, A; Alonso, L; Marquez, A; Ruiz, I; Miramon, J. djuvant anthracycline therapy as a prognostic factor in metastatic breast cancer.*Breast Cancer Research & Treatment*. 66(1):33-39, March 2001. (DKG-R)
- (16) Amadori, D; Nanni, O; Marangolo, M; Pacini, P; Ravaioli, A; Rossi, A; Gambi, A; Catalano, G; Perroni, D; Scarpi, E; Giunchi, DC; Tienghi, A; Becciolini, A; Volpi, A.: Disease-Free Survival Advantage of Adjuvant Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Patients With Node-Negative, Rapidly Proliferating Breast Cancer: A Randomized Multicenter Study. *Journal of Clinical Oncology*. 18(17):3125-3134, September 2000. (DKG-R)
- (39) Baldini, E. Gardin, G. Giannessi, P. G. Evangelista, G. Roncella, M. Prochilo, T. Collecchi, P. Rosso, R. Lionetto, R. Bruzzi, P. Mosca, F. Conte, P. F. Accelerated versus standard cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil or cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil: a randomized phase III trial in locally advanced breast cancer. *Annals of Oncology*. 14(2):227-232, February 2003. (DKG-R)
- (76) Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. *JAMA* 1995; 273:542-7 (SIGN)
- (153) Cocconi G. Adjuvant chemotherapy in early breast cancer: optimal and suboptimal anthracycline-containing regimens. *Breast Cancer Research & Treatment*. 80(3):313-20, 2003 Aug. (DKG-R)
- (154) Coleman RE. Current and future status of adjuvant therapy for breast cancer. *Cancer*. 97(3 Suppl):880-6, 2003 Feb 1. (DKG-R)
- (162) Crivellari, D Bonetti, M; Castiglione-Gertsch, M; Gelber, RD.; Rudenstam, CM; Thurlimann, B; Price, KN.; Coates, AS.; Hurny, Ch; Bernhard, J; Lindtner, J; Collins, J Senn, HJ; Cavalli, F; Forbes, J; Gudgeon, A; Simoncini, E; Cortes-Funes, H; Veronesi, A; Fey, M Goldhirsch, A.: Burdens and Benefits of Adjuvant Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil and Tamoxifen for Elderly Patients With Breast Cancer: The International Breast Cancer Study Group Trial VII. *Journal of Clinical Oncology*. 18(7):1412-1422, April 2000. (DKG-R)
- (211) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992; 339:1-15;71-85 (SIGN)
- (215) **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials.** [see comments].*Lancet* 1998;352:930-42. (NHMRC) .(CANADA)
- (220) **EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews Multi-agent chemotherapy for early breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 3, 2003. (DKG-R)**
- (250) Fisher B, Brown A, Dimitrov N, Poisson R, Redmond C, Margolese RG, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval re-induction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-non-responsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990;8:1483-96. (CANADA)
- (293) Fumoleau, P; Chauvin, F. Namer, M; Bugat, R; Tubiana-Hulin, M; Guastalla, JP; Delozier, T; Kerbrat, P; Devaux, Y; Bonnetterre, J; Filleul, A Clavel, Intensification of Adjuvant Chemotherapy: 5-Year Results of a Randomized Trial Comparing Conventional Doxorubicin and Cyclophosphamide With High-Dose Mitoxantrone and Cyclophosphamide With Filgrastim in Operable Breast Cancer With 10 or More Involved Axillary Nodes. *Journal of Clinical Oncology*. 19(3):612-620, February 1, 2001. (DKG-R)
- (344) Hebert-Croteau, N. Freeman, CR. Latreille, J. Brisson, J. Delay in adjuvant radiation treatment and outcomes of breast cancer - a review. *Breast Cancer Research & Treatment*. 74(1):77-94, July 2002. (DKG-R)

- (349) Henderson IC, Berry D, Demetri G, Cirrincione C, Golstein L, Martino S, et al. Improved disease-free (DFS) and overall survival (OS) from the addition of sequential paclitaxel (T) but not from the escalation of doxorubicin (A) dose level in the adjuvant chemotherapy of patients (PTS) with node-positive primary breast cancer (BC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:101a. (CANADA)
- (371) **Hutchins L, Green S, Ravdin P, Lew D, Martino S, Abeloff M, et al. 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. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:1a. (CANADA)**
- (444) **Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, Norris BD, Shepherd LE, Abu-Zahra H, et al, for the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2651-8. (CANADA)**
- (447) Levine MN, Gent M, Hryniuk WM, Bramwell V, Abu-Zahra H, De Pauw S, et al. A randomized trial comparing 12 weeks versus 36 weeks of adjuvant chemotherapy in stage II breast cancer. *J Clin Oncol* 1990;8:1217-25. (CANADA)
- (446) Levine, MN.; Eisen, A.: Anthracycline Adjuvant Chemotherapy: How Much Is Enough? *Journal of Clinical Oncology*. 19(3):599-601, February 1, 2001. (DKG-R)
- (488) Menard, S; Valagussa, P; Pilotti, S; Gianni, L; Biganzoli, E Boracchi, P; Tomasic, G; Casalini, P; Marubini, E; Colnaghi, MI.; Cascinelli, N; Bonadonna, G.: Response to Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Lymph Node-Positive Breast Cancer According to HER2 Overexpression and Other Tumor Biologic Variables. *Journal of Clinical Oncology*. 19(2):329-335, January 15, 2001. (DKG-R)
- (498) Misset JL, di Palma M, Delgado M, Plagne R, Chollet P, Fumoleau P, Le Mevel B, Belpomme D, Guerrin J, Fargeot P, Metz R, Ithzaki M, Hill C, Mathe G 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. *Journal of Clinical Oncology*. 14(4):1136-45, 1996 Apr. (DKG-R)
- (499) 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; 9:1124-30 (SIGN)
- (500) Moliterni, A., Menard, S, Valagussa, P, Biganzoli, E., Boracchi, P., Balsari, A., Casalini, P., Tomasic, G., Marubini, E., Pilotti, S., Bonadonna, G. HER2 Overexpression and Doxorubicin in Adjuvant Chemotherapy for Resectable Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 21(3):458-462, February 1, 2003. (DKG-R)
- (513) **Mouridsen H, Andersen J, Andersson M, Dombernowsky P, Ejlertsen B, Rose C, et al. Adjuvant anthracycline in breast cancer. Improved outcome in premenopausal patients following substitution of methotrexate in the CMF combination with epirubicin. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:68a. (CANADA)**
- (522) **National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: Adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. Bethesda (MD): NIH. Available: [http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/114/114\\_statement.htm](http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/114/114_statement.htm) (accessed 2001 Feb 2). (CANADA)**
- (526) Neven, P. ADJUVANT THERAPY FOR HORMONE-DEPENDENT BREAST CANCER. *International Journal of Gynecological Cancer*. 13 (Supplement 1):116, March/April 2003. (DKG-R)
- (560) **Paradiso, A., Schittulli, F., Cellamare, G., Mangia, A., Marzullo, F., Lorusso, V., De Lena, M., Randomized Clinical Trial of Adjuvant Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide Chemotherapy for Patients With Fast-Proliferating, Node-Negative Breast Cancer.[Report] *Journal of Clinical Oncology*. 19(19):3929-3937, October 1, 2001. (DKG-R)**
- (575) Piccart, MJ. Di Leo, A; Beauvain, M; Vindevooghel, A; Michel, J; Focan, Ch; Tagnon, A; Ries, F; Gobert, P; Finet, C; Closon-Dejardin, MT.; Dufrene, JP.; Kerger, J; Liebens, F; Beauvois, S; Bartholomeus, S; Dolci, S; Lobelle, JP.; Paesmans, M; Nogaret, JM. Phase III Trial Comparing Two Dose Levels of Epirubicin Combined With Cyclophosphamide With Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Node-Positive Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 19(12):3103-3110, June 15, 2001. (DKG-R)
- (576) Pico, C. Martin, M. Jara, C. Barnadas, A. Pelegri, A. Balil, A. Camps, C. Frau, A. Rodriguez-Lescure, A. Lopez-Vega, J. M. de la Haba, J. Tres, A. Alvarez, I. Alba, E. Arcusa, A. Oltra, A. Batista, N. Checa, T. Perez-Carrion, R. Curto, J. On behalf of the GEICAM Group Epirubicin-cyclophosphamide adjuvant chemotherapy plus tamoxifen administered concurrently versus sequentially: randomized phase III trial in postmenopausal node-positive breast cancer patients. A GEICAM 9401 study. *Annals of Oncology*. 15(1):79-87, January 2004. (DKG-R)
- (580) Ploner F. Jakesz R. Hausmaninger H. Kolb R. Stierer M. Fridrik M. Steindorfer P. Gnant M. Haider K. Mlineritsch B. Tschurtschenthaler G. Steger G. Seifert M. Kubista E. Samonigg H. Austrian Breast And Colorectal Cancer Study Group. Randomised trial: One cycle of anthracycline-containing adjuvant chemotherapy compared with six cycles of CMF treatment in node-positive, hormone receptor-negative breast cancer patients. *Onkologie*. 26(2):115-9, 2003 Apr. (DKG-R)
- (630) Sayer, HG. Kath, R, Kliche, KO, Hoffken, K: Chemotherapy and Endocrine Therapy.[Review] *Drugs*. 62(14):2025-2038, 2002. (DKG-R)
- (650) Semiglazov VF, Bozhok AA, Ivanova OA, Ivanov VG, Arzumanov AS, Barash NIu, Orlov AA, Golubeva OM, Topuzov EE, Seleznev IK, Migmanova NSh, Popova PT, Brezhneva TV, Paltuev RM *EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials* [adjuvant chemotherapy with anthracyclines in comparison with the standard combination of CMF in breast cancer with high risk of relapse]. *Voprosy Onkologii*. 46(2):160-6, 2000. (DKG-R)
- (696) Szutowicz-Zielinska, E. Radecka, B. Dziadziszko, R. Jassem, J. PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF RELATIVE DOSE INTENSITY OF ADJUVANT CMF CHEMOTHERAPY IN BREAST CANCER PATIENTS.[Abstract] *International Journal of Gynecological Cancer*. 13 (Supplement 1):32, March/April 2003. (DKG-R)

- (698) Tancini G, Bonadonna G, Valagussa P, Marchini S, Veronesi U. Adjuvant CMF in breast 30 cancer: comparative 5-year results of 12 versus 6 cycles. *J Clin Oncol* 1983;1:2-10. (CANADA)
- (704) **The 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.** *Journal of Clinical Oncology*. 19(3):602-611, February 1, 2001. (DKG-R)

## Statement 40

Sequentielle Chemotherapien sind zulässig.  
(LOE 1b, Empfehlungsgrad B) (76, 350, 522)

- (60) 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;356:1384-91. (CANADA)
- (73) Bonadonna G, Valagussa P. Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Engl J Med* 1981;304:10-5. (CANADA)
- (76) **Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. JAMA 1995; 273:542-7 (SIGN) (CANADA)**
- (94) Budman DR, Berry DA, Cirrincione CT, Henderson IC, Wood WC, Weiss RB, et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1205-11. (CANADA)
- (291) 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;19:602-11. (CANADA)
- (350) **Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirrincione CT, Goldstein LJ, Martino S, Ingle JN, Cooper MR, Hayes DF, Tkaczuk KH, Fleming G, Holland JF, Duggan DB, Carpenter JT, Frei E 3rd, Schilsky RL, Wood WC, Muss HB, Norton L. 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 Mar 15;21(6):976-83(DKR-N)**
- (361) Hortobagyi GN, Buzdar AU, Theriault RL, Valero V, Frye D, Booser DJ, et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy and blood cell autographs for high risk primary breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):225-33.(CANADA)
- (522) **National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: Adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. Bethesda (MD): NIH. Available: [http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/114/114\\_statement.htm](http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/114/114_statement.htm) (accessed 2001 Feb 2). (CANADA)**
- (571) Peters W, Rosner G, Vredenburg J, Sphall E, Crump M, Richardson P, et al. A prospective randomized comparison of two doses of combination alkylating agents as consolidation after CAF in high-risk primary breast cancer involving ten or more axillary lymph nodes. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:2a. (CANADA)
- (607) Rodenhuis S, Richel DJ, Van der Wall E, Schornagel JH, Baars JW, Koning CCE, et al. A randomized trial of high-dose chemotherapy and hematopoietic progenitor cell support in operable breast cancer with extensive axillary lymph node involvement. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:123a. (CANADA)
- (773) 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;330:1253-9. (CANADA)

## Statement 41

Bei Patientinnen mit befallenen axillären Lymphknoten kann eine adjuvante Therapie mit Taxanen indiziert sein  
(LOE 1b, Empfehlungsgrad A) (139, 350)

- (139) **Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, Davidson NE, Martino S, Livingston R, Ingle JN, Perez EA, Carpenter J, Hurd D, Holland JF, Smith BL, Sartor VI, Leung EH, Abrams J, Schilsky RL, Muss HB, Norton L. 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 Apr 15;21(8):1431-9. Epub 2003 Feb 13. Erratum in. J Clin Oncol 2003; 21 (11):2226.**
- (350) **Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirrincione CT, Goldstein LJ, Martino S, Ingle JN, Cooper MR, Hayes DF, Tkaczuk KH, Fleming G, Holland JF, Duggan DB, Carpenter JT, Frei E 3rd, Schilsky RL, Wood WC, Muss HB, Norton L. 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 Mar 15;21(6):976-83(DKR-N)**

## Statement 42

Eine Chemotherapie ist in den empfohlenen Dosierungen zu verabreichen.

**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A)** (94, 244, 291, 294)

Bei Unterdosierung oder Reduktion der Zyklen droht ein Effektivitätsverlust.

**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A)** (94, 113, 250, 291)

Eine Dosissteigerung von Cyclophosphamid oder Doxorubicin führt zu keiner Verbesserung der Effektivität

**(LOE 1b, Empfehlungsgrad A)** (294, 350)

- (73) Bonadonna G, Valagussa P. Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Engl J Med* 1981;304:10-5. (CANADA)
- (94) **Budman DR, Berry DA, Cirincione CT, Henderson IC, Wood WC, Weiss RB, et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1205-11. (CANADA)**
- (113) **Cady B, Stone MD, Wayne J. New therapeutic possibilities in primary invasive breast cancer. *Ann Surg* 1993;218:338-49. (CANADA)**
- (233) Engelsman E, Klijn JC, Rubens RD, Wildiers J, Beex LV, Nooij MA, et al. "Classical" CMF versus a 3-weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer. An EORTC Breast Cancer Co-operative Group Phase III Trial (10808). *Eur J Cancer* 1991;27:966-70(CANADA)
- (244) **Fisher B, Andersen S, Wickerham DL, DeCillis A, Dimitrov N, Mamounas E, Wolmark N, Pugh R, Atkins JN, Meyers FJ, Abramson N, Wolter J, Bornstein RS, Levy L, Romond EH, Caggiano V, Grimaldi M, Jochimsen P, Deckers P. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol* 1997; 15(5):1858-1869. [DKG-N]**
- (247) Fisher B, Anderson S, DeCillis A, Dimitrov N, Atkins JN, Fehrenbacher L, Henry PH, Romond EH, Lanier KS, Davila E, Kardinal CG, Laufman L, Pierce HI, Abramson N, Keller AM, Hamm JT, Wickerham DL, Begovic M, Tan-Chiu E, Tian W, Wolmark N. Further evaluation of intensified and increased total dose of cyclophosphamide for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-25. *J Clin Oncol* 1999 Nov;17(11):3374-88
- (250) **Fisher B, Brown A, Dimitrov N, Poisson R, Redmond C, Margolese RG, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval re-induction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-non-responsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990;8:1483-96. (CANADA)**
- (291) **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;19:602-11. (CANADA)**
- (294) **Fumoleau P, Kerbrat P, Romestaing P, Fargeot P, Bremond A, Namer M, Schraub S, Goudier MJ, Mihura J, Monnier A, Clavere P, Serin D, Seffert P, Pourny C, Facchini T, Jacquin JP, Sztermer JF, Datchary J, Ramos R, Luporsi E. Randomized trial comparing six versus three cycles of epirubicin-based adjuvant chemotherapy in premenopausal, node-positive breast cancer patients: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 01 trial. *J Clin Oncol* 2003; 15;21 (2):298-305. [DKG-R]**
- (350) **Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S, Ingle JN, Cooper MR, Hayes DF, Tkaczuk KH, Fleming G, Holland JF, Duggan DB, Carpenter JT, Frei E 3rd, Schilsky RL, Wood WC, Muss HB, Norton L. 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 Mar 15;21(6):976-83 (DKG-N)**
- (575) Piccart, MJ. Di Leo, A; Beauduin, M; Vindevoghel, A; Michel, J; Focan, Ch; Tagnon, A; Ries, F; Gobert, P; Finet, C; Cluson-Dejardin, MT.; Dufrane, JP.; Kerger, J; Liebens, F; Beauvois, S; Bartholomeus, S; Dolci, S; Lobelle, JP.; Paesmans, M; Nogaret, JM. Phase III Trial Comparing Two Dose Levels of Epirubicin Combined With Cyclophosphamide With Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Node-Positive Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 19(12):3103-3110, June 15, 2001.(DKG-R)
- (773) 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;330:1253-9. (CANADA)

## Statement 43

Es gibt derzeit keinen Hinweis dafür, dass ältere Patientinnen allein auf Grund ihres Alters von einer adjuvanten systemischen Therapie ausgeschlossen werden sollten. Die veränderte Organfunktion im Alter und Komorbiditäten sind bei der Indikationsstellung und Durchführung adjuvanter Therapiemaßnahmen zu berücksichtigen.

**(GCP)**

- (9) Albain K, Green K, Osborne C, Cobau E, Levine J, Ingle J, et al. Tamoxifen (T) versus cyclophosphamide, Adriamycin and 5-FU plus either concurrent or sequential T in postmenopausal, receptor (+), node (+) breast cancer: a Southwest Oncology Group phase III Intergroup trial (SWOG-8814, INT-0100) [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:128a. (DKG-N)
- (215) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;352:930-42.(CANADA)
- (258) Fisher B, Dignam J, Womark N, Decillis A, Emir B, Wickerham DL, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1673-82. (CANADA)

- (576) Pico, C. Martin, M.Jara, C. Barnadas, A. Pelegri, A.Balil, A. Camps, C. Frau, A. Rodriguez-Lescure, A. Lopez-Vega, J. M. de la Haba, J. Tres, A. Alvarez, I. Alba, E. Arcusa, A. Oltra, A. Batista, N. Checa, T. Perez-Carrion, R. Curto, J. On behalf of the GEICAM Group Epirubicin-cyclophosphamide adjuvant chemotherapy plus tamoxifen administered concurrently versus sequentially: randomized phase III trial in postmenopausal node-positive breast cancer patients. A GEICAM 9401 study. *Annals of Oncology*. 15(1):79-87, January 2004.(DKG-R)
- (709) Thuerlimann B, Price KN, Castiglione M, Coates AS, Goldhirsch A, Gelber RD, Forbes J, Holmberg S, Veronesi A, Bernhard J, and Zahrich D. 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* 10 (Suppl 3), 130-138. 2001(AGO)

#### Statement 44

Eine primäre (präoperative) systemische Therapie wird heute als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen angesehen.  
(**LOE 1c, Empfehlungsgrad A**) (89, 251, 688)

- (89) Brito RA, Valero V, Buzdar AU, 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; 19:628-633.
- (251) Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Fisher ER, Wickerham DL, Wolmark N, DeCillis A, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV. 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; 15:2483-2493.
- (688) Stockler M, Wilcken N, Gherzi D, Simes RJ. The management of advanced breast cancer: systemic reviews of randomised controlled trials regarding the use of cytotoxic chemotherapy and endocrine therapy. *Woolloomooloo* 1997; NHMRC National Breast Cancer Centre. [NHMRC]

#### Statement 45

Die primäre systemische Therapie (neoadjuvant) stellt eine alternative Behandlungsmöglichkeit für Frauen dar, die Kandidatinnen für eine Mastektomie sind, aber eine brusterhaltende Operation wünschen.

(**LOE 1b, Bewertungsgrad A**) (251, 688)

Der Effekt ist bei hormonrezeptornegativen Karzinomen am größten.

(**LOE 2b, Empfehlungsgrad B**) (251)

Eine Resektion in den neuen Tumorgrenzen ist möglich, wenn dadurch eine R0-Resektion, mit ausreichendem Sicherheitsabstand erreicht werden kann.

(**LOE 3b, Empfehlungsgrad C**) (394)

- (89) Brito RA, Valero V, Buzdar AU, 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;19:628-33 (Canada)
- (251) Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Fisher ER, Wickerham DL, Wolmark N, DeCillis A, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV. 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* 15:2483-2493, 1997 (SIGN)
- (360) Hortobagyi G, Piccart-Gebhart MJ. Current management of advanced breast cancer. *Semin. Oncol* 1996; 23 (5) Suppl 11:1-6. (NHMRC)
- (394) Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, Valero V, Gianni L, Eiermann W, Howell A, Costa SD, Beuzebec P, Untch M, Blohmer JU, Sinn HP, Sitttek R, Souchon R, Tulusan AH, Volm T, Senn HJ. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol*. 2003 Jul 1;21(13):2600-8. Review. (DKG-N)
- (688) Stockler M, Wilcken N, Gherzi D, Simes RJ. The management of advanced breast cancer: systemic reviews of randomised controlled trials regarding the use of cytotoxic chemotherapy and endocrine therapy. *Woolloomooloo*, NHMRC National Breast Cancer Centre, 1997. (NHMRC)



#### Statement 46

Eine primäre (präoperative, neoadjuvante) systemische Therapie ist beim inflammatorischen Mammakarzinom im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes erforderlich.

**(LOE 4 Empfehlungsgrad B)** (462, 707, 708, 719)

- (462) Lucas FV, Perez-Mesa C. Inflammatory carcinoma of the breast. *Cancer* 1978; 41:1595-1605 (DKG-N)
- (707) Thomas F, Arriagada R, Spielmann M, Mouriessé H, Le Chevalier T, Fontaine F, et al.: Pattern of failure in patients with inflammatory breast cancer treated by alternating radiotherapy and chemotherapy. *Cancer* 76 (1995) 2286-90 (CANADA)
- (708) 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.* 17/4 (1989) 739-45 (DKG-N)
- (719) Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma : twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997;40: 321-329(CANADA)

#### Statement 47

Die Nachsorge zum Mammakarzinom beginnt mit der abgeschlossenen Primärbehandlung. Sie besteht aus Anamnese und körperlicher Untersuchung **(LOE 1c, Empfehlungsgrad A)** (559)

Bei Bedarf ist die Nachsorge symptomorientiert zu konzipieren **(GCP)**

- (559) Palli D, Russo A, Saieva C, Ciatto S, 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 [letter; comment]. *JAMA* 1999; 281(17):1586. [NHMRC]

#### Statement 48

Auf Wunsch der Patientin und nach individueller Beratung durch die behandelnden Ärzte, Selbsthilfegruppen etc. ist eine Anschlussheilbehandlung und/oder eine Rehabilitation anzustreben.

**(LOE 2a, Empfehlungsgrad B)** (174)

- (174) De Lena M, Ferguson J, Liberati A. Consensus conference on follow-up in breast cancer. Bari, Italy. Selected papers. *Ann Oncol* 1995; 6:1-70. [CANADA]

#### Statement 49

Die Nachsorge bedarf einer ständigen ärztlichen Begleitung. Dabei sind nach Bedarf onkologisch versierte Fachärzte und auch andere Berufsgruppen, z.B. Psychoonkologen, Physiotherapeuten, die onkologische Fachkrankenpflege (u.a.m.) mit einzubeziehen. Der Patientin sind je nach individuellem Bedarf Informationen über Möglichkeiten der weiteren Betreuung zu vermitteln.

**(LOE 2a, Empfehlungsgrad B)** (648)

- (648) Selby P, Gillis C, Haward R. Benefits from specialised cancer care. *Lancet* 1996; 348 (9023):313-318. [CANADA]

#### Statement 50

Labor- und apparative Diagnostik sind bei anamnestischem oder klinischem Verdacht auf Rezidiv und/oder Metastasen einzusetzen.

**(LOE 1a, Empfehlungsgrad B)** (219, 311)

- (219) EBM Reviews. Intensive Diagnostic Follow-up Did Not Improve Survival in Breast Cancer. Nov-Dec 1994. *ACP Journal Club* 1994; 121:77. [DKG-R]
- (311) GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients: A multicentre randomized controlled trial. *JAMA* 1994; 271:1587-1592. [ICSI Class A, NHMRC]

#### Statement 51

Lymphödem

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)**

## Statement 52

Bei allen Patientinnen sind jährliche Mammographiekontrollen der kontralateralen Brust durchzuführen.  
**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A) (303, 382, 386)**

- (36) BACUP. The Right to Know. 1995 (SIGN)
- (33) Austoker J. Screening and self examination for breast cancer. In: Cancer prevention in primary care. London: BMJ Publishing Group; 1995 p. 75-94. (SIGN)
- (86) Brennan MJ, DePompolo RW, Garden FH. Focused review: postmastectomy lymphedema. Arch Phys Med Rehabil 1996;77:S74-80.(CANADA)
- (95) Bunce IH, Mirolo BR, Hennessy JM, Ward LC, Jones LC. Post-mastectomy lymphoedema treatment and measurement. Med J Aust 1994;161:125-8. (CANADA)
- (134) Ciatto, S.; Muraca, M. G.; Rosselli Del Turco, M. Survey of the practice of follow-up for the early detection of distant metastases in breast cancer patients in Europe Breast. 7(2). April, 1998. 72-74.
- (153) Cocconi G. The natural history of operable breast cancer after primary treatment. Ann Oncol 1995;6:S11-21. (CANADA)
- (174) De Lena M, Ferguson J, Liberati A. Consensus conference on follow-up in breast cancer. Bari, Italy. Selected papers. Ann Oncol 1995;6:1-70. (CANADA)
- (189) Dewar J. Follow-up in breast cancer: a suitable case for reappraisal [editorial] BMJ 1995; 310:685-6. (CANADA)
- (205) Dowrick C, Buchan I. Twelve month outcome of depression in general practice: does detection or disclosure make a difference? BMJ 1995; 311:1274-6 (SIGN)
- (219) EBM Reviews - ACP Journal Club, Intensive Follow-up Was Ineffective in Breast Cancer. ACP Journal Club. v121:p.76, Nov-Dec, 1994.(DKG-R)
- (232) Emens LA, Davidson NE. The follow-up of breast cancer. [Review]. Seminars in Oncology. 30(3):338-48, 2003 Jun.
- (255) 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;86:527-37. (CANADA)
- (280) Forrest PM. The contralateral breast. In: Wise L, Johnson H Jr, editors. Breast cancer: controversies in management. Armonk (NY): Futura Publishing; 1994. p. 241-53. (CANADA)
- (303) Geller, BM.; Kerlikowske, K; Carney, PA.; Abraham, LA. Yankaskas, BC.; Taplin, SH.; Ballard-Barbash, R; Dignan, MB.; Rosenberg, R; Urban, N; Barlow, WE. Mammography surveillance following breast cancer. Breast Cancer Research & Treatment. 81(2):107-115, September 2003. (DKG-R)**
- (311) 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. The GIVIO Investigators.JAMA 1994;271:1587-92 (NHMRC)
- (324) 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;314:171-7. (CANADA)
- (382) Johnson, R. C.; Banerjee, D.; Webster, D. J. T. Mastectomy follow-up by biennial mammograms: Is it worthwhile? Breast. 9(2). April, 2000. 93-95. (DKG-R)**
- (386) Jubelirer SJ. Surveillance testing in patients with early stage breast cancer: a review. West Virginia Medical Journal. 94(1):14-7, 1998 Jan-Feb. (DKG-R)**
- (433) Lansac, J.; Diouf, A. Follow up of breast cancer patients. State of the art Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction. 27(1). Jan., 1998. 21-33.
- (460) Loprinzi CL. It is now the age to define the appropriate follow-up of primary breast cancer patients [editorial]. J Clin Oncol 1994;12:881-3. (CANADA)
- (507) Morris, S.; Corder, A. P., Taylor, I. What are the benefits of routine breast cancer follow-up? Postgraduate Medical Journal. 68(805). 1992. 904-907.
- (559) Palli D, Russo A, Saieva C, Ciatto S, 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 [letter; comment]. JAMA 1999;281:1586. (NHMRC)
- (624) 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;87:645-51. (CANADA)
- (648) Selby P, Gillis C, Haward R. Benefits from specialised cancer care. Lancet 1996;348:313-8. (CANADA)
- (674) Smith, TJ. Davidson, NE.; Schapira, DV.; Grunfeld, E Muss, HB.; Vogel, VG., Somerfield, M. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines Journal of Clinical Oncology. 17(3). March, 1999. 1080-1082.
- (680) Somerfield, MR. Recommended breast cancer surveillance guidelines. Journal of Clinical Oncology. 15(5). 1997. 2149-2156.
- (683) Spratt JS, Donegan WL. Surgical management. In: Donegan WL, Spratt JS, editors. Cancer of the breast. Philadelphia: W.B. Saunders; 1995. p. 491-2. (CANADA)

## Statement 53

Bei symptomfreien Frauen nach abgeschlossener brusterhaltender Therapie ist die apparative Diagnostik (z.B. Mammographie, Sonographie, ggf. MRT) im Bereich der ipsilateralen Brust unverzichtbar.  
**(LOE 2a, Empfehlungsgrad B)** (303, 382, 386)

- (303) Geller, BM.; Kerlikowske, K; Carney, PA.; Abraham, LA. Yankaskas, BC.; Taplin, SH.; Ballard-Barbash, R; Dignan, MB.; Rosenberg, R; Urban, N; Barlow, WE. Mammography surveillance following breast cancer. *Breast Cancer Research & Treatment.* 81(2):107-115, September 2003. (DKG-R)
- (382) Johnson, R. C.; Banerjee, D.; Webster, D. J. T. Mastectomy follow-up by biennial mammograms: Is it worthwhile? *Breast.* 9(2). April, 2000. 93-95. (DKG-R)
- (386) Jubelirer SJ. Surveillance testing in patients with early stage breast cancer: a review. *West Virginia Medical Journal.* 94(1):14-7, 1998 Jan-Feb. (DKG-R)

## Statement 54

Die Nachsorgeuntersuchungen sollten in den ersten drei Jahren nach der Primäroperation vierteljährlich, im vierten und fünften Jahr halbjährlich erfolgen, ab dem sechsten Jahr jährlich erfolgen und Vorsorgeuntersuchungen (Früherkennung) mit einschließen.  
**(LOE 2a, Empfehlungsgrad B)** (182, 204, 311)

- (182) Del Turco MR, 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; 271:1593-1597. [ICSI Class A]
- (204) Donnelly J, Mack P, Donaldson LA. Follow-up of Breast Cancer: Time for a New Approach? *Int J of Clinical Practice* 2001; 55(7):431-433. [DKG-R]
- (311) 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. *The GIVIO Investigators. JAMA* 1994;271:1587-92 (NHMRC)

## B Das rezidierte Mammakarzinom

### Statement 55

Beim invasiven intramammären Rezidiv wird durch die sekundäre Mastektomie die beste lokale Tumorkontrolle erzielt.  
**(LOE 3b, Empfehlungsgrad B)** (79)

- (3) Abner AL, Recht A, Eberlein T, et al. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:44-48 (AGO)
- (79) Borner M, Bacchi M, Goldhirsch M, Greiner R, Harder F, Castiglione M, Jungi WF, Thurlimann B, Cavalli F, Obrecht JP. 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, 2071-2077 (AGO)
- (108) Buzdar AU, Blumenschein GR, Smith TL, Tashima CK, Hortobagyi GN, Yap HY et al. Adjuvant chemoimmunotherapy following regional therapy for isolated recurrences of breast cancer (stage IV NED). *J.Surg.Oncol.* 1979;12:27-40 (NHMRC)
- (167) Dalberg K, Mattsson A, Rutqvist LE, Johansson U, Riddez L, Sandelin K. Breast conserving surgery for invasive breast cancer: risk factors for ipsilateral breast tumor recurrences. *Breast Cancer Res. Treat.* 1997;43:73-86 (NHMRC)
- (184) Derslake RW, Fox JN, Carleton PJ, Imrie MJ, Cook AM, Bowsley SJ et al. Dynamic contrast-enhanced and fat suppressed magnetic resonance imaging in suspected recurrent carcinoma of the breast: preliminary experience. *Br.J.Radiol.* 1994;67:1158-68 (NHMRC)
- (248) Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomised clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer (see comments). *N.Engl.J.Med.* 1995;333:1456-61 (NHMRC)
- (279) Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, Prescott RJ, McArdle CS, Harnett AN et al. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. *Scottish Cancer Trials Breast Group (see comments). Lancet* 1996;348:708-13 (NHMRC)
- (327) 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;14:52-7 (NHMRC)
- (342) Haylock BJ, Coppin CML, Jackson J, Basco VE, Wilson KS. Locoregional first recurrence after mastectomy: prospective cohort studies with and without immediate chemotherapy. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:355-362 (AGO)

- (452) Liljegren G, Holmberg L, Adami HO, Westman G, Graffman S, Bergh J. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: five-year results of a randomized trial. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group (see comments). *N.Natl.Cancer Inst.* 1994;86:717-22 (NHMRC)
- (568) Perez CA, Taylor ME, Bradley J, et al. Breast: stage T1 and T2 tumours. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK (Hrsg.). *Principles and practice of radiation oncology* 4.ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004, pp1331-1501 (AGO)
- (594) Recht A, Silen W, Schnitt SJ, Connolly JL, Gelman RS, Rose MA et al. Timecourse of local recurrence following conservative surgery and radiotherapy for early stage breast cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1988;15:255-61 (NHMRC)
- (724) Valagussa P, Brambilla C, Zambetti M, Bonadonna G. Salvage treatments in relapsing resectable breast cancer. *Recent Results Cancer Res.* 1989;115:69-76. (NHMRC)
- (764) 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 (see comments). *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1994;30:11-6 (NHMRC)

## Statement 56

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.

**(LOE 4, Empfehlungsgrad C)** (327, 764)

Bei organerhaltender Operation muss die Patientin auf ein erhöhtes Risiko für ein erneutes intramammäres Rezidiv hingewiesen werden.

**(GCP)**

- (327) Haffty BG, Reiss M, Beinfeld 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; 14:52-57. [NHMRC]
- (764) 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 (see comments). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30:11-16. [NHMRC]

## Statement 57

Ein Thoraxwandrezidiv ist nach Möglichkeit operativ vollständig (R0) zu entfernen.

**(LOE 2a, Empfehlungsgrad B)** (635)

- (79) Borner M, Bacchi M, Goldhirsch M, Greiner R, Harder F, Castiglione M, Jungi WF, Thurlimann B, Cavalli F, Obrecht JP. 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, 2071-2077 (AGO)
- (207) Dunst J, Steil B, Furch S, Fach A, Lautenschlager C, Diestelhorst A, Lampe D, Kolbl H, Richter C. Prognostic significance of local recurrence in breast cancer after postmastectomy radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2001;117:504-510 (AGO)
- (239) 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;56:716-725 (AGO)
- (398) Kennedy MJ, Abeloff MD. Management of locally recurrent breast cancer (see comments). *Cancer* 1993;71:2395-409 (NHMRC)
- (505) Moran MS, Haffty BG. Local-regional breast cancer recurrence: prognostic groups based on patterns of failure. *Breast J* 2002;8:81-87 (AGO)
- (568) Perez CA, Taylor ME, Bradley J, et al. Breast: stage T1 and T2 tumours. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK (Hrsg.). *Principles and practice of radiation oncology* 4.ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004, pp1331-1501 (AGO)
- (579) Plasswilm L, Seegenschmiedt MH, Ganssauge F, Sauer R. Simultaneous radiochemotherapy for recurrent and metastatic breast carcinoma: evaluation of two treatment concepts. *Am J Clin Oncol* 1996; 19:403-407 (AGO)
- (596) Renner H, van Kampen M. Simultane Radiochemotherapie beim lokoregional rezidivierten Mammakarzinom nach Mastektomie. Ergebnisse bei Patienten mit makroskopischem Residualtumor R2. *Strahlenther Onkol* 1994;170:441-452 (AGO)
- (635) 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;18:1696-1708 (AGO)**
- (701) Taylor ME. Breast cancer: chest wall recurrences. *Curr Treat Options Oncol* 2002;3:175-177 (AGO)

## Statement 58

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.

**(LOE 3b, Bewertungsgrad A) (79)**

(79) **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;12:2071-7 (NHMRC)**

(108) Buzdar AU, Blumenschein GR, Smith TL, Tashima CK, Hortobagyi GN, Yap HY et al. Adjuvant chemoimmunotherapy following regional therapy for isolated recurrences of breast cancer (stage IV NED). J.Surg.Oncol. 1979;12:27-40 (NHMRC)

## Statement 59

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.

**(LOE 1b, Empfehlungsgrad B) (327)**

(327) **Haffty BG, Reiss M, Beinfeld 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;14:52-7(NHMRC)**

## Statement 60

Eine postoperative Bestrahlung sollte interdisziplinär diskutiert und entschieden werden. Eine postoperative Radiotherapie ist indiziert, wenn keine vorangegangene Radiotherapie erfolgt war oder das Lokalrezidiv nicht radikal operiert wurde (R1-2).

Bei inoperablem Lokalrezidiv kann eine palliative Radiotherapie sinnvoll sein.

**(LOE 4, Empfehlungsgrad C) (2)**

(2) **Aberizk WJ, Silver B, Henderson IC, Cady B, Harris JR. The use of radiotherapy for treatment of isolated locoregional recurrence of breast carcinoma after mastectomy. Cancer 1986;58:1214-8. (NHMRC)**

(239) 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;56:716-725 (AGO)

(242) Feyerabend T, Wiedemann GJ, Jager B, Vesely H, Mahlmann B, Richter E. Local hyperthermia, radiation, and chemotherapy in recurrent breast cancer is feasible and effective except for inflammatory disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;49:1317-1325 (AGO)

(345) Hehr T, Lamprecht U, Glocker S, Classen J, Paulsen F, Budach W, Bamberg M. Thermoradiotherapy for locally recurrent breast cancer with skin involvement. Int J Hyperthermia 2001;17:291-301 (AGO)

(398) Kennedy MJ, Abeloff MD. Management of locally recurrent breast cancer (see comments). Cancer 1993;71:2395-409 (NHMRC)

(568) Perez CA, Taylor ME, Bradley J, et al. Breast: stage T1 and T2 tumours. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK (Hrsg.). Principles and practice of radiation oncology 4.ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004, pp1331-1501 (AGO)

(579) Plasswilm L, Seegenschmiedt MH, Ganssauge F, Sauer R. Simultaneous radiochemotherapy for recurrent and metastatic breast carcinoma: evaluation of two treatment concepts. Am J Clin Oncol 1996; 19:403-407 (AGO)

(596) Renner H, van Kampen M. Simultane Radiochemotherapie beim lokoregional rezidivierten Mammakarzinom nach Mastektomie. Ergebnisse bei Patienten mit makroskopischem Residualtumor R2. Strahlenther Onkol 1994;170:441-452 (AGO)

(641) Schwaibold F, Fowble BL, Solin LJ, et al.: The results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21: 299-310 (AGO)

(652) Sherar M, Liu FF, Pintilie M, Levin W, Hunt J, Hill R, Hand J, Vernon C, van Rhoon G, van der Zee J, Gonzalez DG, van Dijk J, Whaley J, Machin D. Relationship between thermal dose and outcome in thermoradiotherapy treatments for superficial recurrences of breast cancer: data from a phase III trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;39:371-80 (AGO)

(727) van der Zee J, van der Holt B, Rietveld PJ, Helle PA, Wijnmaalen AJ, van Putten WL, van Rhoon GC. Reirradiation combined with hyperthermia in recurrent breast cancer results in a worthwhile local palliation. Br J Cancer 1999;79:483-90 (AGO)

(738) Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin D, Whaley JB, van der Zee J, van Putten WL, van Rhoon GC, van Dijk JD, Gonzalez Gonzalez D, Liu FF, Goodman P, Sherar M. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;35:731-744 (AGO)

### Statement 61

Die Patientin mit nachgewiesenen Fernmetastasen des Mammakarzinoms ist besonders ausführlich über Therapieoptionen aufzuklären und in die Entscheidung mit einzubeziehen.  
Der Forderung der Patientin nach Informationen über alle relevanten verfügbaren Maßnahmen, inklusive supportiver und komplementärer Behandlungsmöglichkeiten, sollte nachgekommen werden.  
**(GCP)**

### Statement 62

Die Therapiewahl erfolgt krankheitsadaptiert und individualisiert nach den Erwartungen, Wertvorstellungen und Wünschen der Patientin, dem Beschwerdebild, dem Alter und Allgemeinzustand, der Aggressivität der Erkrankung und Lokalisation der Metastasen, der Art der adjuvanten und palliativen Vorbehandlung, dem HER-2-Status, dem Hormonrezeptorstatus und dem Menopausenstatus.  
**(GCP)**

### Statement 63

Folgende prognostische und prädiktive Faktoren können für den Einsatz einer palliativen Therapie definiert werden:

- der Hormonrezeptorstatus für eine Hormontherapie,
- der HER2 – Onkogen-Status für eine Therapie mit Trastuzumab,
- eine Knochenmetastasierung für den Einsatz von Bisphosphonaten,
- das vorausgegangene Ansprechen auf eine chemo-endokrine Therapie für weitere systemische und lokale Therapien,
- der Performance-Status für den Effekt einer Chemotherapie.

**(LOE 2, Empfehlungsgrad B)** (22, 130, 360)

- (22) **Andersson M, Madsen EL, Overgaard M, Rose C, Dombernowsky P, Mouridsen HT. Doxorubicin versus methotrexate both combined with cyclophosphamide, 5-fluorouracil and tamoxifen in postmenopausal patients with advanced breast cancer--a randomised study with more than 10 years follow-up from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Eur J Cancer 1999; 35 (1):39-46. [AGO]**
- (130) **Cheung KL, Willsher PC, Pinder SE, Ellis IO, Elston CW, Nicholson RI, et al. Predictors of response to second line endocrine therapy for breast cancer. Breast Cancer Res. Treat. 1997; 45:219-24. (NHMRC)**
- (308) Gill PG, GebSKI V, Snyder R, Burns I, Levi J, Byrne M, et al. Randomized comparison of the effects of tamoxifen, megestrol acetate, or tamoxifen plus megestrol acetate on treatment response and survival in patients with metastatic breast cancer (see comments). Ann.Oncol.1993; 4:741-4. (NHMRC)
- (360) **Hortobagyi G, Piccart-Gebhart MJ. Current management of advanced breast cancer. Semin. Oncol 1996; 23 (5) Suppl 11:1-6. (NHMRC)**
- (451) Liberman L, Dershaw DD, Durfee S, Abramson AF, Cohen MA, Hann LE, et al. Recurrent carcinoma after breast conservation: diagnosis with stereotaxic core biopsy. Radiology 1995; 197:738-8. (NHMRC)

### Statement 64

Die endokrine Therapie ist die Therapie der Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus. Generell sollte einer Hormontherapie vor Einsatz einer Chemotherapie der Vorzug gegeben werden.  
**(LOE 2b, Empfehlungsgrad D)** (282, 688, 689)

- (130) Cheung KL, Willsher PC, Pinder SE, Ellis IO, Elston CW, Nicholson RI, et al. Predictors of response to second line endocrine therapy for breast cancer. Breast Cancer Res. Treat. 1997; 45:219-24. (NHMRC)
- (282) **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 (see comments). J.Clin.Oncol. 1998; 3:3439-60. (NHMRC)**
- (360) Hortobagyi G, Piccart-Gebhart MJ. Current management of advanced breast cancer. Semin. Oncol 1996; 23 (5) Suppl 11:1-6. (NHMRC)
- (451) Liberman L, Dershaw DD, Durfee S, Abramson AF, Cohen MA, Hann LE, et al. Recurrent carcinoma after breast conservation: diagnosis with stereotaxic core biopsy. Radiology 1995; 197:738-8. (NHMRC)
- (533) NHS Executive. Guidance for purchasers: improving outcomes for breast cancer – the research evidence. 1996. Leeds, UK, NHS Executive. (NHMRC)
- (688) **Stockler M, Wilcken N, Gherzi D, Simes RJ. The management of advanced breast cancer: systemic reviews of randomised controlled trials regarding the use of cytotoxic chemotherapy and endocrine therapy. Woolloomooloo, NHMRC National Breast Cancer Centre, 1997. (NHMRC)**

- (689) Stockler M, Wilcken N, Ghersi D, Simes RJ. Systematic reviews of systemic therapy for advanced breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2000; 26: 168. (NHMRC)

### Statement 65

Die endokrine Therapie ist nicht indiziert bei:

- der Notwendigkeit der Erreichung einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen und des betroffenen Organs,
- negativem Hormonrezeptorstatus,
- Hirnmetastasierung (keine ausreichende/suffiziente Therapie).

**(LOE 2b, Empfehlungsgrad D)** (282, 688, 689)

- (282) Fossati R, Confalonieri C, Torri V, Ghislandi E, Penna A, Pistotti V, Tinazzi A, Liberati A. 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.
- (688) Stockler M, Wilcken N, Ghersi D, Simes RJ. Systematic reviews of systemic therapy for advanced breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2000; 26:168. [NHMRC]
- (689) Stockler M, Wilcken N, Ghersi D, Simes RJ. The management of advanced breast cancer: systemic reviews of randomised controlled trials regarding the use of cytotoxic chemotherapy and endocrine therapy. Woolloomooloo 1997; NHMRC National Breast Cancer Centre. [NHMRC]

### Statement 66

Eine kombinierte Chemo-Endokrine Therapie kann die Remissionsraten erhöhen, führt aber auch zu gesteigerter Toxizität ohne Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens.

**(LOE 1a, Empfehlungsgrad D)** (670)

- (670) Sledge GWJ, Hu P, Falkson G, et al (2000) 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* 18: 262-266, (AGO)

### Statement 67

Erster endokriner Behandlungsschritt ist bei postmenopausalen Patientinnen der Einsatz eines Aromatasehemmers.

**(LOE 1a, Empfehlungsgrad A)** (228, 282, 341, 514, 515)

- (77) Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz J-M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:2247-58. (Canada)
- (78) Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study. *J Clin Oncol* 2000;18:3748-57. (Canada) (AGO)
- (107) Buzdar A, Douma J, Davidson N, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol* 2001;19:3357-66. (Canada)
- (109) Buzdar AU, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in of postmenopausal women with advanced breast cancer: results of overview analysis of two phase III trials. *J Clin Onc*. 1996;14:2000-11. (Canada)
- (110) Buzdar AU, Jones SE, Vogel CL, Wolter J, Plourde P, Webster A, for the Arimidex Group. A phase III trial comparing anastrozole (1 and 10 milligrams), a potent and selective aromatase inhibitor, with megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast carcinoma. *Cancer* 1997;79:730-9. (Canada)
- (197) Dirix L, Piccart MJ, Lohrisch C, et al. Efficacy of and tolerance to exemestane versus tamoxifen in 1st line hormone therapy of postmenopausal metastatic breast cancer patients: A European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC Breast Group) phase II trial with Pharmacia and Upjohn [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;abstract # 114. (Canada)
- (200) Dornbrowsky P, Smith I, Falkson G, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1998;16:453-61. (Canada)
- (228) Ellis MJ, Hayes DF, Lippman ME. Treatment of metastatic breast cancer. *Cancer* 2000;749-797. [AGO]
- (282) Fossati R, Confalonieri C, Torri V, Ghislandi E, Penna A, Pistotti V, Tinazzi A, Liberati A. 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.
- (305) Gershanovich M, Chaudri HA, Campos D, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1998;9:639-45. (Canada)

- (341) **Hayes DF, Henderson IC, Shapiro CL. Treatment of metastatic breast cancer: present and future prospects. *Semin Oncol* 1995; 22:5-19. [DKG-R]**
- (384) Jonat W, Howell A, Blomqvist C, et al. A randomised trial comparing two doses of the new selective aromatase inhibitor anastrozole (Arimidex) with megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1996;32A:404-12. (Canada)
- (385) Jones S, Vogel C, Arkhipov A, et al. Multicenter, phase II trial of exemestane as third-line hormonal therapy of postmenopausal women with metastatic breast cancer. Aromasin Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17:3418-25. (Canada)
- (392) Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000;18:1399-411. (Canada)
- (458) Lonning PE, Bajetta E, Murray R, et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2000;18:2234-44. (Canada)
- (489) Messori A, Cattel F, Trippoli S, Vaiani M. Survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of randomized studies comparing oral aromatase inhibitors versus megestrol. *Anticancer Drugs* 2000;11:701-6. (Canada)
- (495) Milla-Santos A, Milla L, Rallo L, Solano V. Anastrozole vs. tamoxifen in hormone dependent advanced breast cancer. A phase II randomized trial [abstract]. *Breast Cancer Res Treat* 2000;63:abstract #173. (Canada)
- (494) Milla-Santos A, Milla L, Rallo L, Solano V. Phase III trial of anastrozole vs. tamoxifen in post menopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer [abstract]. *Eur J Cancer* 2001;37 (suppl 5):4. (Canada)
- (514) **Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as firstline 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;19:2596-606. (Canada)**
- (515) **Mouridsen H, Sun Y, Gershanovich M, et al. First-line therapy with letrozole (Femara) for advanced breast cancer prolongs time to worsening of Karnofsky Performance Status compared with tamoxifen [abstract]. *Breast Cancer Res Treat* 2001;69:abstract #458. (Canada)**
- (519) Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a north american multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2000;18:3758-67. (Canada) (AGO)
- (611) Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, et al. Letrozole (Femara) vs. anastrozole (Arimidex): second-line treatment in postmenopausal women with advanced breast cancer [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;22:abstract #131. (Canada)
- (711) Thurlimann B, Paridaens R, Serin D, et al. Third-line hormonal treatment with exemestane in postmenopausal patients with advanced breast cancer progressing on aminoglutethimide: a phase II multicentre multinational study. Exemestane Study Group. *Eur J Cancer* 1997;33:1767-73. (Canada)

## Statement 68

Ein weiterer Schritt in der endokrinen Behandlungskaskade bei postmenopausalen Patientinnen stellt der Einsatz von Antiöstrogenen, Östrogen-Rezeptor-Antagonisten oder hochdosierten Gestagenen (Megestrolacetat (MA) / Medroxyprogesteronazetat (MPA) dar.  
**(LOE 3b, Empfehlungsgrad C) (282, 605)**

- (22) Andersson M, Madsen EL, Overgaard M, Rose C, Dombrowsky P, Mouridsen HT. Doxorubicin versus methotrexate both combined with cyclophosphamide, 5-fluorouracil and tamoxifen in postmenopausal patients with advanced breast cancer--a randomised study with more than 10 years follow-up from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer*. 1999 Jan;35(1):39-46. (AGO)
- (282) **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 (see comments). *J.Clin.Oncol.* 1998;16:3439-60 (NHMRC) (AGO)**
- (292) Freue M, Kjaer M, Boni C, Joliver J, Janicke F, Willemse PH, Coombes RC, Van Belle S, Perez-Carrion R, Zieschang J, Ibarra de Palacios P, Rose C. Open comparative trial of formestane versus megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer previously treated with tamoxifen. *Breast*. 2000 Feb;9(1):9-16. (AGO)
- (385) Jones S, Vogel C, Arkhipov A, Fehrenbacher L, Eisenberg P, Cooper B, Honig S, Polli A, Whaley F, di Salle E, Tiffany J, Consonni A, Miller L. Multicenter, phase II trial of exemestane as third-line hormonal therapy of postmenopausal women with metastatic breast cancer. Aromasin Study Group. *J Clin Oncol*. 1999 Nov;17(11):3418-25.(AGO)
- (550) Osborne CK, Pippen J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S, Gertler SZ, May JT, Burton G, Dimery I, Webster A, Morris C, Elledge R, Buzdar A. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol*. 2002 Aug 15;20(16):3386-95. (AGO)
- (605) **Robertson JF, Osborne CK, Howell A, Jones SE, Mauriac L, Ellis M, Kleeberg UR, Come SE, Vergote I, Gertler S, Buzdar A, Webster A, Morris C. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer*. 2003 Jul 15;98(2):229-38. (AGO)**
- (712) Thurlimann B, Robertson JF, Nabholz JM, Buzdar A, Bonnetterre J; Arimidex Study Group. Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer*. 2003 Nov;39(16):2310-7.(AGO)



- (737) Vergote I, Robertson JF, Kleeberg U, Burton G, Osborne CK, Mauriac L; Trial 0020 Investigators; Trial 0021 Investigators. Postmenopausal women who progress on fulvestrant ('Faslodex') remain sensitive to further endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2003 May;79(2):207-11.(AGO)

### Statement 69

Bei prämenopausalen Patientinnen ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion (GnRH-Analoga, Ovariectomie, Bestrahlung der Ovarien) in Kombination mit Tamoxifen die Therapie der ersten Wahl.  
**(LOE 1b, Empfehlungsgrad A) (407)**

- (407) **Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al (2001) 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* 19: 343-353 (AGO)**

### Statement 70

In der Folge können in der Prämenopause eine Ovarialsuppression in Kombination mit einem Aromatasehemmer zum Einsatz kommen. Einen weiteren Schritt stellt die Behandlung mit hochdosierten Gestagenen (MA/MPA) dar.  
**(LOE 2c, Empfehlungsgrad B) (700, 752)**

- (700) **Taylor CW, Green S, Dalton WS, Martino S, Rector D, Ingle JN, Robert NJ, Budd GT, Paradelo JC, Natale RB, Bearden JD, Mailliard JA, and Osborne CK. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *Journal of Clinical Oncology* 16(3), 994-999.1998 (DKG-R)**
- (752) **von Minckwitz G, M Kaufmann, D Möhrle, H Schmid, G Bastert. Hormonelle Folgetherapien nach Goserelin (Zoladex®) beim metastasierten Mammakarzinom prämenopausaler Patientinnen. *Arch Gynecol Obst* 250:258-260 (1991) (AGO)**

### Statement 71

Vor Durchführung einer Chemotherapie müssen der Allgemeinzustand der Patientin erhoben und die Compliance abgeschätzt werden.  
**(GCP)**

### Statement 72

Während der Therapie muss eine regelmäßige Toxizitätsbeurteilung (subjektiv und objektiv) für alle Fälle erfolgen. Die Dosierung soll ebenso wie die angestrebten Zeitintervalle gemäß generell akzeptierter Standard- bzw. aktuell publizierter Therapieregime erfolgen.  
Nach Bestimmung eines geeigneten und repräsentativen Messparameters (Symptome, Tumormarker, Leitmetastase) vor Therapiebeginn sollte eine Evaluation des Therapieeffektes mindestens alle 3 Monate erfolgen.  
Eine zytostatische Erhaltungstherapie verbessert nicht das Überleben, erhöht aber die Toxizität. Daher wird eine intermittierend, jeweils nur bei Progress, durchzuführende zytostatische Therapie empfohlen.  
**(GCP)**

- (22) **Andersson M, Madsen EL, Overgaard M, Rose C, Dombernowsky P, Mouridsen HT. Doxorubicin versus methotrexate both combined with cyclophosphamide, 5-fluorouracil and tamoxifen in postmenopausal patients with advanced breast cancer--a randomised study with more than 10 years follow-up from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Eur J Cancer.* 1999 Jan;35(1):39-46. (AGO)**
- (335) **Harris AL, Cantwell BM, Carmichael J, Wilson R, Farndon J, Dawes P, Ghani S, Evans RG. Comparison of short-term and continuous chemotherapy (mitozantrone) for advanced breast cancer. *Lancet.* 1990 Jan 27;335(8683):186-90.(AGO)**

### Statement 73

Eine sofortige Beendigung der Therapie sollte bei Progress oder nicht tolerabler Toxizität erfolgen.  
**(GCP).**

#### Statement 74

Eine Polychemotherapie kann gegenüber einer Monochemotherapie zu einem geringen Überlebensvorteil führen, ist jedoch häufig mit einer höheren Rate an Toxizität verbunden.

Bei geringen Beschwerden und langsamen Tumorwachstum bzw. Ineffektivität einer endokrinen Therapie ist eine zytostatische Monochemotherapie sinnvoll.

Bei stärkeren Beschwerden und raschem Wachstum bzw. aggressivem Tumorverhalten, d.h. bei hohem Remissionsdruck, kann eine Polychemotherapie indiziert sein.

**(LOE 1a, Empfehlungsgrad B) (282)**

- (282) Fossati R, Confalonieri C, Torri V, Ghislandi E, Penna A, Pistotti V, Tinazzi A, Liberati A. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol* 1998 Oct;16(10):3439-60 (AGO)

#### Statement 75

Als Mittel der ersten Wahl gelten in der Monotherapie derzeit Anthrazykline (auch in liposomaler Form), Anthrachinone, Taxane und Vinorelbin. In der Kombination können diese Zytostatika untereinander bzw. mit weiteren Substanzen kombiniert werden. Die höchsten Remissionsraten werden mit einem Taxan in Kombinationen mit einem Anthrazyklin oder Antimetabolite erreicht.

**(LOE 1b, Empfehlungsgrad B) (282)**

- (282) Fossati R, Confalonieri C, Torri V, Ghislandi E, Penna A, Pistotti V, Tinazzi A, Liberati A. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol* 1998 Oct;16(10):3439-60 (AGO)

#### Statement 76

Nach Versagen von Anthrazyklinen und Taxanen können mit weiteren Chemotherapieregimen ein Ansprechen und eine Linderung von Beschwerden erreicht werden.

**(LOE 2b, Empfehlungsgrad B) (238, 749)**

- (238) Feher O, Vadvorka P, Jassem J, Morack G, Advani SH, Khoo KS, Doval D, von Minckwitz G, Jungnelius U. Randomized phase III study of epirubicin (E) versus gemcitabine (G) chemotherapy in elderly females with metastatic breast cancer (MBC). *Jk* 3 2002; EBCC, Barcelona. [AGO]
- (749) Vogel C, O'Rourke M, Winer E, Hochster H, Chang A, Adamkiewicz B, White R, McGuirt C. Vinorelbine as first-line chemotherapy for advanced breast cancer in women 60 years of age or older. *Ann Oncol* 1999; 10(4):397-402. [AGO]

#### Statement 77

Dosis-intensivierte und Hochdosis-Therapien zeigen bisher keine Verbesserung des Überlebens und sollten weiteren Studien vorbehalten sein.

**(LOE 1b, Empfehlungsgrad B) (684)**

- (684) Stadtmauer EA, O'Neill A, Goldstein LJ, et al. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 342:1069-1076.

#### Statement 78

Die Bestimmung des HER-2-neu Status ist im Vorfeld einer potentiellen Therapie mit Trastuzumab indiziert. Auf die Bestimmungen am Primärtumor sollte zurückgegriffen werden.

**(LOE 1c, Empfehlungsgrad A) (631)**

- (631) Schaller G, Evers K, Papadopoulos S, Ebert A, Buhler H. Current use of HER2 tests. *Ann Oncol*; 12 (2001) S97-100 (AGO)

#### Statement 79

Eine Indikationsstellung für Trastuzumab ergibt sich bei HER-2-neu positiver Erkrankung in Kombination mit einer Chemotherapie (keine Antrazykline) oder als Monotherapie nach Vorbehandlung mit Taxanen und Anthrazyklinen.

**(LOE 1b, Empfehlungsgrad B) (102, 647, 669)**

- (102) 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;19:2722-30. (CANADA)

- (377) Jahanzeb M, Mortimer J, Yunus F, Irwin D, Speyer J, Koletsky A, et al. Multicenter phase II trial of weekly Navelbine plus herceptin in chemo-naïve patients with HER2 positive metastatic breast carcinoma [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20. Abstract 1986. (CANADA)
- (428) Kuzur ME, Albain KS, Huntington MO, Jones SF, Hainsworth JD, Greco FA, et al. A phase II trial of docetaxel and herceptin in metastatic breast cancer patients overexpressing HER-2 [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19. Abstract 512. (CANADA)
- (469) Malik U, Sparano JA, Manalo J, Rajdev L, Sarta C, Hopkins U, et al. Phase II trial of weekly docetaxel (Taxotere) alone or in combination with trastuzumab (Herceptin) in patients with metastatic breast cancer [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19. Abstract 586. (CANADA)
- (517) Mrcic M, Grgic M, Budisic Z, Podolski P, Bogdanic V, Labar B, et al. Trastuzumab in the treatment of advanced breast cancer: single-centre experience [abstract]. *Ann Oncol* 2001;12(Suppl1):S95-6. (CANADA)
- (631) Schaller G, Evers K, Papadopoulos S, Ebert A, Buhler H. Current use of HER2 tests. *Ann Oncol*; 12 (2001) S97-100 (AGO)
- (647) **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;19:2587-95. (CANADA)**
- (669) **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;344:783-92. (CANADA)**
- (718) Uber KA, Nicholson BP, Thor AD, Merkel DE, Goldstein LJ, Gradishar WJ, et al. A phase II trial of weekly docetaxel (D) and herceptin (H) as first- or second-line treatment in HER2 over-expressing metastatic breast cancer [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20. Abstract 1949.(CANADA)

### Statement 80

Eine Überwachung der Herzfunktion ist vor Beginn und während einer Therapie mit potentiell kardiotoxischen Substanzen unerlässlich.

**(GCP)**

### Statement 81

Die Strahlentherapie ist bei symptomatischen oder frakturgefährdeten Knochenmetastasen die lokale Therapie der Wahl. Indikationen zur Strahlentherapie sind:

- lokale Schmerzsymptomatik
- Stabilitätsgefährdung (ggf. in Kombination mit operativer Stabilisierung)
- Mobilitäts- und Funktionseinschränkungen, insbesondere neurologische Symptome (Notfall: Rückenmarkskompression)
- Pathologische Frakturen (sofern nicht operativ versorgbar)
- Postoperativ nach chirurgischer Behandlung von Knochenmetastasen, sofern lediglich nicht-resezierende Verfahren angewendet wurden.

**(LOE 2b, Empfehlungsgrad B) (364, 610, 685)**

- (49) Bates T. A review of local radiotherapy in the treatment of bone metastases and cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:217-221
- (50) Bates T, Yarnold JR, Blitzer P, Nelson OS, Rubin P, Maher J. Bone metastasis consensus statement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:215-216
- (296) Galasko CS, Norris HE, Crank S. Spinal instability secondary to metastatic cancer. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82:570-594
- (364) **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;13:88-90 (DKG-N)**
- (610) **Roos DE, O'Brien PC, Smith JG, Spry NA, Hoskin PJ, Burmeister BH, Turner SL, Bernshaw DM. A role for radiotherapy in neuropathic bone pain: preliminary response rates from a prospective trial (Transtasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:975-981 (DKG-N)**
- (685) **Steenland E, Leer J, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J, de Haes H, Martijn H, Oei B, Vonk E, van der Steen-Banasik E, Wiggeraad RG, Hoogenhout J, Warlam-Rodenhuis C, van Tienhoven G, Wanders R, Pomp J, van Reijn M, van Mierlo I, Rutten E, Leer J, van Mierlo T. 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;52:101-109 (DKG-N)**

## Statement 82

Die operative Therapie von Skelettmetastasen erfolgt zur Schmerzbehandlung und zur Wiederherstellung oder Erhalt von Funktion und Stabilität im Sinne der Lebensqualität.

Die Entscheidung zur Operation ist in Abhängigkeit von der Dringlichkeit und vom Therapieziel ggfs. interdisziplinär durch Operateur (Chirurg, Orthopäde, Neurochirurg), Radioonkologen, betreuenden onkologisch versierten Facharzt und Schmerztherapeuten festzulegen.

**(LOE 1c, Empfehlungsgrad B)** (13, 776)

- (13) Ali S M MD, Harvey H A MD, Lipton Allan MD. **Metastatic Breast Cancer: Overview of Treatment.** *Clinical Orthopaedics & Related Research* 2003; 1 (415S) (Suppl):132-137. [DKG-R]
- (776) Wunder Jay S MD, Ferguson Peter C MD, Griffin Anthony M BSc, Pressman Ari MD, Bell Robert S MD. **Acetabular Metastases: Planning for Reconstruction and Review of Results.** *Clinical Orthopaedics & Related Research* 2003; 1 (415S) (Suppl):187-197. [DKG-R]

## Statement 83

Indikationen zur operativen Therapie sind:

- Pathologische Frakturen (vor allem im Bereich der unteren Extremitäten und des Acetabulums)
- Instabile pathologische Wirbelkörperfrakturen
- Progrediente spinale oder radikuläre Kompressionen (strahlentherapeutische Option beachten)
- Drohende Frakturen der unteren Extremitäten.

**(LOE 1c, Empfehlungsgrad B)** (13, 91, 149, 284, 396, 413, 490, 758, 776)

- (13) Ali SM, Harvey HA, Lipton A. **Metastatic Breast Cancer: Overview of Treatment.** *Clinical Orthopaedics & Related Research* 2003; 1 (415S) (Suppl):132-137. [DKG-R]
- (91) Brown, Janet E; Coleman, Robert E. **Metastatic Bone Disease: Developing Strategies to Optimize Management.** *American Journal of Cancer.* 2(4):269-281, 2003. (DKG-R)
- (149) Clohisy, Denis R. MD **Metastatic Bone Disease: Future Directions.** *Clinical Orthopaedics & Related Research.* 1(415S) (Supplement):S95-S99, October 2003.(DKG-R)
- (284) Fourney, Daryl R. MD, Gokaslan, Ziya L. MD. **Thoracolumbar spine: surgical treatment of metastatic disease.** *Current Opinion in Orthopedics.* 14(3):144-152, June 2003. (DKG-R)
- (396) Kelly, Cynthia M. MD \*; Wilkins, Ross M. MD \*; Eckardt, Jeffrey J. MD \*\*; Ward, William G. MD **Treatment of Metastatic Disease of the Tibia** *Clinical Orthopaedics & Related Research.* 1(415S) (Supplement):S219-S229, October 2003. (DKG-R)
- (413) Koizumi, M. 1,\*; Yoshimoto, M. 2; Kasumi, F. 2; Ogata, E. 3 **Comparison between solitary and multiple skeletal metastatic lesions of breast cancer patients.** *Annals of Oncology.* 14(8):1234-1240, August 2003. (DKG-R)
- (490) **Metastatic Disease of the Spine: Evaluation and Treatment.** *Clinical Orthopaedics & Related Research.* 1(415S) (Supplement):S165-S175, October 2003. (DKG-R)
- (758) Walker, Matthew P. MD \*; Yaszemski, Michael J. MD, PhD \*; Kim, Choll W. MD, PhD \*\*; Talac, Robert MD, PhD \*; Currier, Bradford L. MD \* (DKG-R)
- (776) Wunder, Jay S. MD; Ferguson, Peter C. MD; Griffin, Anthony M. BSc; Pressman, Ari MD; Bell, Robert S. MD **Acetabular Metastases: Planning for Reconstruction and Review of Results** *Clinical Orthopaedics & Related Research.* 1(415S) (Supplement):S187-S197, October 2003.(DKG-R)

## Statement 84

Indikationen zur Bisphosphonattherapie sind: Hyperkalzämie, metastasenbedingter Knochenschmerz, osteolytische Metastasen und die tumortherapie-induzierte manifeste Osteoporose.

**(LOE 1b, Empfehlungsgrad A)** (159, 363, 543, 612, 705)

- (58) Berenson JR, Rosen LS, Howell A, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 2001;91:1191-200. (Canada)
- (68) 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;16:1218-25. (CANADA)
- (68) 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;16:1218-25. (Canada)
- (70) Body JJ, Lichinitser MR, Diehl I, et al. Double-blind placebo-controlled trial of intravenous ibandronate in breast cancer metastatic to bone [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:575a. (Canada)
- (126) Cascinu S, Graziano F, Alessandrini P, et al. Different doses of pamidronate in patients with painful osteolytic bone metastases. *Support Care Cancer* 1998;6:139-43. 27(Canada)

- (155) Coleman RE, Purohit OP, Vinholes JJ, Zerki J. High-dose pamidronate. Clinical and biochemical effects in metastatic bone disease. *Cancer* 1997;80:1686-90. (Canada)
- (159) Conte PF, Latreille L, Mauriac L, et al. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: Results from a multinational randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 1996;14:2552-9. (Canada)**
- (194) Diel IJ, Marschner N, Kindler M, et al. Continual oral versus intravenous therapy with bisphosphonates in patients with breast cancer and bone metastases [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:128a. (Canada)
- (195) Diel IJ, Solomayer E, Gollan C, Shutz F, Bastert G. Bisphosphonates in the reduction of breast cancer - results of the extended follow-up of the first study population [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:82a. (Canada)
- (229) Elomaa I, Blomqvist C, Porkka L, et al. Clodronate for osteolytic metastases due to breast cancer: *Biomed & Pharmacother* 1988;42:111-6. (Canada)
- (235) Ernst DS, MacDonald RN, Paterson AHG, Jensen J, Brasher P, Bruera E. A double blind, crossover trial of intravenous clodronate in metastatic bone pain. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:4-11. (Canada)
- (312) Glover D, Lipton A, Keller A, et al. Intravenous pamidronate disodium treatment of bone metastases in patients with breast cancer. A dose-seeking study. *Cancer* 1994;74:2949-55. (Canada)
- (354) Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000;18:1378-91. (CANADA)
- (354) Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000;18:1378-91. (Canada)
- (363) Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. *J Clin Oncol* 1998;16:2038-44. (Canada)**
- (369) Hultborn R, Gundersen S, Ryden S, et al. Efficacy of pamidronate in breast cancer with bone metastases: a randomized, double-blind placebo-controlled multicenter study. *Anticancer Res* 1999;19:3383-92. (Canada)
- (388) Kanis JA, Powles T, Paterson AHG, McCloskey EV, Ashley S. Clodronate decreases the frequency of skeletal metastases in women with breast cancer. *Bone* 1996;19:663-7. (Canada)
- (411) Koberle D, Thurlimann B, Engler H, et al. Double blind intravenous pamidronate (APD) 60 mg versus 90 mg in patients with malignant osteolytic bone disease and pain [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:A182. (Canada)
- (417) Kristensen B, Ejlersen B, Groenvold M, Hein S, Loft H, Mouridsen HT. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomized study. *J Intern Med* 1999;246:67-74. (Canada)
- (443) Levine M, for the 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: adjuvant systemic therapy for node-positive breast cancer (summary of the 2001 update). Available at: <http://www.cma.ca/cmaj/vol-164/issue-5/breastcpg/guideline8rev.htm>. Accessed February 2002. (CANADA)
- (473) Mardiak J, Bohunicky L, Chovanec J, Salek T, Koza I. Adjuvant clodronate therapy in patients with locally advanced breast cancer--long term results of a double blind randomized trial.Slovak Clodronate Collaborative Group. *Neoplasma* 2000;47:177-80. (Canada)
- (479) Martoni A, Guaraldi M, Camera P, et al. Controlled clinical study on the use of dichloromethylene diphosphate in patients with breast carcinoma metastasizing to the skeleton. *Oncology* 1991;48:97-101. (Canada)
- (543) O'Rourke N, McCloskey E, Houghton F, Huss H, Kanis JA. Double-blind, placebo-controlled, dose-response trial of oral clodronate in patients with bone metastases. *J Clin Oncol* 1995;13:929-34. (Canada)**
- (565) Paterson AHG, Powles TJ, Kanis JA, McCloskey E, Hanson J, Ashley S. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:59-65. (Canada)
- (566) Pavlakis N, Stockler M. *Bisphosphonates in breast cancer* (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software. (Canada)
- (582) Powles TJ, Paterson AH, Kanis JA et al. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3219-24. (Canada)
- (604) Robertson AG, Reed NS, Ralston SH. Effect of oral clodronate on metastatic bone pain: A double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1995;13:2427-30. (Canada)
- (612) Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001;7:377-87. (Canada)**
- (626) 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;19:10-7. (Canada)
- (644) Scottish Intercollegiate Guidelines network in collaboration with the Scottish Cancer Therapy Network. Breast Cancer in Women. A National Clinical Guideline. October 1998. Available at: <http://www.show.scot.nhs.uk/sign/guidelines/fulltext/29/index.html>. Accessed February 2002. (CANADA)
- (668) Siris ES, Hyman GA, Canfield RE. Effects of dichloromethylene diphosphonate in women with breast carcinoma metastatic to the skeleton. *Am J Med* 1983;74:401-6. (Canada)

- (705) Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17:846-54. (Canada)
- (714) Tripathy D, Lazarev A, Lichinitser MR, Decker D, McLachlan SA, Budde M. Oral ibandronate lowers the incidence of skeletal complications in breast cancer patients with bone metastases [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:Abstract #176. (Canada)
- (715) Tubiana-Hulin M, Beuzeboc P, Mauriac L, et al. Double-blinded controlled study comparing clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metastases. *Bull Cancer* 2001;88:701-7. (Canada)
- (731) van Holten-Verzantvoort ATM, Hermans J, Beex LVAM, et al. Does supportive pamidronate treatment prevent or delay the first manifestations of bone metastases in breast cancer patients? *Eur J Cancer* 1996;32A:450-4. (Canada)
- (732) van Holten-Verzantvoort ATM, Kroon HM, Bijvoet OLM, et al. Palliative pamidronate treatment in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:491-8. (Canada)

## Statement 85

Eine isolierte Hirnmetastase kann, insbesondere bei kontrollierter extrazerebraler Erkrankung, durch Operation oder stereotaktische Einzeitbestrahlung bzw. fraktionierte Bestrahlung (SFRT) behandelt werden.

**(LOE 2a, Empfehlungsgrad C)** (31, 301, 423)

- (12) Alderson PO, Adams DF, McNeil BJ, et al. Computed tomography, ultrasound, and scintigraphy of the liver in patients with colon or breast carcinoma: a prospective comparison. *Radiology* 1983;149:225-230. (CANADA)
- (24) Antoniadis J, Chen C, Gabuzda TG, et al. Stage II carcinoma of the breast treated in sequence by surgery, chemotherapy and irradiation. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12:83.
- (31) Auchter RM, Lamond JP, Alexander E, Buatti JM, Chappell R, Friedman WA, Kinsella TJ, Levin AB, Noyes WR, Schultz CJ, Loeffler JS, Mehta MP. A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:27-35. (DKG-N)
- (301) Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745-751 (DKG-N)
- (423) Kundziolka 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;45:427-434
- (429) 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: 795-803 (AGO)
- (534) 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;23:584-588
- (540) Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lamboij N, Metsaars JA, Wattendorf AR. 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: 711-17 (AGO)
- (564) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998;280:1485-1489. (DKG-N)
- (628) Sanghavi SN, Miranpuri SS, Chappell R, Buatti JM, Sneed PK, Suh JH, Regine WF, Weltman E, King VJ, Goetsch SJ, Breneman JC, Sperduto PW, Scott C, Mabanta S, Mehta MP. 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;51:426-434
- (666) Simonova G, Liscak R, Novotny J, Jr, Novotny J. Solitary brain metastases treated with the Leksell gamma knife: prognostic factor for patients. *Radiother Oncol* 2000;57: 207-13 (AGO)
- (675) Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ, Sanghavi SN, Chappell R, Buatti JM, Regine WF, Weltman E, King VJ, Breneman JC, Sperduto PW, Mehta MP. 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;53:519-526 (DKG-N)
- (775) Wronski M, Arbit E, McCormick B, Wronski M. Surgical treatment of 70 patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer* 1997, 80: 1746-54 (AGO)

## Statement 86

Bei multiplen Hirnmetastasen ist die perkutane Bestrahlungsbehandlung des gesamten Hirnschädels (Ganzhirn-Bestrahlung), unterstützt durch Steroidmedikation bei Vorliegen eines perifokalen Ödems, indiziert, um bestehende neurologische Symptome zu kontrollieren. Wesentliche (passager vollständige) Besserungen von Symptomen werden bei Kopfschmerzen in 50-70 %, bei Paresen in 30-40 % und bei zerebralen Dysfunktionen in 40-50 % erreicht.

**(LOE 2a Empfehlungsgrad A)** (423)

- (61) Berk L. An overview of radiotherapy trials for the treatment of brain metastases. *Oncology (Huntingt)*. 1995 Nov;9(11):1205-12; discussion 1212-6, 1219. (DKG-N)
- (301) Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745-751 (DKG-N)
- (423) **Kundziolka 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;45:427-434**
- (429) 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: 795-803 (AGO)
- (440) Lentzsch S, Reichardt P, Weber F, Budach V, Dörken B. Brain metastases in breast cancer: prognostic factors and management. *Eur J Cancer* 1999;35:580-585
- (518) Murray KJ, Scott C, Greenberg HM, Emami B, Seider M, Vora NL, Olson C, Whitton A, Movsas B, Curran W. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation vs. 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: 571-574 (DKG-N)

### Statement 87

Bei Vorliegen viszeraler Metastasen (Leber/Lunge/andere) kann in Einzelfällen eine lokale Therapie indiziert sein, Voraussetzungen dafür sind

- keine disseminierten Metastasen,
- kein Lokalrezidiv oder Zweitkarzinom,
- Metastasen in einem Lappen, bei Befall beider Lappen keine Operationsindikation,
- Auftreten der Metastase nicht vor einem Jahr nach Primärbehandlung.

**(LOE 3b, Empfehlungsgrad C) (51, 751)**

- (51) **Bathe O, Kalklamanos IG, Moffat FL, Boggs J, Franceschi D, Livingstone AS. Metasectomy as a cytoreductive strategy for treatment of isolated pulmonary and hepatic metastases from breast cancer. *Surg Oncol* 1999; 8:35-42. [AGO]**
- (751) **Vogl TJ, Müller PK, Mack G, Straub R, Engelmann K, Neuhaus P. Review Article: Liver Metastases: interventional therapeutic techniques and results, state of the art. *Eur Radiol* 1999; 9:675-684. [AGO]**

### Statement 88

Bei Auftreten einer Pleuracarcinose mit symptomatischer Ergussbildung kann eine Pleurodesis indiziert sein.

**(LOE 2b, Empfehlungsgrad C) (122)**

- (122) **Cardillo G, Facciolo F, Carbone L, Regal M, Corzani F, Ricci A, Di Martino M, Martelli M. Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002 Feb;21(2):302-5; discussion 305-6 (AGO)**

## C Allgemeine Leitlinien und Therapiebegleitung

### Statement 89

Jede Patientin sollte, wenn irgendmöglich, im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.

**(GCP) (30, 541)**

- (30) **Atkins H, Hayward JL, Klugman DJ, Wayte A. Treatment of early breast cancer: a report after ten years of a clinical trial. *Br Med J* 1972; 2:423-429.**
- (541) **Nygren P, Glimelius B. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) report on Cancer Chemotherapy--Project objectives, the working process, key definitions and general aspects on cancer trial methodology and interpretation. *Acta Oncologica* 2001; 40/2-3:156-165.**

---

## Statement 90

Die Art der Vermittlung von Informationen und der Aufklärung der Patientin soll nach folgenden Grundprinzipien einer patientenzentrierten Kommunikation erfolgen

- Ausdruck von Empathie und aktives Zuhören
- Schwierige Themen direkt und einfühlsam ansprechen
- Wenn möglich Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, gegebenenfalls Erklärung von Fachbegriffen
- Strategien, um das Verständnis zu verbessern (Wiederholung, Zusammenfassung wichtiger Informationen, Nutzung von Graphiken u.ä.)
- Ermutigung, Fragen zu stellen
- Erlaubnis und Ermutigung, Gefühle auszudrücken
- Weiterführende Hilfe anbieten (s. u. Psychoonkologie)

**(GCP)**

- (100) Burish TG, Snyder SL, Jenkins RA. Preparing patients for cancer chemotherapy: effects of coping preparation and relaxation interventions. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1991; 59 (4):518-525. [DKG-N]
- (103) Burton MV, Parker RW, Farrell A, et al. A randomised controlled trial of preoperative psychological preparation for mastectomy. *Psycho-Oncology* 1995; 4:1-19. [NHMRC]
- (275) Flam B, Spice-Cherry P, Amsel R. Effects of preparatory information of a myelogram on patients' expectations and anxiety levels. *Patient Education and Counselling* 1989; 14:115-126. [DKG-N]
- (340) Hathaway D. Effect of preoperative instruction on postoperative outcomes: a meta-analysis. *Nursing Research* 1986; 35:269-275. [DKG-N]
- (383) Johnston M, Voegelé C. Benefits of psychological preparation for surgery: A meta-analysis. *Annals of Behavioral Medicine* 1993; 15:245-256. [DKG-N]
- (449) Ley P, Llewelyn S. Improving patients understanding, recall, satisfaction and compliance. In Broom A, Llewelyn S. *Health Psychology Process and Applications*. London. Chapman and Hall 1992. [DKG-N]
- (482) Mazur D, Merz JF. The effect of physicians explanations on patients treatment preferences. *Medical Decision Making* 1994; 14:255-258. [DKG-N]
- (621) Roter D. Patient participation in the patient provider interaction: the effects of patient question asking on the quality of the interaction and compliance. *Health Education Monographs* 1977; 5:281-315. [DKG-N]
- (665) Siminoff LA, Fetting JH, Abeloff MD. Doctor-patient communication about breast cancer adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 1989; 7, 9:1192-1200. [DKG-N]

## Statement 91

Als Inhalte eines Therapieaufklärungsgesprächs sollten in jedem Fall folgende Punkte angesprochen werden:

- operative Therapie: Möglichkeiten der brusterhaltenden Operation, Möglichkeiten der Rekonstruktion bei ablativer Operation;
- systemische Therapie: Prinzipien einer adjuvanten bzw. palliativen Therapie (endokrin, Chemotherapie, Antikörpertherapie),
- Strahlentherapie: Indikationsstellung und mögliche radiogene Akut- und Spätfolgen,
- Teilnahme an klinischen Studien, Dauer und Durchführung der Therapie; angestrebte Behandlungsziele, auftretende Nebenwirkungen und deren Behandlung
- sonstige: Möglichkeiten der prothetischen Versorgung, Maßnahmen zur Vermeidung eines Lymphödems, Möglichkeiten der Prophylaxe und Therapie therapiebedingter Nebenwirkungen (z.B. Antiemese bei der Chemotherapie), Notwendigkeit der Nachsorge, Möglichkeiten der Rehabilitation, psychoonkologische Unterstützung sowie Selbsthilfegruppen.

**(GCP)**

## Statement 92

Psychoonkologische Behandlungsmaßnahmen sollten in ein Gesamtkonzept der onkologischen Therapie integriert werden. Hierzu ist eine Fachkraft erforderlich.

**(GCP)**



---

### Statement 93

Alle Patientinnen sollten von ärztlicher Seite frühzeitig über Möglichkeiten psychoonkologischer Hilfestellungen informiert werden.

**(GCP) (463, 693)**

(463) Luker KA, Beaver K, Leinster SJ, Owens RG. Information needs and sources of information for women with breast cancer: a follow-up study. *J Adv Nurs* 1996; 23:487-495.

(463, 693) Street RL, Voigt B, Geyer C, et al. Increasing patient involvement in choosing treatment for early breast cancer. *Cancer* 1995; 76:2275-2285. [DKG-N]

### Statement 94

Psychoonkologische Interventionen sind am individuellen Bedarf der Patientinnen auszurichten und sollten frühestmöglich angeboten werden. Die differentielle Indikationsstellung sowie die Durchführung der Behandlung erfolgen durch eine geschulte psychoonkologische Fachkraft. Zur Bedarfsfeststellung sind neben dem klinischen Urteilsbild geeignete Screening-Verfahren anzuwenden.

**(GCP)**

### Statement 95

Zur Gewährleistung einer Kontinuität der psychoonkologischen Betreuung nach der stationären Behandlung soll die Patientin über weiterführende ambulante und nachsorgende Angebote in-formiert werden (Krebsberatungsstellen, ambulante Psychotherapeuten, Sozialhilfegesetz etc.)

**(GCP)**

### Statement 96

Die Lebensqualität der Patientin sollte während Diagnostik, Therapie und Nachsorge (regelmäßig) beurteilt werden, insbesondere auch um einen möglichen psychoonkologischen Betreuungsbedarf zu ermitteln. Hilfreich hierbei sind standardisierte Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität, die von der Patientin unbeeinflusst ausgefüllt werden sollten.

**(GCP)**

## Literaturverzeichnis

- (1) Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:365-376. [DKG-N]
- (2) Aberizk WJ, Silver B, Henderson IC, Cady B, Harris JR. The use of radiotherapy for treatment of isolated locoregional recurrence of breast carcinoma after mastectomy. *Cancer* 1986; 58:1214-1218. [NHMRC]
- (3) Abner AL, Recht A, Eberlein T, et al. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11:44-48. [AGO]
- (4) Abraham DC, Jones RC, Jones SE, et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging. *Cancer* 1996; 78:91-100. [ACR]
- (5) Abrams JS, Phillips PH, Friedman MA. Meeting highlights: a reappraisal of research results for the local treatment of early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1837-1845. [ACR]
- (6) Ackland SP, Anton A, Peter BG, Colajori E, Tursi JM, Delfino C, Efremidis A, Ezzat A, Fittipaldo A, Kolaric K, Lopez M, Viaro D. Dose-Intensive Epirubicin-Based Chemotherapy Is Superior to an intensive intravenous Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil Regimen in Metastatic Breast Cancer: A randomized multinational study. *J Clin Oncol* 2001; 19(4):943-953. [DKG-R]
- (7) Adler DD, Helvie MA, Ikeda DM. Nonpalpable, probably benign breast lesions: follow-up strategies after initial detection on mammography. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 155:1195-1201. [CANADA]
- (8) Alba E, Ribelles N, Sevilla I, Rueda A, Alonso L, Marquez A, Ruiz I, Miramon J. Adjuvant anthracycline therapy as a prognostic factor in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research & Treatment*. *Breast Cancer Research & Treatment* 2001; 66(1):33-39. [DKG-R]
- (9) Albain K, Green K, Osborne C, Cobau E, Levine J, Ingle J, et al. Tamoxifen (T) versus cyclophosphamide, Adriamycin and 5-FU plus either concurrent or sequential T in postmenopausal, receptor (+), node (+) breast cancer: a Southwest Oncology Group phase III Intergroup trial (SWOG-8814, INT-0100) [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16:128a.
- (10) Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku NN, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276:1818-1822. [CANADA]
- (11) Albrecht MR, Zink K, Busch W, Rühl U. Axilladisektion oder Axillabestrahlung bei postmenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom? Langzeitergebnisse und Langzeitfolgen bei 655 Patientinnen. *Strahlenther Onkol* 2002; 178:510-516.
- (12) Alderson PO, Adams DF, McNeil BJ, et al. Computed tomography, ultrasound, and scintigraphy of the liver in patients with colon or breast carcinoma: a prospective comparison. *Radiology* 1983; 149:225-230. [CANADA]
- (13) Ali SM, Harvey HA, Lipton Allan. Metastatic Breast Cancer: Overview of Treatment. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 2003; 1 (415S) (Suppl):132-137. [DKG-R]
- (14) Allan SG, Rodger A, Smyth JF, Leonard RC, Chetty U, Forrest AP. Tamoxifen as primary treatment of breast cancer in elderly or frail patients: a practical management. *Br Med J* 1985; 290:358.
- (15) Allen DC. Histopathology reporting. Guidelines for surgical cancer Berlin Heidelberg New York. Springer-Verlag 2000;50-55.
- (16) Amadori D, Nanni O, Marangolo M, Pacini P, Ravaoli A, Rossi A, Gambi A, Catalano G, Peroni D, Scarpi E, Giunchi DC, Tienghi A, Becciolini A, Volpi A. 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. [DKG-R]
- (17) American Society of Clinical Oncology. 1997 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on November 7, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1998; 16:793-795. [NHMRC]
- (18) American Society of Clinical Oncology. Revised consensus statement on guidelines for performance of sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Available: [www.breastsurgeons.org/sentinel.htm](http://www.breastsurgeons.org/sentinel.htm) (accessed 2001 June 25). Breast Surgeons org 2001.
- (19) Anderson ED, Forrest AP, Levack PA, Chetty U, Hawkins RA. Response to endocrine manipulation and oestrogen receptor concentration in large operable primary breast cancer. *Br J Cancer* 1989; 60:223.
- (20) Anderson ED, Muir BB, Walsh JS, Kirkpatrick AE. The efficacy of double reading mammograms in breast screening. *Clin Radiol* 1994; 49:248-251. [CANADA]
- (21) Anderson TJ, Lamb J, Alexander F, Lutz W, Chetty U, Forrest AP, et al. Comparative pathology of prevalent and incident cancers detected by breast screening. (SIGN). *Lancet* 1986; 1:519-523. [SIGN]
- (22) Andersson M, Madsen EL, Overgaard M, Rose C, Dombernowsky P, Mouridsen HT. Doxorubicin versus methotrexate both combined with cyclophosphamide, 5-fluorouracil and tamoxifen in postmenopausal patients with advanced breast cancer—a randomised study with more than 10 years follow-up from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCg)*. *Eur J Cancer* 1999; 35 (1):39-46. [AGO]
- (23) Anonymous. Adjuvant systemic therapy for early breast cancer. *Lancet* 1992; 339:27. [NHMRC]
- (24) Antoniades J, Chen C, Gabuzda TG, et al. Stage II carcinoma of the breast treated in sequence by surgery, chemotherapy and irradiation. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12:83.
- (25) Anttinen I, Pamilo M, Soiva M, Roiha M. Double reading of mammography screening films - one radiologist or two? *Clin Radiol* 1993; 48:414-421. [CANADA]
- (26) Armstrong RW, Berkowitz RL, Bolding F. Infection following breast reconstruction [see comments]. *Ann Plast Surg* 1989; 23:284-288. [NHMRC]
- (27) Arnesson LG, Smeds S, Fagerberg G, Grontoft O. Follow-up of two treatment modalities for ductal cancer in situ of the breast. *Br J Surg* 1989; 76:672-675.
- (28) Ashley S, Royle GT, Corder A, Herbert A, et al. Clinical, radiological and cytological diagnosis of breast cancer in young women. *Br J Surg* 1989; 76:835-837. [NHMRC]
- (29) ATAC Trialists Group. The „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." ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) . *Lancet* 2002; 359:2131-2139. [ICSI Class A]
- (30) Atkins H, Hayward JL, Klugman DJ, Wayte A. Treatment of early breast cancer: a report after ten years of a clinical trial. *Br Med J* 1972; 2:423-429.
- (31) Aucther RM, Lamond JP, Alexander E, Buatti JM, Chappell R, Friedman WA, Kinsella TJ, Levin AB, Noyes WR, Schultz CJ, Loeffler JS, Mehta MP. A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35:27-35.
- (32) Audretsch W, Rezaei M, Kolotas Ch, Zamboglou N, Schnabel T, Bojar H. Tumor-specific immediate reconstruction (TSIR) in breast cancer patients. *Perspectives in Plast Surg* 1998; 11:1.

- (33) Austoker J. Screening and self examination for breast cancer. In: Cancer prevention in primary care. London. BMJ Publishing Group 1995; p:75-94. [SIGN]
- (34) Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection for level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer* 1992; 28A:1415-1418. [CANADA, NCCN]
- (35) 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; 69:137-141. [SIGN]
- (36) BACUP. The Right to Know. BACUP 1995. [SIGN]
- (37) Badve S, A'Hern RP, Ward AM, et al. Prediction of local recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast using five histological classifications: a comparative study with long follow-up. *Hum Pathol* 1998; 29:915-923.
- (38) Baker RR, Holmes ER, Alderson PO, Khouri NF, Wagner HN. An evaluation of bone scans as screening procedures for occult metastases in primary breast cancer. *Ann Surg* 1977; 186:363-367. [CANADA]
- (39) Baldini E, Gardin G, Giannessi P, Evangelista G, Roncella M, Prochilo T, Collecchi P, Rosso R, Lionetto R, Bruzzi P, Mosca F, Conte PF. Accelerated versus standard cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil or cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil: a randomized phase III trial in locally advanced breast cancer. *Annals of Oncology* 2003; 14 (2):227-232. [DKG-R]
- (40) Barraclough B. Breast reconstruction - immediate or delayed. *World Congress of Surgery* 1997. [NHMRC]
- (41) Bartelink H, Borger J, van Dongen J, Peterse J. The impact of tumor size and histology on local control and breast conserving therapy. *Radiother Oncol* 1988; 11:297-303. [CANADA]
- (42) Bartelink H, et al. Impact of a boost close on local and cosmesis in patients with early breast cancer: the EORTC „boost versus no boost" -trial. 48. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48 Suppl. 111.
- (43) Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, Fourquet A, Borger J, Jager J, Hoogenraad W, Collette L, Pierart M. European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Breast Cancer Groups. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345:1378-1387. [ICSI Class A, AGO]
- (44) BASO Breast Specialty Group. The British Association of Surgical Oncology guidelines for surgeons in the management of symptomatic breast disease in the UK (1998 revision). *Eur J Surg Oncol* 1998; 24:464-476.
- (45) Bassett LW, Kimme-Smith C. Breast sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 156:449-455. [CANADA]
- (46) Bassett LW, Ysrael M, Gold RH, Ysrael C. Usefulness of mammography and sonography in women less than 35 years of age. *Radiology* 1991; 180:831-835.
- (47) Bässler R. Mamma, in Pathologie edited by Remmele W, Berlin Heidelberg. Springer-Verlag 1997; 2te ed. Band 4.
- (48) Bast RC jun, Ravdin P, Hayes DF, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19:1865-1878.
- (49) Bates T. A review of local radiotherapy in the treatment of bone metastases and cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:217-221.
- (50) Bates T, Yarnold JR, Blitzer P, Nelson OS, Rubin P, Maher J. Bone metastasis consensus statement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:215-216.
- (51) Bathe O, Kalklamanos IG, Moffat FL, Boggs J, Franceschi D, Livingstone AS. Metastasectomy as a cytoreductive strategy for treatment of isolated pulmonary and hepatic metastases from breast cancer. *Surg Oncol* 1999; 8:35-42. [AGO]
- (52) Baxter N, McCreedy DR, Chapman JA, Fish EB, Kahn H, Hanna W, et al. Clinical behaviour of untreated axillary nodes after local treatment for primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1996; 3:235-240. [CANADA]
- (53) Bayerl A, Frank D, Lenz A, Hoss C, Lukas P, Feldmann HJ, Molls M. Local tumor control and cosmetic outcome following breast-conserving surgery and radiation up to a total dose of 56 Gy without boost in breast cancer. [German]. *German* 2000. [DKG-R]
- (54) Beasley ME. The pedicled TRAM as preference for immediate autogenous tissue breast reconstruction. *Clin Plast Surg* 1994; 21:191-205. [NHMRC]
- (55) Bedwinek JM, Perez CA, Kramer S, et al. Irradiation as the primary management of Stage I and II adenocarcinoma of the breast. Analysis of the RTOG breast registry. *Cancer Clin Trials* 1980; 3:11-18.
- (56) Bellamy CO, McDonald C, Salter DM, Chetty U, Anderson TJ. Noninvasive ductal carcinoma of the breast: the relevance of histologic categorization. *Hum Pathol* 1993; 24:16-23.
- (57) Bellon JR, Come SE, Gelman RS, Henderson IC, Shulman LN, Silver B, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for patients with early stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51 (3 Suppl 1):2-3. [CANADA]
- (58) Berenson JR, Rosen LS, Howell A, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 2001; 91:1191-1200. [CANADA]
- (59) Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer* 1955; 4:776-778. [CANADA]
- (60) Bergh J, Wiklund T, Erikstein B, Lidbrink E, Lindmann H, Malmstorm P, et al. Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported highdose chemotherapy as adjuvant treatment for high-risk breast cancer: a randomised trial. *Scandinavian Breast Group 9401 study. Lancet* 2000; 356:1384-1391. [CANADA]
- (61) Berk L. An overview of radiotherapy trials for the treatment of brain metastases. discussion 1212-6, 1219. *Oncology (Huntingt)* 1995; (11):1205-1212. [AGO]
- (62) Bijker N, Duchateau L, Julien JP, Fentiman IS, Duval C, Di Palma S, Simony-Lafontaine J, de Mascarel I, van de Vijver MJ. 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; 19:2263-2271. [NHMRC]
- (63) Bijker N, Peterse JL, Fentiman IS, Julien JP, Hart AA, Avril A, Cataliotti L, Rutgers EJ. Effects of patient selection on the applicability of results from a randomised clinical trial (EORTC 10853) investigating breast-conserving therapy for DCIS. (Randomized controlled trial; multicenter study). *Br J Cancer* 2002; 87:615-620. [DKG-N]
- (64) Bilik R, Mor C, Wolloch Y, Dintsman M. Histopathologic high risk factors influencing the prognosis of patients with early breast cancer (T1N0M0). *Am J Surg* 1986; 151:460-464. [CANADA]
- (65) Bindemann S, Soukop M, Kaye SB. Randomised controlled study of relaxation training. *European Journal of Cancer* 1991; 27(2):170-174. [NHMRC]
- (66) Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, Overgaard M, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 19:25. [NHMRC, AGO]
- (67) Blichert-Toft M, Smola MG, Cannotti L, O'Higgins N. Principles and guidelines for surgeons management of symptomatic breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23:101-109.

- (68) 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; 16:1218-1225. [CANADA]
- (69) 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; 5:337-342. [CANADA]
- (70) Body JJ, Lichinitser MR, Diehl I, et al. Double-blind placebo-controlled trial of intravenous ibandronate in breast cancer metastatic to bone [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:575a. [CANADA]
- (71) Bohmert H, Gabka CJ (eds). *Plastic and reconstructive surgery of the breast* Thieme, Stuttgart New York. Stuttgart, New York 1997.
- (72) Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Brugnattelli L, Bambilla C, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976; 294:405-410. [CANADA]
- (73) Bonadonna G, Valagussa P. Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Engl J Med* 1981; 304:10-15. [CANADA, NHMRC]
- (74) Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al. Adjuvant Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 332:901-906. [ICSI Class A, CANADA]
- (75) Bonadonna G, Valagussa P, Rossi A, Tancini G, Brambilla C, Zambetti M, et al. Tenyear experience with CMF-based adjuvant chemotherapy in resectable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1985; 5:95-115. [CANADA]
- (76) Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. *JAMA* 1995; 273:542-547. [ICSI Class A, SIGN, CANADA]
- (77) Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz J-M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92:2247-2258. [CANADA]
- (78) Bonnetterre J, Thürlimann B, Robertson JFR, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women : Results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability Study. *J Clin Oncol* 2000; 18:3748-3757. [AGO]
- (79) Borner M, Bacchi M, Goldhirsch M, Greiner R, Harder F, Castiglione M, Jungi WF, Thurlimann B, Cavalli F, Obrecht JP. 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; 12:2071-2077. [AGO]
- (80) Bostwick J. III. Reconstruction after mastectomy. *Surg Clin North Am* 1990; 70:1125-1140. [NHMRC]
- (81) 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. [NHMRC]
- (82) BQS Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH. Qualität sichtbar machen. BQS-Qualitätsreport 2002. Düsseldorf: 2003.
- (83) 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* 2004; 165:221-224. [CANADA]
- (84) Breast imaging reporting and data system. (BIRADStm). 2nd ed. Reston (VA). American College of Radiology 1995. [CANADA]
- (85) Breast Surgeons Group of the British Association of Surgical Oncology. Guidelines for surgeons in the management of symptomatic breast disease in the United Kingdom. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21 (suppl A):1-13.
- (86) Brennan MJ, DePompolo RW, Garden FH. Focused review: postmastectomy lymphedema. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77:74-80. [CANADA]
- (87) British Columbia Cancer Agency. Cancer treatment policies: breast tumours group section. 5th ed. Vancouver. British Columbia Cancer Agency 1995. [CANADA]
- (88) British Columbia Cancer Agency. Cancer Treatment Policies: Breast Tumours Group Section. 5th rev ed. Vancouver. The Agency 1995; 5th rev ed. [CANADA]
- (89) Brito RA, Valero V, Buzdar AU, 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; 19:628-633.
- (90) Brooks PM. Silicone breast implantation: doubts about the fears. *Med J Aus* 1995; 162:432-434. [NHMRC]
- (91) Brown, Janet E, Coleman, Robert E. Metastatic Bone Disease: Developing Strategies to Optimize Management. *American Journal of Cancer* 2003; 2 (4):269-281. [DKG-R]
- (92) Bruce J, Carter D, Fraser J. Patterns of recurrent disease in breast cancer. *Lancet* 1970; 1:433-435.
- (93) Buchholz TA, Katz A, Strom EA, McNeese MD, Perkins GH, Hortobagyi GN, Thames HD, Kuerer HM, Singletary SE, Sahin AA, Hunt KK, Buzdar A, Valero V, Sneige N, Tucker SL. 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.
- (94) Budman DR, Berry DA, Cirincione CT, Henderson IC, Wood WC, Weiss RB, et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1205-1211. [CANADA]
- (95) Bunce IH, Mirolo BR, Hennessy JM, Ward LC, Jones LC. Post-mastectomy lymphoedema treatment and measurement. *Med J Aus* 1994; 161:125-128. [CANADA]
- (96) Bundesärztekammer. Leitlinien zur Qualitätssicherung der Magnet-Resonanz-Tomographie. *Dtsch Arztebl* 1997; 97 (2000):2557-2568.
- (97) Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen. Richtlinien über Kriterien zur Qualitätsbeurteilung in der radiologischen Diagnostik gemäß § 136 SGB V in der Fassung vom 17.06.1992, zuletzt geändert am 17.12.1996. *Dtsch Arztebl* 1994; 94 (1997):779-787.
- (98) Bundred NJ. Prognostic and predictive factors in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2001; 27:137-142.
- (99) Burcham J. Breast reconstruction: a review of the research and patient and professional resources. NHMRC National Breast Cancer Centre 1998; Wolloomooloo. [NHMRC]
- (100) Burish TG, Snyder SL, Jenkins RA. Preparing patients for cancer chemotherapy: effects of coping preparation and relaxation interventions. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1991; 59 (4):518-525. [DKG-N]
- (101) Burke S, Kissane DW. Psychosocial support for breast cancer patients provided by members of the treatment team: A summary of the literature 1976-1996. NHMRC National Breast Cancer Centre 1998. [NHMRC]
- (102) 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; 19:2722-2730. [CANADA]
- (103) Burton MV, Parker RW, Farrell A, et al. A randomised controlled trial of preoperative psychological preparation for mastectomy. *Psycho-Oncology* 1995; 4:1-19. [NHMRC]
- (104) 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; 125:893-896. [SIGN]
- (105) Butow PN, Maclean M, Dunn SM, et al. The dynamics of change: cancer patients' preferences for information, involvement and support. *Ann Oncol* 1997; 8:857-863. [DKG-N]

- (106) Butzelaar RMJM, van Dongen JA, van der Schoot JB, van Ulden BJG. Evaluation of routine pre-operative bone scintigraphy in patients with breast cancer. *Eur J Cancer* 1977; 13:19-21. [CANADA]
- (107) Buzdar A, Douma J, Davidson N, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol* 2001; 19:3357-3366. [CANADA]
- (108) Buzdar AU, Blumenschein GR, Smith TL, Tashima CK, Hortobagyi GN, Yap HY, et al. Adjuvant chemoimmunotherapy following regional therapy for isolated recurrences of breast cancer (stage IV NED). *Eur J Surg Oncol* 1979; 12:27-40. [NHMRC]
- (109) Buzdar AU, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in of postmenopausal women with advanced breast cancer: results of overview analysis of two phase III trials. *J Clin Oncol* 1996; 14:2000-2011. [CANADA]
- (110) Buzdar AU, Jones SE, Vogel C, Wolter J., Plourde P, Webster A. For the Arimidex Group. A phase III trial comparing anastrozole (1 and 10 milligrams), a potent and selective aromatase inhibitor, with megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast carcinoma. *Cancer* 1997; 79:730-739. [CANADA]
- (111) Cabanes PA, Salmon RJ, Vilcoq JR, Durand JC, et al. Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. The Breast Carcinoma Collaborative Group of the Institut Curie [see comments]. *Lancet* 1992; 339:1245-1248. [NHMRC, CANADA]
- (112) Cady B. A contemporary view of axillary dissection. *Ann Surg* 2000; 232:8-9. [AGO]
- (113) Cady B, Stone MD, Wayne J. New therapeutic possibilities in primary invasive breast cancer. *Ann Surg* 1993; 218:338-349. [CANADA]
- (114) Caffo O, Cazzolli D, Scalet A, Zani B, Ambrosini G, Amichetti M, Bernardi D, Brugnara S, Ciaghi G, Lucenti A, Natale N, Agugiaro S, Eccher C, Galligioni E. Concurrent adjuvant chemotherapy and immediate breast reconstruction with skin expanders after mastectomy for breast cancer. *Breast Cancer Research & Treatment* 2000; 60(3):267-275. [DKG-R]
- (115) Caines J, Cantin J, Hugi MR, Bowman DM, McGregor M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 2. Investigation of lesions detected by mammography. *CMAJ* 1998; 158 (3 Suppl):9-14.
- (116) Caines JS, Chantziantoniou K, Wright BA, Konok GP, Iles SE, Bodurtha A, et al. Nova Scotia Breast Screening Program experience: use of needle core biopsy in the diagnosis of screening-detected abnormalities. *Radiology* 1996; 198:125-130. [CANADA]
- (117) Caines JS, McPhee MD, Konok GP, Wright BA. Stereotaxis needle core biopsy of breast lesions using a regular mammography table with an adaptable stereotaxis device. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163:317-321. [CANADA]
- (118) Calabrese C, Distante V, Orzalesi L, et al. Immediate reconstruction with mammaplasty in conservative breast cancer treatment: Long-term results. *Focus Rec Breast Cancer Surg, Osp Ital Chir* 2001; 7:38-46.
- (119) Campbell DJ, Banks AJ, Oates GD. The value of preliminary bone scanning in staging and assessing the prognosis of breast cancer. *Br J Surg* 1976; 63:811-816. [CANADA]
- (120) Campbell H, MacKay J, Porteous M. The future of breast and ovarian cancer clinics. *BMJ* 1995; 311:1584-1585.
- (121) Canadian Association of Radiologists. Mammography accreditation programme. Montreal: Canadian Association of Radiologists. Canadian Association of Radiologists 1992. [CANADA]
- (122) Cardillo G, Facciolo F, Carbone L, Regal M, Corzani F, Ricci A, Di Martino M, Martelli M. Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions. discussion 305-6. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21(2):302-305. [AGO]
- (123) Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63:181-187. [CANADA]
- (124) Cascinelli N, Greco M, Bufalino R, et al. Prognosis of breast cancer with axillary node metastases after surgical treatment only. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23:795-799.
- (125) Cascinelli N, Singletary E, Greco M, et al. Long-term survival and prognostic factors for 2170 breast cancer patients treated at two cancer centers (Milan and Houston). *Tumori* 2004; 75:123-131.
- (126) Cascinu S, Graziano F, Alessandroni P, et al. Different doses of pamidronate in patients with painful osteolytic bone metastases. *Support Care Cancer* 1998; 6:139-143. [CANADA]
- (127) Castiglione-Gertsch M, Johnsen C, Goldhirsch A, Gelber RD, Rudenstam CM, Collins J, et al. The International (Ludwig) Breast Cancer Study Group Trials 1-1V: 15 years follow-up. *Ann Oncol* 1994; 5:717-724. [CANADA]
- (128) Cella DF, Tulskey DS, Gray G, et al. The functional assessment of cancer therapy (FACT) scale: Development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993; 11:570-579. [DKG-N]
- (129) Chagpar A, Kuerer HM, Hunt KK, Strom EA, Buchholz ThA. Outcome of treatment for breast cancer patients with chest wall recurrence according to initial stage: Implications for post-mastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(1):128-135. [NHMRC DKG-R]
- (130) Cheung KL, Willsher PC, Pinder SE, Ellis IO, Elston CW, Nicholson RI, et al. Predictors of response to second line endocrine therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 45:219-224. [NHMRC]
- (131) Christ GH, Siegel K, Freund B, et al. Impact of parental terminal cancer on latency-aged children. *American Journal of Orthopsychiatry* 1993; 63:417-425. [DKG-N]
- (132) Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Giuliano AE. Sentinel node metastasis in patients with breast carcinoma accurately predicts immunohistochemically detectable nonsentinel node metastasis. *Ann Surg Oncol* 1999; 6:756-761.
- (133) Ciatto S, Cariaggi P, Bulgaresi P, Confortini M, Bonardi R. Fine needle aspiration cytology of the breast: review of 9533 consecutive cases. *Breast* 1993; 2:87-90. [SIGN]
- (134) Ciatto S, Muraca MG, Rosselli Del Turco M. Survey of the practice of follow-up for the early detection of distant metastases in breast cancer patients in Europe. *Breast* 1998;(7(2)):-72.
- (135) Ciatto S, Pacini P, Azzini V, et al. Preoperative staging of primary breast cancer. A multicentric study. *Cancer* 1988; 61:1038-1040. [CANADA]
- (136) Cilotti A, Bagnolesi P, Moretti M et al. Comparison of the diagnostic performance of high-frequency ultrasound as a first- or second-line diagnostic tool in non-palpable lesions of the breast. *Eur Radiol* 1997; 7:1240-1244.
- (137) Cimprich B. Development of an intervention to restore attention in cancer patients. *Cancer Nursing* 1993; 16 (2):83-92. [DKG-N]
- (138) Citrin DL, Bessent RG, Greig WR, McKellar NJ, Furnival C, Blumgart LH. The application of the 99Tcm phosphate bone scan to the study of breast cancer. *Br J Surg* 1975; 62:201-204. [CANADA]
- (139) Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, Davidson NE, Martino S, Livingston R, Ingle JN, Perez EA, Carpenter J, Hurd D, Holland JF, Smith BL, Sartor VI, Leung EH, Abrams J, Schilsky RL, Muss HB, Norton L. 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 Apr 15;21(8):1431-9. Epub 2003 Feb 13. Erratum in. *J Clin Oncol* 2003; 21 (11):2226.

- (140) Clahsen PC, van de Velde CJ, Julien JP, Floiras JL, Delozier T, Mignolet FY, Sahnoud TM. Improved local control and disease-free survival after perioperative chemotherapy for early-stage breast cancer. A European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 1996; 14:745-753.
- (141) Clark CP, Foreman ML, Peters GN, Cheek JH, Sparkman RS. Efficacy of preoperative liver function tests and ultrasound in detecting hepatic metastasis in carcinoma of the breast. *Surg Gynaecol Obstet* 1988; 167:510-514. [CANADA]
- (142) Clark DG, Painter RW, Sziklas JJ. Indications for bone scans in preoperative evaluation of breast cancer. *Am J Surg* 1978; 135:667-670. [CANADA]
- (143) Clark GM. Prognostic and predictive factors. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al., eds. *Diseases of the breast*. Philadelphia 1996; Lippincott-Raven:461-485.
- (144) Clark GM, Osborne CK, McGuire WL. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer. *J Clin Oncol* 1984; 2:1102-1109. [CANADA]
- (145) Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1659-1664. [CANADA]
- (146) Clayton F. Pathologic correlates of survival in 378 lymph node-negative infiltrating ductal breast carcinomas. *Cancer* 1991; 68:1309-1317. [CANADA]
- (147) Clemente CG, Boracchi P, Andreola S, Del Vecchio M, Veronesi P, Rilke FO. Peritumoral lymphatic invasion in patients with node-negative mammary duct carcinoma. *Cancer* 1992; 69:1396-1403. [CANADA]
- (148) Clinical practice guidelines. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1996; 14:2843-2877. [CANADA]
- (149) Clohisy, Denis R MD. Metastatic Bone Disease: Future Directions. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 2003; 1 (415 S) (Supplement):95-99. [DKG-R]
- (150) Coates A. Management of early breast cancer: an Australian Consensus Report. *Oncology* 1995; 52:82-85. [CANADA]
- (151) Coates A, GebSKI V, Signorini D, et al. Prognostic value of quality of life scores during chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1992; 12:1822-1838. [NHMRC]
- (152) 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 humanized antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17:2639-2648. [CANADA]
- (153) Cocconi G. The natural history of operable breast cancer after primary treatment. *Ann Oncol* 1995; 6:11-21. [CANADA]
- (154) Coleman RE. Current and future status of adjuvant therapy for breast cancer. *Cancer* 2003; 97 (3 suppl):880-886. [DKG-R]
- (155) Coleman RE, Purohit OP, Vinholes JJ, Zerki J. High-dose pamidronate. Clinical and biochemical effects in metastatic bone disease. *Cancer* 1997; 80:1686-1690. [CANADA]
- (156) Coleman RE, Rubens RD, Fogelman I. Reappraisal of the baseline bone scan in breast cancer. *J Nucl Med* 1988; 29:1045-1049. [CANADA]
- (157) Connolly JL, Boyages J, Nixon AJ, et al. Predictors of breast recurrence after conservative surgery and radiation therapy for invasive breast cancer. *Mod Pathol* 1998; 11:134-139.
- (158) Consensus Conference Committee. Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 1997; 80:1798-1802. [CANADA; DKG-N]
- (159) Conte PF, Latreille L, Mauriac L, et al. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: Results from a multinational randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 1996; 14:2552-2559. [CANADA]
- (160) Coombes R. C., Hall E., Gibson L. J., Paridaens R., Jassem J., Delozier T., Jones S. E., Alvarez I., Bertelli G., Ortmann O., Coates A. S., Bajetta E., Dodwell D., Coleman R. E., Fallowfield L. J., Mickiewicz E., Andersen J., Lonning P. E., Cocconi G., Stewart A., Stuart N., Snowdon C. F., Carpentieri M., Massimini G., Bliss J. M. 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.
- (161) Cox MR, Gilliland R, Odling-Smee GW, Spence RAJ. An evaluation of radionuclide bone scanning and liver ultrasonography for staging breast cancer. *Aust NZ J Surg* 1992; 62:550-555. [CANADA]
- (162) Crivellari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rudenstam CM, Thurlimann B, Price KN, Coates AS, Hurny Ch, Bernhard J, Lindtner J, Collins J, Senn HJ, Cavalli F, Forbes J, Gudgeon A, Simoncini E, Cortes-Funes H, Veronesi A, Fey M, Goldhirsch A. Burdens and Benefits of Adjuvant Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil and Tamoxifen for Elderly Patients With Breast Cancer: The International Breast Cancer Study Group Trial VII. *J Clin Oncol* 2000; 18(7):1412-1422. [DKG-R]
- (163) Crivellari D, Spazzapan S, Lombardi D, Berretta M, Magri MD, Sorio R, Scalzone S, Veronesi A. Treatment of older breast cancer patients with high recurrence risk. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 46(3):241-246.
- (164) 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; 14:66-69. [CANADA]
- (165) Cserni G. Metastases in axillary sentinel nodes in breast cancer as detected by intensive histopathological work up. *J Clin Pathol* 1999; 52:922-924.
- (166) 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; 12:447-453. [SIGN]
- (167) Dalberg K, Mattsson A, Rutqvist LE, Johansson U, Riddez L, Sandelin K. Breast conserving surgery for invasive breast cancer: risk factors for ipsilateral breast tumor recurrences. *Breast Canc Res Treat* 1997; 43:73-86. [NHMRC]
- (168) Dalberg K, Mattsson A, Sandelin K, Rutqvist LE. Outcome of treatment for ipsilateral breast tumor recurrence in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 49(1):69-78.
- (169) Dalton LW, Page DL, Dupont WD. Histologic grading of breast carcinoma. A reproducibility study. *Cancer* 1994; 73:2765-2770. [CANADA]
- (170) Danforth DN Jr, Findlay PA, McDonald HD, Lippman ME, Reichert CM, d'Angelo T, et al. Complete axillary lymph node dissection for stage I-II carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 1986; 4:655-662. [CANADA]
- (171) Davies GC, Millis RR, Hayward JL. Assessment of axillary lymph node status. *Ann Surg* 1980; 192:148-151. [NHMRC]
- (172) Davis S, Wright PW, Schulman SF, Hill LD, et al. Participants in prospective, randomized clinical trials for resected non-small cell lung cancer have improved survival compared with nonparticipants in such trials. *Cancer* 1985; 56:1710-1718.
- (173) De La Haba Rodriguez JR, Mendez Vidal MJ, Gomez Espana A, Serrano Blanch R, Tejera Vaquerizo A, Barneto Aranda I, Aranda Aguilar E. Adjuvant treatment in elderly patients with breast cancer: critical review of clinical practice. *Am J Clin Oncol* 2003; 26(4):398-401.
- (174) De Lena M, Ferguson J, Liberati A. Consensus conference on follow-up in breast cancer. Bari, Italy. Selected papers. *Ann Oncol* 1995; 6:1-70. [CANADA]

- (175) De Lena M, Varini M, Zucali R, Rovini D, Viganotti G, Valagussa P, et al. Multimodal treatment for locally advanced breast cancer: result of chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy-surgery. *Cancer Clin Trials* 1981; 4:229-236.
- (176) De Lena M, Zucali R, Viganotti G, Valagussa P, Bonadonna G. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1978; 1:53-59.
- (177) De Paredes ES. Evaluation of abnormal screening mammograms. *Cancer* 1994; 74:342-349. [CANADA]
- (178) De Rivas L, Coombes RC, McCready VR, et al. Tests for Liver metastases in breast cancer: Evaluation of liver scan and liver ultrasound. *Clin Oncol* 1980; 6:225-230. [CANADA]
- (179) de Waal JC, Eiermann W, Gauwerky JF, et al. Diagnostik. In: Tumorzentrum München: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Mammakarzinom . Tumorzentrum München 1998; 7. Aufl.
- (180) Decker T, Ruhnke M, Schneider W. Standardized pathologic examination of breast excision specimen. Relevance within an interdisciplinary practice protocol for quality management of breast saving therapy. *Pathologe* 1997; 18:53-59. [DKG-N]
- (181) Degner LF, Kristjanson LJ, Bowman D, et al. Information needs and decisional preferences in women with breast cancer. *J American Med Association* 1997; 277, 18:1485-1492. [DKG-N]
- (182) Del Turco MR, 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; 271:1593-1597. [ICSI Class A]
- (183) DeMichele A, Putt M, Zhang Y, Glick JH, Norman S. Older age predicts a decline in adjuvant chemotherapy recommendations for patients with breast carcinoma: evidence from a tertiary care cohort of chemotherapy-eligible patients. *Cancer* 2003; 97(9):2150-2159.
- (184) Derslake RW, Fox JN, Carleton PJ, Imrie MJ, Cook AM, Bowsley SJ, et al. Dynamic contrast-enhanced and fat suppressed magnetic resonance imaging in suspected recurrent carcinoma of the breast: preliminary experience. *Br J Radiol* 1994; 67:1158-1168. [NHMRC]
- (185) Deutsche Krebsgesellschaft für Senologie. Ärztlich konzertierte Aktion und 10-Punkte-Programm zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. *ZaeFQ* 94: 421-422. *ZaeFQ* 94 1994; (2000b):421-422.
- (186) Deutsche Gesellschaft für Senologie. Leitlinie „Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland“ (S3-AWMF). Leitlinienkonferenz im Wissenschaftszentrum Bonn 24. und 25. Februar 2000. <http://www.senologie.org>. S3-AWMF 2000; (2000a).
- (187) Deutsche Krebsgesellschaft. Koordination: Informationszentrum für klinische Studien (ISTO), in: Qualitätssicherung in der Onkologie - Diagnose und Therapie maligner Erkrankungen - Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien, edited by Hermanek P, München Bern Wien New York. Zuckschwerdt Verlag 2000;124-163.
- (188) Devine EC, & Westlake SK. The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies. *Oncology Nursing Forum* 1995; 22(9):1369-1381. [NHMRC]
- (189) Dewar J. Follow-up in breast cancer: a suitable case for reappraisal [editorial]. *BMJ* 1995; 310:685-686. [CANADA]
- (190) Dewar JA, Arriagada R, Benhamou S, et al. Local relapse and contralateral tumor rates in patients with breast cancer treated with conservative surgery and radiotherapy (Institut Gustave-Roussy 1970-1982). (for the IGR Breast Cancer Group). *Cancer* 1995; 76:2260-2265. [ACR]
- (191) Di Pietro S, Fariselli G, Bandieramonte G, Coopmans de Yoldi G, Guzzon A, Vignotti G, et al. Systematic use of the clinical-mammographic-cytologic triplet for the early diagnosis of mammary carcinoma. *Tumori* 1985; 71:179-185. [SIGN]
- (192) Di Pietro S, Fariselli G, Bandieramonte G, Lepera P, Coopmans de Yoldi G, Vignotti 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; 13:335-340. [SIGN]
- (193) DiBiase SJ, Komarnicky LT, Heron DE, Schwartz GF, Mansfield CM. Influence of radiation dose on positive surgical margins in women undergoing breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:680-686. [CANADA]
- (194) Diel IJ, Marschner N, Kindler M, et al. Continual oral versus intravenous therapy with bisphosphonates in patients with breast cancer and bone metastases [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:128a. [CANADA]
- (195) Diel IJ, Solomayer E, Gollan C, Shutz F, Bastert G. Bisphosphonates in the reduction of breast cancer - results of the extended follow-up of the first study population [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19:82a. [CANADA]
- (196) DiGiovanna MP. Clinical significance of her-2/neu overexpression: Part I. PPO updates: principles and practice of oncology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 1999; 13:1-9. [CANADA]
- (197) Dirix L, Piccart MJ, Lohrisch C, et al. Efficacy of and tolerance to exemestane versus tamoxifen in 1st line hormone therapy of postmenopausal metastatic breast cancer patients: A European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC Breast Group) phase II trial with Pharmacia and Upjohn [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001. [CANADA]
- (198) Dixon JM, Anderson TJ, Lamb J, Nixon SJ, Forrest AP. Fine needle aspiration cytology in relationship to clinical examination and mammography in the diagnosis of a solid breast mass. *Br J Surg* 1984; 71:593-596. [SIGN]
- (199) Dixon JM, Page DL, Anderson TJ, Lee D, Elton RA, Stewart HJ, et al. Long-term survivors after breast cancer. *Br J Surg* 1985; 72:445-448. [SIGN]
- (200) Dombrowsky P, Smith I, Falkson G, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1998; 16:453-461. [CANADA]
- (201) Donegan WL. Evaluation of a palpable breast mass. *N Engl J Med* 1992; 327:937-942.
- (202) Donegan WL. Diagnosis. In: Donegan WL, Spratt JS, editors. *Cancer of the breast*. Philadelphia: W B Saunders 1995;157-205. [CANADA]
- (203) Donegan WL. Staging and primary treatment. In: Donegan WL, Spratt JS, editors. *Cancer of the breast*. Philadelphia: W B Saunders 1995;357-442. [CANADA]
- (204) Donnelly J, Mack P, Donaldson LA. Follow-up of Breast Cancer: Time for a New Approach? *Int J of Clinical Practice* 2001; 55(7):431-433. [DKG-R]
- (205) Dowrick C, Buchan I. Twelve month outcome of depression in general practice: does detection or disclosure make a difference? *BMJ* 1995; 311:1274-1276. [SIGN]
- (206) Dowsett M, Cooke T, Ellis I, Gullick WJ, Gusterson B, Mallon E, Walker R. Assessment of HER2 status in breast cancer: why, when and how? *Eur J Cancer* 2000; 36:170-176. [DKG-N]
- (207) Dunst J, Steil B, Furch S, Fach A, Lautenschlager C, Diestelhorst A, Lampe D, Kolbl H, Richter C. Prognostic significance of local recurrence in breast cancer after postmastectomy radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2001; 117:504-510. [AGO]
- (208) Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993; 71:1258-1265.
- (209) Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. A242. *Lancet* 1992; 339:1-15. [DKG-R]



- (210) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer: an overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *N Engl J Med* 1988; 319:1681-1692. [SIGN]
- (211) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992; 339:1-15-71-85. [SIGN, NHMRC, CANADA, SIGN]
- (212) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomised trials. *N Engl J Med* 1995; 333:1444-1455. [SIGN, NHMRC, NCCN]
- (213) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: An overview of the randomised trials. [Erratum, *N Engl J Med* 1334:1003, 1996]. *N Engl J Med* 1995; 333:1444-1455. [NCCN]
- (214) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996; 348:1189-1198. [SIGN, NHMRC, CANADA]
- (215) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352 (9132):930-942. [CANADA, NHMRC]
- (216) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351:1451-1467. [NHMRC, CANADA, SIGN, AGO]
- (217) 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; 355:1757-1770. [CANADA]
- (218) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation for early breast cancer (Cochrane Review). Oxford: Update Software. The Cochrane Library 2001; 3. [AGO]
- (219) EBM Reviews. Intensive Diagnostic Follow-up Did Not Improve Survival in Breast Cancer. Nov-Dec 1994. *ACP Journal Club* 1994; 121:77. [DKG-R]
- (220) EBM Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews Multi-agent chemotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Review* 2003; 3. [DKG-R]
- (221) EC working group on breast screening pathology. Quality assurance guidelines for pathology in mammography screening - non-operative diagnosis, chap. 6, in European guidelines for quality assurance in mammography screening, 3rd ed. (Perry N, Broders M, de Wolf C, Törnberg S, Schouten J, eds.). Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg 2001;159-172.
- (222) EC working group on breast screening pathology. Quality assurance guidelines for pathology in mammography screening - non-operative diagnosis, chap. 6, in European guidelines for quality assurance in mammography screening, 3rd ed., edited by Perry N, Broders M, de Wolf C, Törnberg S, Schouten J, Luxembourg. Office for Official Publications of the European Communities 2001;159-172. [DKG-N]
- (223) EC working group on breast screening pathology. Quality assurance guidelines for pathology in mammography screening - open biopsy and resection specimens, chap. 7, in European guidelines for quality assurance in mammography screening, 3rd ed. (Perry N, Broders M, de Wolf C, Törnberg S, Schouten J, eds.). Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg 2001;173-211. [DKG-N]
- (224) Edgar L, Rosberger Z, Nowlis D. Coping with cancer during the first year after diagnosis. Assessment and intervention. *Cancer* 1992; 69:817-828. [DKG-N]
- (225) Eeles R. Testing for the breast cancer predisposition gene BRCA1. *BMJ* 1996; 313:572-573.
- (226) Ellis DL, Teitelbaum SL. Inflammatory carcinoma of the breast: a pathologic definition. *Cancer* 1974; 33:1045-1047.
- (227) Ellis IO, Galea M, Broughton N, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1992; 20:479-489.
- (228) Ellis MJ, Hayes DF, Lippman ME. Treatment of metastatic breast cancer. *Cancer* 2000;749-797. [AGO]
- (229) Elomaa I, Blomqvist C, Porkka L, et al. Clodronate for osteolytic metastases due to breast cancer. *Biomed & Pharmacother* 1988; 42:111-116. [CANADA]
- (230) 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; 19:403-410. [CANADA]
- (231) Elston CW, Ellis IO. *The Breast*, 3rd ed. London. Churchill Livingstone 1998. [DKG-N]
- (232) Emens LA, Davidson NE. The follow-up of breast cancer. [Review]. *Seminars in Oncology* 2003; 30(3):338-348. [DKG-R]
- (233) Engelsman E, Klijn JC, Rubens RD, Wildiers J, Beex LV, Nooij MA, et al. "Classical" CMF versus a 3-weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer. An EORTC Breast Cancer Co-operative Group Phase III Trial (10808). *Eur J Cancer* 1991; 27:966-970. [CANADA]
- (234) EORTC Breast Cancer Cooperative Group. *Manual for clinical research and treatment in breast cancer*, 4 ed. Almere, Netherlands. Excerpta Medica 2000. [DKG-N]
- (235) Ernst DS, MacDonald RN, Paterson AHG, Jensen J, Brasher P, Bruera E. A double blind, crossover trial of intravenous clodronate in metastatic bone pain. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7:4-11. [CANADA]
- (236) Fajardo L. Stereotactic fine needle aspiration breast biopsy. In Parker S, Jobe W. *Percutaneous breast biopsy*, New York. Raven Press 1993. [NHMRC]
- (237) Faverly DR, Burgers L, Bult P, Holland R. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11:193-198.
- (238) Feher O, Vadvorka P, Jassem J, Morack G, Advani SH, Khoo KS, Doval D, von Minckwitz G, Jungnelius U. Randomized phase III study of epirubicin (E) versus gemcitabine (G) chemotherapy in elderly females with metastatic breast cancer (MBC). *Jk* 3 2002; EBCC, Barcelona. [AGO]
- (239) 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; 56:716-725. [AGO]
- (240) Fein DA, Fowble BL, Hanlon AL, et al. Identification of women with T1-T2 breast cancer at low risk of positive axillary nodes. *J Surg Oncol* 1997; 65:34-39. [AGO]
- (241) Feller AM. Free TRAM. Results and abdominal wall function. *Clin Plast Surg* 1994; 21:223-232. [NHMRC]
- (242) Feyerabend T, Wiedemann GJ, Jager B, Vesely H, Mahlmann B, Richter E. Local hyperthermia, radiation, and chemotherapy in recurrent breast cancer is feasible and effective except for inflammatory disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:1317-1325. [AGO]
- (243) Fields HI. Core curriculum for professional education in pain Seattle. IASP press 1995. [NHMRC]
- (244) Fisher B, Andersen S, Wickerham DL, DeCillis A, Dimitrov N, Mamounas E, Wolmark N, Pugh R, Atkins JN, Meyers FJ, Abramson N, Wolter J, Bornstein RS, Levy L, Romond EH, Caggiano V, Grimaldi M, Jochimsen P, Deckers P. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol* 1997; 15(5):1858-1869. [DKG-N]



- (245) Fisher B, Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast : NSABP trials. *World J Surg* 1994; 18:63-69.
- (246) Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. 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; 347:1233-1241. [NCCN, ICSI-Class A, CANADA, AGO]
- (247) Fisher B, Anderson S, DeCillis A, Dimitrov N, Atkins JN, Fehrenbacher L, Henry PH, Romond EH, Lanier KS, Davila E, Kardinal CG, Laufman L, Pierce HI, Abramson N, Keller AM, Hamm JT, Wickerham DL, Begovic M, Tan-Chiu E, Tian W, Wolmark N. Further evaluation of intensified and increased total dose of cyclophosphamide for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-25. *J Clin Oncol* 1999; 17(11):3374-3388.
- (248) 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; 333:1456-1461. [AGO, NHMRC, SIGN, CANADA]
- (249) Fisher B, Anderson S, Wolmark N, Tan-Chiu E. Chemotherapy with or without tamoxifen for patients with ER negative breast cancer and negative nodes: results from NSABP B23. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19:72a. [CANADA]
- (250) Fisher B, Brown A, Dimitrov N, Poisson R, Redmond C, Margolese RG, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval re-induction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-non-responsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990; 8 (9):1483-1496. [CANADA]
- (251) Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Fisher ER, Wickerham DL, Wolmark N, DeCillis A, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV. 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; 15:2483-2493.
- (252) Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER, Margolese RG, Nesbitt L, Paik S, Pisansky TM, Wolmark N. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. 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; 20:4141-4149. [ICSI Class A, CANADA]
- (253) 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; 16:2672-2685. [CANADA]
- (254) Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. „A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor -positive tumors.“. *N Engl J Med* 1989; 320:479-484. [ICSI Class A, CANADA]
- (255) 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. 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* 1994; 86:527-537. [CANADA]
- (256) 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; 90:1371-1388. [CANADA]
- (257) 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 tumor. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1529-1542. [CANADA]
- (258) Fisher B, Dignam J, Wolmark N, DeCillis A, Emir B, Wickerham DL, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1673-1682. [CANADA]
- (259) Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:1993-2000. [ICSI Class A]
- (260) Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, Fisher ER, Wickerham DL, Deutsch M, Margolese R, Dimitrov N, Kavanah M. 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; 16:441-452. [ICSI Class A]
- (261) 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; 28:400-418. [CANADA]
- (262) Fisher B, Redmond C. Systemic therapy in node-negative patients: updated findings from NSABP clinical trials. *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11:105-116. [CANADA]
- (263) Fisher B, Redmond C, Brown A, Fisher ER, Wolmark N, Bowman D, et al. Adjuvant chemotherapy with and without tamoxifen in the treatment of primary breast cancer: 5- year results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial. *J Natl Cancer Inst* 1986; 4:459-471. [CANADA]
- (264) Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, 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; 312:674-681. [NHMRC, CANADA]
- (265) 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; 6:1076-1087. [CANADA]
- (266) Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer [published erratum appears in *N Engl J Med* May, 1994 19;330(20):1467] [see comments]. *N Engl J Med* 1989; 320:822-828. [NHMRC, CANADA]
- (267) 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 Gynaec Obstet* 1981; 152:765-772. [NHMRC, CANADA]
- (268) Fisher ER, Andersen S, Redmond C, Fisher B. Pathological findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project protocol B-06. 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer* 1993; 71:2507-2514.
- (269) Fisher ER, Costantino J, Fisher B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). *Cancer* 1995; 75(6):1310-1319. [NHMRC]
- (270) Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, Costantino J, 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; 86:429-438. [CANADA, NHMRC, ICSI Class A]
- (271) Fisher ER, Redmond C, Fisher B. Prognostic factors in NSABP studies of women with node-negative breast cancer. *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;151-158.
- (272) 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; 65:2121-2128. [NHMRC]

- (273) Fitzgibbons PL, Connolly JL, Page DL. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:1026-1033. [ACR]
- (274) 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; 124:966-978. [CANADA]
- (275) Flam B, Spice-Cherry P, Amsel R. Effects of preparatory information of a myelogram on patients' expectations and anxiety levels. *Patient Education and Counselling* 1989; 14:115-126. [DKG-N]
- (276) Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet* 1995; 57:1457-1462.
- (277) Forester B, Kornfeld DS, Fleiss JL. Psychotherapy during radiotherapy: Effects on emotional and physical distress. *American Journal of Psychiatry* 1985; 142 (1):22-27. [DKG-N]
- (278) Fornage BD. Ultrasound-guided percutaneous needle biopsy on nonpalpable breast masses. In: Harris JR, Lippman MC, Morrow M, Hellman S, editors. *Diseases of the breast*. Philadelphia: W B Saunders 1996; Lippincott-Raven:152-158. [CANADA]
- (279) Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, Prescott RJ, McArdle CS, Harnett AN, et al. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. Scottish Cancer Trials Breast Group (see comments). *Lancet* 1996; 348:708-713. [NHMRC, CANADA]
- (280) Forrest PM. The contralateral breast. In: Wise L, Johnson H Jr, editors. *Breast cancer: controversies in management*. Armonk (NY) 1994; Futura Publishing:241-253. [CANADA]
- (281) Fortin A, Larochelle M, Laverdiere J, Lavertu S, Tremblay D. Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17:101-109. [CANADA]
- (282) Fossati R, Confalonieri C, Torri V, Ghislandi E, Penna A, Pistotti V, Tinazzi A, Liberati A. 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.
- (283) Foster RS Jr. Biologic and clinical significance of lymphatic metastases in breast cancer. *Surg Oncol Clin* 1996; 5:79-104. [CANADA]
- (284) Fournay, Daryl R MD, Gokaslan, Ziya L MD. Thoracolumbar spine: surgical treatment of metastatic disease. *Current Opinion in Orthopedics* 2003; 14 (3):144-152. [DKG-R]
- (285) Fourquet A, Campana F, Zafrani B, Mosseri V, Vielh P, Durand JC, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25- year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17(4):719-725. [CANADA]
- (286) Fowble B. Postmastectomy radiation in patients with one to three positive axillary nodes receiving adjuvant chemotherapy: An unresolved issue. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9:230-240.
- (287) Fowble B, Hanlon A, Freedman G, Nicolaou N, Hoffman J, Sigurdson E, Boraas M, Torosian M, Goldstein L. Internal mammary node irradiation neither decreases distant metastases nor improves survival in stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:883-894.
- (288) Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ. Conservative surgery and radiation for early breast cancer. In: *Breast cancer treatment: a comprehensive guide to management*. Fowble B, et al. eds. St Louis, Mo: Mosby 1991;105-150. [ACR]
- (289) Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL. Frequency, sites of relapse, and outcome of regional node failures following conservative surgery and radiation for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:703-710. [CANADA]
- (290) Freedman G, Fowble B, Hanlon A, et al. "Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44:1005-1015. [ICSI Class C, CANADA]
- (291) 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; 19:602-611. [CANADA]
- (292) Freue M, Kjaer M, Boni C, Joliver J, Janicke F, Willemse PH, Coombes RC, Van Belle S, Perez-Carrion R, Zieschang J, Ibarra de Palacios P, Rose C. Open comparative trial of formestane versus megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer previously treated with tamoxifen. *Breast* 2000; 9(1):9-16. [AGO]
- (293) Fumoleau P, Chauvin F, Namer M, Bugat R, Tubiana-Hulin M, Guastalla JP, Delozier T, Kerbrat P, Devaux Y, Bonnetterre J, Filleul A, Clavel. Intensification of Adjuvant Chemotherapy: 5-Year Results of a Randomized Trial Comparing Conventional Doxorubicin and Cyclophosphamide With High-Dose Mitoxantrone and Cyclophosphamide With Filgrastim in Operable Breast Cancer With 10 or More Involved Axillary Nodes. *J Clin Oncol* 2001; 19(3):612-620. [DKG-R]
- (294) Fumoleau P, Kerbrat P, Romestaing P, Fargeot P, Bremond A, Namer M, Schraub S, Goudier MJ, Mihura J, Monnier A, Clavere P, Serin D, Seffert P, Pourny C, Facchini T, Jacquin JP, Szterner JF, Datchary J, Ramos R, Luporsi E. Randomized trial comparing six versus three cycles of epirubicin-based adjuvant chemotherapy in premenopausal, node-positive breast cancer patients: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 01 trial. *J Clin Oncol* 2003; 15;21 (2):298-305. [DKG-N]
- (295) Gage I, Recht A, Gelman R, et al. Long-term outcome following breast-conserving surgery and radiation therapy. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, et al. " Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy." *Cancer* 78: 1921-28, 1996 (ICSI Class D). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33:245-251. [ACR]
- (296) Galasko CS, Norris HE, Crank S. Spinal instability secondary to metastatic cancer. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82:570-594.
- (297) Galasko CSB. The detection of skeletal metastases for mammary cancer by gamma camera scintigraphy. *Br J Surg* 1969; 56:757-764. [CANADA]
- (298) Galea M, Blamey RW. Diagnosis by team work: an approach to conservatism. *Br Med Bull* 1991; 47:295-304. [SIGN, CANADA]
- (299) Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 22:207-219. [DKG-N]
- (300) Galper S, Recht A, Silver B, Bernardo MV, Gelman R, Wong J, Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR. 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; 48:125-132.
- (301) Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:745-751.
- (302) Gasparini G, Weidner N, Bevilacqua P, Maluta S, Dalla Palma P, Caffo O, et al. Tumor microvessel density, p53 expression, tumor size, and peritumoral lymphatic vessel invasion are relevant prognostic markers in node-negative breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1994; 12:454-466. [CANADA]
- (303) Geller BM, Kerlikowske K, Carney PA, Abraham LA, Yankaskas BC, Taplin SH, Ballard-Barbash R, Dignan MB, Rosenberg R, Urban N, Barlow WE. Mammography surveillance following breast cancer. *Breast Cancer Research & Treatment. Breast Canc Res Treat* 2003; 81(2):107-115. [DKG-R]

- (304) Gerber FH, Goddreau JJ, Kirschner PT, Fouty WJ. Efficacy of preoperative and postoperative bone scanning in the management of breast carcinoma. *N Engl J Med* 1977;300:324. [CANADA]
- (305) Gershonovich M, Chaudri HA, Campos D, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1998; 9:639-645. [CANADA]
- (306) Gilboa D, Borenstein A, Floro S, Shafir R, et al. Emotional and psychosocial adjustment of women to breast reconstruction and detection of subgroups at risk for psychological morbidity. *Ann Plast Surg* 1990; 25:397-401. [MHMRC]
- (307) Gilchrist KW, Gould VE, Hirschl S, Imbriglia JE, Patchefsky AS, Penner DW, et al. Interobserver variation in the identification of breast carcinoma in intramammary lymphatics. *Hum Pathol* 1982; 13:170-172. [CANADA]
- (308) Gill PG, GebSKI V, Snyder R, Burns I, Levi J, Byrne M, et al. Randomized comparison of the effects of tamoxifen, megestrol acetate, or tamoxifen plus megestrol acetate on treatment response and survival in patients with metastatic breast cancer (see comments). *Ann Oncol* 1993; 4:741-744. [NHMRC]
- (309) Gisvold JJ, Goellner JR, Grant CS, Donohue JH, Sykes MW, Karsell PR, et al. Breast biopsy: a comparative study of stereotaxically guided core and excisional techniques. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162:815-820. [CANADA]
- (310) Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220:391-398. [CANADA]
- (311) GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients: A multicentre randomized controlled trial. *JAMA* 1994; 271:1587-1592. [ICSI Class A, NHMRC]
- (312) Glover D, Lipton A, Keller A, et al. Intravenous pamidronate disodium treatment of bone metastases in patients with breast cancer. A dose-seeking study. *Cancer* 1994; 74:2949-2955. [CANADA]
- (313) Glynne-Jones R, Young T, Ahmed A, Ell PJ, Berry RJ. How far investigations for occult metastases in breast cancer aid the clinician. *J Clin Oncol* 1991; 3:65-72. [CANADA]
- (314) Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Senn HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:3817-3827. [ICSI Class R, DKG-N]
- (315) 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. Epub 2003 Jul 07. Review. *J Clin Oncol* 2003; 21(17):3357-3365. [DKG-N]
- (316) Goss P. E., Ingle J. N., Martino S., Robert N. J., Muss H. B., Piccart M. J., Castiglione M., Tu D., Shepherd L. E., Pritchard K. I., Livingston R. B., Davidson N. E., Norton L., Perez E. A., Abrams J. S., Therasse P., Palmer M. J., Pater J. L. 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.
- (317) Gradishar WJ, Hellmund R. A rationale for the reinitiation of adjuvant tamoxifen therapy in women receiving fewer than 5 years of therapy. *Clinical Breast Cancer* 2002; 2(4):282-286. [DKG-N]
- (318) Gram L, Lund E, Slenker S. Quality of life following a false positive mammogram. *Br J Cancer* 1990; 62:1018-1022. [CANADA]
- (319) Graversen HP, Blichert-Toft M, Andersen J, Zedeler K, and the Danish Breast Cancer Co-operative Group. Breast cancer: risk of axillary recurrence in node-negative patients following partial dissection of the axilla. *Eur J Surg Oncol* 1988; 14:407-412. [CANADA]
- (320) Graydon JE. Women with breast cancer: their quality of life following a course of radiation therapy. *Journal of Advanced Nursing* 1994; 19(4):617-622. [NHMRC]
- (321) Green B, Dowley A, Turnbull LS, Smith PA, Leinster SJ, Winstanley JH. Impact of fine-needle aspiration cytology, ultrasonography and mammography on open biopsy rate in patients with benign breast disease. *Br J Surg* 1995; 82:1509-1511. [SIGN]
- (322) Grills IS, Kestin LL, Goldstein N, Mitchell C, Martinez A, Ingold J, Vicini FA. Risk factors for regional nodal failure after breast-conserving therapy: regional nodal irradiation reduces rate of axillary failure in patients with four or more positive lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:658-670.
- (323) 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; 20:230-237.
- (324) 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; 314:174-177. [CANADA]
- (325) Haffty BG, Fischer D, Beinfield M, McKhann C. Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:293-298.
- (326) Haffty BG, McKhann C, Beinfield M, Fischer D, Fischer JJ. Breast conservation therapy without axillary dissection. *Arch Surg* 1993; 128:1315-1319. [CANADA]
- (327) 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; 14:52-57. [NHMRC]
- (328) Hahn P, Hallberg O, Schnurer LB. Combination of clinical examination, mammography and aspiration cytology in the diagnosis of carcinoma of the breast (179 cases). *Strahlenther Onkol* 1980; 156:475-479.
- (329) Hahn P, Vikterlof KJ, Rydman H, Beckman KW, Blom O. The value of whole body bone scan in the pre-operative assessment in carcinoma of the breast. *Eur J Nucl Med* 1979; 4:207-210. [CANADA]
- (330) Hall A, Fallowfield LJ, A'Hern R. When breast cancer recurs: a 3 year prospective study of Psychological morbidity. *Breast* 1996; 2(3):197-203. [DKG-N]
- (331) Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, et al. Survival following locoregional recurrence of breast cancer. Univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:285-291. [AGO]
- (332) Halverson KJ, Taylor ME, Perez CA, Garcia DM, Myerson R, Philpott G, et al. Regional nodal management and patterns of failure following conservative surgery and radiation therapy for stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26:593-599. [CANADA]
- (333) Hammond ME, Fitzgibbons PL, Compton CC, Grignon DJ, Page DL, Fielding LP, Bostwick D, Pajak TF. College of American Pathologists Conference XXXV: solid tumor prognostic factors-which, how and so what? Summary document and recommendations for implementation. Cancer Committee and Conference Participants. *Arch. Pathol. Lab Med.* 124:958-965, 2000. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:958-965. [DKG-N]
- (334) Harder F, Zuber M, Oertli D. Apparative Diagnostik zur Therapieentscheidung - was ist möglich und wünschenswert, was unverzichtbar und was überflüssig - in der Mammachirurgie. (Kongressbericht 1997). *Langenbecks Arch Chir* 1997; Suppl II:391-393.
- (335) Harris AL, Cantwell BM, Carmichael J, Wilson R, Farndon J, Dawes P, Ghani S, Evans RG. Comparison of short-term and continuous chemotherapy (mitozantrone) for advanced breast cancer. *Lancet* 1990; 335(8683):186-190. [AGO]
- (336) 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; 44:989-990.

- (337) Harris SR, Olivotto IA, Levine M, for the Steering Committee. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: Treatment of early-stage breast cancer. NIH Consensus Conference. JAMA 1991; 265:391-395. [CANADA]
- (338) Hartsell WF, Recine DC, Griem KL, Murphy AK. Does delay in the initiation of radiation therapy adversely effect local control in treatment of the intact breast? Radiother Oncol 1992; 24 (Suppl):37. [CANADA]
- (339) Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. J Clin Oncol 1999; 17(5):1474-1481.
- (340) Hathaway D. Effect of preoperative instruction on postoperative outcomes: a meta-analysis. Nursing Research 1986; 35:269-275. [DKG-N]
- (341) Hayes DF, Henderson IC, Shapiro CL. Treatment of metastatic breast cancer: present and future prospects. Semin Oncol 1995; 22:5-19. [DKG-R]
- (342) Haylock BJ, Coppin CML, Jackson J, Basco VE, Wilson KS. Locoregional first recurrence after mastectomy: prospective cohort studies with and without immediate chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46:355-362. [AGO]
- (343) Hayward J, Caleffi M. The significance of local control in the primary treatment of breast cancer. Arch Surg 2004; 122:1244-1247. [CANADA]
- (344) Hebert-Croteau, Freeman N, Latreille CR, Brisson J, J Delay. in adjuvant radiation treatment and outcomes of breast cancer - a review. Breast Cancer Res Treat 2002; 74(1):77-94. [DKG-R]
- (345) Hehr T, Lamprecht U, Glocker S, Classen J, Paulsen F, Budach W, Bamberg M. Thermoradiotherapy for locally recurrent breast cancer with skin involvement. Int J Hyperthermia 2001; 17:291-301. [AGO]
- (346) Heinrich RL, Schlag CC. Stress and activity management: group treatment for cancer patients and spouses. Journal of Counselling and Clinical Psychology 1985; 53 (4):439-446. [DKG-N]
- (347) Helvie MA, Ikeda DM, Adler DD. Localization and needle aspiration of breast lesions: complications in 370 cases. AJR Am J Roentgenol 1991; 157:711-714. [CANADA]
- (348) Henderson IC. Adjuvant systemic therapy for early breast cancer. Cancer 1994; 74(1 Suppl):401-409. [CANADA]
- (349) Henderson IC, Berry D, Demetri G, Cirincione C, Golstein L, Martino S, et al. Improved disease-free (DFS) and overall survival (OS) from the addition of sequential paclitaxel (T) but not from the escalation of doxorubicin (A) dose level in the adjuvant chemotherapy of patients (PTS) with node-positive primary breast cancer (BC). Proc Am Soc Clin Oncol 29 1998; 17:101a. [CANADA, AGO]
- (350) Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S, Ingle JN, Cooper MR, Hayes DF, Tkaczuk KH, Fleming G, Holland JF, Duggan DB, Carpenter JT, Frei E 3rd, Schilsky RL, Wood WC, Muss HB, Norton L. 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 2001; 21(6):976-983.
- (351) Henderson IC, Shapiro CL. Adjuvant chemotherapy: an overview. In: Powles TJ, Smith IE, editors. Medical management of breast cancer London: Martin Dunetz 1991;197-215. [CANADA]
- (352) Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. Cancer 1999; 86:2668-2673. [DKG-N]
- (353) Hermansen C, Skovgaard Poulsen H, Langfeldt B, Steenskov V, Frederiksen P, et al. Diagnostic reliability of combined physical examination, mammography and fine-needle puncture („triple-test“) in breast tumours. A prospective study. Cancer 1987; 60:1866-1871. [SIGN]
- (354) Hillner BE, Berenson JR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. J Clin Oncol 2000; 18:1378-1391. [CANADA]
- (355) Hoffman HC, Marty R. Bone scanning. Its value in the preoperative evaluation of patients with suspicious breast masses. Am J Surg 1972; 124:194-199. [CANADA]
- (356) Holland JC. . History of Psycho-Oncology: overcoming attitudinal and conceptual barriers. Psychosomatic Medicine 2002; 64:206-221. [DKG-N]
- (357) Holland R, Hendriks JH, Vebeek AL, Mravunac M, Schuurmans Stekhoven JH. Extent, distribution, and mammographic/histological correlations of breast carcinoma in situ. Lancet 1990; 335:519-522. [CANADA]
- (358) 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. [CANADA]
- (359) Hölzel D, Engel L, Schmidt M, Sauer H. Modell zur primären und sekundären Metastasierung beim Mammakarzinom und dessen klinische Bedeutung. Strahlenther Onkol 2001; 177:10-24.
- (360) Hortobagyi G, Piccart-Gebhart MJ. Current management of advanced breast cancer. Semin Oncol 1996; 23 (5) Suppl 11:1-6. [NHMRC]
- (361) Hortobagyi GN, Buzdar AU, Theriault RL, Valero V, Frye D, Booser DJ, et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy and blood cell autographs for high risk primary breast carcinoma. J Natl Cancer Inst 2000; 92(3):225-233. [CANADA]
- (362) Hortobagyi GN, Kau SW, Buzdar AU, Ames FC, McNeese MD, Frye D, et al. Induction chemotherapy for stage III primary breast cancer. In: Salmon SE, editor. Adjuvant therapy of cancer V. Orlando. Grune & Stratton 1987;419-428.
- (363) Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. J Clin Oncol 1998; 16:2038-2044. [CANADA]
- (364) 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). Clin Oncol 2001; 13:88-90. [DKG-N]
- (365) Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M. UK Coordinating Committee on Cancer Research; Ductal Carcinoma in situ Working Party; DCIS trialists in the UK, Australia, and New Zealand. 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. [AGO]
- (366) Houlston RS, McCarter E, Parbhoo S, Scurr JH, Slack J. Family history and risk of breast cancer. J Med Genet 1992; 29:154-157.
- (367) Huang E, Buchholz TA, Meric F, Krishnamurthy S, Mirza NQ, Ames FC, Feig BW, Kuerer HM, Ross MI, Singletary SE, McNeese MD, Strom EA, Hunt KK. 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; 95:2059-2067. [AGO]
- (368) Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop W J. Does Delay in Starting Treatment Affect the Outcomes of Radiotherapy? A Systematic Review. J Clin Oncol 2003; 21:555-563.
- (369) Hultborn R, Gundersen S, Ryden S, et al. Efficacy of pamidronate in breast cancer with bone metastases: a randomized, double-blind placebo-controlled multicenter study. Anticancer Res 1999; 19:3383-3392. [CANADA]
- (370) Hultman CS, Daiza S. Skin-sparing mastectomy flap complications after breast reconstruction: review of incidence, management, and outcome. discussion 255. Ann Plast Surg 2003; 50(3):249-255. [DKG-R]

- (371) Hutchins L, Green S, Ravdin P, et al. 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. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:1a. [CANADA]
- (372) Ikeda DM, Andersson I. Ductal carcinoma in situ: atypical mammographic appearances. *Radiology* 1989; 172:661-666. [CANADA]
- (373) Iles SE, MacGregor JH, Bodurtha AJ, Bernardo AI, Daniels C. Stereotactic fine-needle aspiration cytology of nonpalpable breast lesions. initial experience in a tertiary-care institution. *Can Assoc Radiol J* 1994; 45:28-34. [CANADA]
- (374) Isaacs C, Stearns V, Hayes DF. New prognostic factors for breast cancer recurrence. *Semin Oncol* 2001; 28:53-67.
- (375) Jacquemier J, Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Spitalier JM. An assessment of extensive intraductal component as a risk for local recurrence after breast conserving therapy. *Br J Cancer* 1990; 61:873-876. [CANADA]
- (376) Jaeger K, Ruddle-Teufel C, Ladra J. Fehler und Gefahren bei der brusterhaltenden Therapie. *Chir AZ* 2000; 1:130-134.
- (377) Jahanzeb M, Mortimer J, Yunus F, Irwin D, Speyer J, Koletsky A, et al. Multicenter phase II trial of weekly Navelbine plus herceptin in chemo-naive patients with HER2 positive metastatic breast carcinoma [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001. [CANADA]
- (378) Jakesz R, Gebhard B, Gnant M, Taucher S. Indikationen und Kontraindikationen für die brusterhaltende chirurgische Therapie. *Chirurg* 1999; 70:394-399.
- (379) Janicke F, Pechtl A, Thomssen C, Harbeck N, Meisner C, Untch M, Sweep CG, Selbmann HK, Graeff H, Schmitt M, German N0 Study Group. Randomized adjuvant therapy trial in high-risk lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type I. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(12):913-920. [DKG-N]
- (380) Jenkins PL, May VE, Hughes LE. Psychological morbidity associated with local recurrence of breast cancer. *International Journal of Psychiatry Medicine* 1991; 21 (2):149-155. [DKG-N]
- (381) Jobsen JJ, van der Palen J, Merrwaldt JH. The impact of age on local control in women with pT1 breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy. *Eur J Cancer* 2001; 37:1820-1827.
- (382) Johnson R C, Banerjee D, Webster D J T. Mastectomy follow-up by biennial mammograms: Is it worthwhile? *Breast* 2000; 9(2):93-95.
- (383) Johnston M, Voegelé C. Benefits of psychological preparation for surgery: A meta-analysis. *Annals of Behavioral Medicine* 1993; 15:245-256. [DKG-N]
- (384) Jonat W, Blomqvist C, et al. A randomised trial comparing two doses of the new selective aromatase inhibitor anastrozole (Arimidex) with megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A:404-412. [CANADA]
- (385) Jones S, Vogel C, Arkhipov A, Fehrenbacher L, Eisenberg P, Cooper B, Honig S, Polli A, Whaley F, di Salle E, Tiffany J, Consonni A, Miller L. Multicenter, phase II trial of exemestane as third-line hormonal therapy of postmenopausal women with metastatic breast cancer. Aromasin Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17(11):3418-3425. [AGO]
- (386) Jubelirer SJ. Surveillance testing in patients with early stage breast cancer: a review. *West Virginia Medical Journal* 1998; 94(1):14-17. [DKG-R]
- (387) Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, 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; 355:528-533. [NHMRC, CANADA, AGO]
- (388) Kanis JA, Powles T, Paterson AHG, McCloskey EV, Ashley S. Clodronate decreases the frequency of skeletal metastases in women with breast cancer. *Bone* 1996; 19:663-667. [CANADA]
- (389) Karabali-Dalamaga S, Souhami RL, O'Higgins NJ, Soumilas A, Clark CG. Natural history and prognosis of recurrent breast cancer. *Br Med J* 1978; 2:730-733. [NHMRC]
- (390) Katz A, Buchholz TA, Thames H, Smith CD, McNeese MD, Theriault R, Singletary SE, Strom EA. Recursive partitioning analysis of locoregional recurrence patterns following mastectomy: implications for adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:397-403. [AGO]
- (391) 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; 50:735-742. [ICSI Class B, AGO]
- (392) Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000; 18:1399-1411.
- (393) Kaufmann M, Jonat W, von Minckwitz G. Kongressbericht: Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer Mammakarzinome. *Dtsch Arztebl* 2001; 98:B1839-B1841. [DKG-N]
- (394) Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, Valero V, Gianni L, Eiermann W, Howell A, Costa SD, Beuzebec P, Untch M, Blohmer JU, Sinn HP, Sitek R, Souchon R, Tulusan AH, Volm T, Senn HJ. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *Review. J Clin Oncol* 2003; 21(13):2600-2608.
- (395) Kellehear A. *Dying of Cancer: the Final Year of Life*. New York. Harwood Academic Publishers 1990. [NHMRC]
- (396) Kelly Cynthia M MD, Wilkins Ross M MD, Eckardt Jeffrey J MD, Ward William G MD. Treatment of Metastatic Disease of the Tibia. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 2003; 1 (415S) (Suppl):219-229. [DKG-R]
- (397) Kennedy H, Kennedy N, Barclay M, Horobin M. Cost efficiency of bone scans in breast cancer. 12. *Clin Oncol* 1991; 3:73-77. [CANADA]
- (398) Kennedy MJ, Abeloff MD. Management of locally recurrent breast cancer (see comments). *Cancer* 1993; 71:2395-2409. [NHMRC, CANADA]
- (399) Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Eaton A, Ernster V, et al. Positive predictive value of screening mammography by age and family history of breast cancer. *JAMA* 1993; 270:2444-2451.
- (400) Keshtgar MRS, Waddington WA, Lakhani SR, Ell PJ. The sentinel node in surgical oncology. Springer, Berlin Heidelberg New York 1999.
- (401) Khansur T, Haick A, Patel B, Balducci L, Vance R, Thigpen T. Evaluation of bone scan as a screening work-up in primary and local-regional recurrence of breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1987; 10:167-170. [CANADA]
- (402) Kiebert GM, Welvaart K, Kievit J. Psychological effects of routine follow up on cancer patients after surgery. *European Journal of Surgery* 1993; 159:601-607.
- (403) Kinkel K, Gilles R, Feger C, Guinebretiere JM, Tardivon AA, Masselot J, et al. Focal areas of increased opacity in ductal carcinoma in situ of the comedo type: mammographic-pathologic correlation. *Radiology* 1994; 192:443-446. [CANADA]
- (404) Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1992; 69:2496-2501. [CANADA, NCCN]
- (405) Kissane DW, Bloch S. Family grief. *British Journal of Psychology* 1994; 164(6):728-740. [NHMRC]
- (406) Kissane DW, Bloch S, Miach P. Cognitive-Existential Group Therapy for Patients with Primary Breast Cancer-Techniques and Themes. *Psycho-Oncology* 1997; 6:25-33. [NHMRC]

- (407) Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, 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; 19:343-353. [AGO]
- (408) Klimberg VS, Harris S, Korourian S. Assessing margin status. *Surgical Oncology* 1999; 8:77-84. [CANADA]
- (409) Knight WA, Livingston RB, Gregory EJ, et al. Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. *Cancer Res* 1977; 37:4669-4671.
- (410) Knobf MT. Physical and psychological distress associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4(5):678-684. [NHMRC]
- (411) Koberle D, Thurlimann B, Engler H, et al. Double blind intravenous pamidronate (APD) 60 mg versus 90 mg in patients with malignant osteolytic bone disease and pain [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16:182A. [CANADA]
- (412) Koch U, Weis J, (Hrsg.). Krankheitsbewältigung bei Krebs und Möglichkeiten der Unterstützung. Der Förderschwerpunkt "Rehabilitation von Krebskranken. Schattauer: Stuttgart 1998. [DKG-N]
- (413) Koizumi M1, Yoshimoto M2, Kasumi F2, Ogata E. 3 Comparison between solitary and multiple skeletal metastatic lesions of breast cancer patients. *Ann Oncol* 2003; 14 (8):1234-1240. [DKG-R]
- (414) Koller M, Lorenz W. Quality of life: A deconstruction for clinicians. *J R Soc Med* 95: 481-488 Albert U-S, Koller M, Lorenz W et al. Quality of life profile: From measurement to clinical application. *Breast* 2002;11:324-34. *Breast* 2002; 11:324-334. [DKG-N]
- (415) Kollias J, McMillan RD, Evans AJ Wilson A., Elston CW, Ellis IO, et al. An update on breast screening for women aged <50: results of a family history clinic. *Breast* 1997; 6:236.
- (416) Kopans DN. Mammography in breast imaging. Philadelphia 1989; Lippincott:59-114. [CANADA]
- (417) Kristensen B, Ejlertsen B, Groenvold M, Hein S, Loft H, Mouridsen HT. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomized study. *J Intern Med* 1999; 246:67-74. [CANADA]
- (418) Kroll SS, Khoo A, Singletary SE, Ames FC, Wang BG, Reece GP, Miller MJ, Evans GR, Rob GL. Local Recurrence Risk after Skin-Sparing and Conventional Mastectomy: a 6-Year Follow-Up. *Plastic & Reconstructive Surgery* 1999; 104:2:421-425.
- (419) Krueger EA, Wilkins EG, Strawderman M, Cederna P, Goldfarb S, Vicini FA, Pierce LJ. Complications and patient satisfaction following expander/implant breast reconstruction with and without radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 49(3). March 1, 2001. 713-721.(DKG-R). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(3):713-721. [DKG-R]
- (420) Krupp S (Hrsg.). *Plastische Chirurgie.* Ecomed, Landsberg 1994.
- (421) Kühn T, Santjohanser C, Koretz K, et al. Endoskopische axilläre Lymphknotendisektion - Ergebnisse einer Pilotstudie. *Zentralbl Gynakol* 1999; 121:82-87.
- (422) Kühn T, Santjohanser C, Kreienberg R. Bedeutung des Sentinel-Lymphknotens. *Dtsch Arztebl* 2000; 97:2102-2105.
- (423) Kundziolka 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; 45:427-434. [DKG-N]
- (424) Kunkler IH, Merrick MV, Rodger A. Bone scintigraphy in breast cancer: a nine-year follow-up. *Clin Radiol* 1985; 36:279-282. [CANADA]
- (425) Kurtz J. Position Paper: EUSOMA guidelines. The curative role of adjuvant radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. (Guidelines; Positionspaper). *Eur J Cancer* 2002; 38:1961-1974. [DKG-N]
- (426) Kurtz J, Jacquemier J, Amalric R, Bra H, Ayme Y, Hans D, et al. Is breast conservation after local recurrence feasible? *Eur J Cancer* 1991; 27:240-244. [CANADA]
- (427) Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Jacquemier J, Pietra JC, et al. Local recurrence after breast conserving surgery and radiotherapy; frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989; 63:1912-1917. [CANADA]
- (428) Kuzur ME, Albain KS, Huntington MO, Jones SF, Hainsworth JD, Greco FA, et al. A phase II trial of docetaxel and herceptin in metastatic breast cancer patients overexpressing HER- 2 [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19. [CANADA]
- (429) 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; 43:795-803. [AGO]
- (430) Lagios MD. Ductal carcinoma in situ. Pathology and treatment. *Surg Clin North Am* 1990; 70:853-871. [CANADA; DKG-N]
- (431) Landau D, Morris SL, Sacks N, Gui G, A'Hern R, Ross G. The impact of radiotherapy on the outcome of immediate post-mastectomy breast reconstruction using implants, with and without myocutaneous flap transfer. *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl 6):186. [DKG-R]
- (432) Langstein HN, Cheng MH, Singletary SE, Robb GL, Hoy E, Smith TL, Kroll SS. Langstein HN. Cheng MH. Singletary SE. Robb GL. Hoy E. Smith TL. Kroll SS. DKG-R 2004. [DKG-R]
- (433) Lansac J, Diouf A. Follow up of breast cancer patients. State of the art *Journal de Gynecologie*, 1998; *Obstetrique et Biologie de la Reproduction*:21-33. [DKG-R]
- (434) Lawrence WD. ADASP recommendations for processing and reporting of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease. *Virchows Arch* 2001; 439:601-603.
- (435) Lebeau A, Deimling D, Kaltz C, Sendelhofert A, Iff A, Luthardt B, Untch M, Löhrs U. HER-2/neu analysis in archival tissue samples of human breast cancer: Comparison of immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. *J Clin Oncol* 2001; 19:354-363. [DKG-N]
- (436) Leborgne FL, Leborgne JH, Ortega B, et al. Breast conservation treatment of early stage breast cancer: patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:765-775. [ACR]
- (437) Lee AK, DeLellis RA, Silverman ML, Heatley GJ, Wolfe HJ. Prognostic significance of peritumoral lymphatic and blood vessel invasion in node-negative carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 1990; 8:1457-1465. [CANADA]
- (438) Leinster SJ, Ashcroft JJ, Slade PD, et al. Mastectomy versus conservative surgery: psychosocial effects of the patients choice of treatment. *Journal of Psychosocial Oncology* 1989; 7 (1/2):179-192. [DKG-N]
- (439) Leitner SP, Swern AS, Weinberger D, Duncan LJ, Hutter RV. Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b N0 M0). *Cancer* 1995; 76:2266-2274. [CANADA]
- (440) Lentzsch S, Reichardt P, Weber F, Budach V, Dörken B. Brain metastases in breast cancer: prognostic factors and management. *Eur J Cancer* 1999; 35:580-585. [DKG-N]
- (441) Leopold KA, Recht A, Schnitt SJ, Connolly JL, Rose MA, Silver B, et al. Results of conservative surgery and radiation therapy for multiple synchronous cancers of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16:11-16. [CANADA, ICSI Class B]
- (442) Lesnick GJ. Detection of breast cancer in young women. *JAMA* 1977; 237:967-969. [CANADA]
- (443) Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: adjuvant systemic therapy for node-positive breast cancer (summary of the 2001 update). Available at: <http://www.cma.ca/cmaj/vol-164/issue-5/breastcpg/guideline8rev.htm>. breast cpg guideline 2002. [CANADA]
- (444) 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. [CANADA]
- (445) Levine MN, Browman GP, Gent M, Roberts R, Goodyear MD. When is a prognostic factor useful? A guide for the perplexed. *J Clin Oncol* 1991; 9:348-356. [CANADA]
- (446) Levine MN, Eisen A. Anthracycline Adjuvant Chemotherapy: How Much Is Enough? *J Clin Oncol* 2001; 19(3):599-601. [DKG-R]
- (447) Levine MN, Gent M, Hryniuk WM, Bramwell V, Abu-Zahra H, De Pauw S, et al. A randomized trial comparing 12 weeks versus 36 weeks of adjuvant chemotherapy in stage II breast cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8:1217-1225. [CANADA]
- (448) Levitt SH, Aeppli DM, Nierengarten ME. The impact of radiation on early breast carcinoma survival. A Bayesian analysis. *Cancer* 1996; 78:1035-1042.
- (449) Ley P, Llewelyn S. Improving patients understanding, recall, satisfaction and compliance. In Broom A, Llewelyn S. *Health Psychology Process and Applications*. London. Chapman and Hall 1992. [DKG-N]
- (450) Liberman L. Editorial: Pathologic analysis of sentinel lymph nodes in breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88:971-977.
- (451) Liberman L, Dershaw DD, Durfee S, Abramson AF, Cohen MA, Hann LE, et al. Recurrent carcinoma after breast conservation: diagnosis with stereotaxic core biopsy. *Radiology* 1995; 197:738. [NHMRC]
- (452) Liljegren G, Holmberg L, Adami HO, Westman G, Graffman S, Bergh J, Uppsala-Örebro Breast Cancer Study Group. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: five-year results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(9):717-722. [SIGN, NHMRC, CANADA]
- (453) Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabár L, Nordgren H, et al. 10-year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17(8):2326-2333. [CANADA]
- (454) Lindley R, Bulman A, Parsons P, Phillips R, Henry K, Ellis H. Histologic features predictive of an increased risk of early local recurrence after treatment of breast cancer by local tumor excision and radical radiotherapy. *Surgery* 1989; 105:13-20. [CANADA]
- (455) Lippman M, Morrow M, Osborne CK, editors. *Diseases of the breast*. 2nd ed. Philadelphia. Lippincott, Williams & Wilkins 2000;383-401. [CANADA]
- (456) Lipton A. Bisphosphonates and breast carcinoma. Present and future. *Cancer* 2000; 88:3033-3037.
- (457) London SJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Colditz GA. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. [Publ. erratum in *JAMA* 267 (1992) 1780]. *JAMA* 1992; 267:941-944.
- (458) Lonning PE, Bajetta E, Murray R, et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2000; 18:2234-2244. [CANADA]
- (459) Look MP, van Putten WL, Duffy MJ, 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.
- (460) Loprinzi CL. It is now the age to define the appropriate follow-up of primary breast cancer patients [editorial]. *J Clin Oncol* 1994; 12:881-883. [CANADA]
- (461) Loscalzo M. Psychological approaches to the management of pain in advanced cancer. *Haematology Oncology Clinics of North America* 1996; 10:139-155. [NHMRC]
- (462) Lucas FV, Perez-Mesa C. Inflammatory carcinoma of the breast. *Cancer* 1978; 41:1595-1605.
- (463) Luker KA, Beaver K, Leinster SJ, Owens RG. Information needs and sources of information for women with breast cancer: a follow-up study. *J Adv Nurs* 1996; 23:487-495.
- (464) Madjar B, Rickard M, Jellins J, Otto R. on behalf of the IBUS International Faculty: IBUS guidelines for the ultrasonic examination of the breast. *Europ J Ultrasound* 1998; 9:99-102.
- (465) Madjar H, Ladner H, Sauerbrei W. Pre-operative staging of breast cancer by palpation, mammography and high resolution ultrasound. *Ultrasound in obstetrics and gynaecology* 1993; 3:185-190. [NHMRC]
- (466) Magee B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. Prognostic factors for breast recurrence after conservative breast surgery and radiotherapy: results from a randomized trial. *Radiother Oncol* 1996; 39(3):223-227. [CANADA]
- (467) Maguire GP, Tait A, Brooke M, Thomas C, Sellwood R. Effect of counselling on the psychiatric morbidity associated with mastectomy. *BMJ* 1980; 281:1454-1456. [SIGN, NHMRC]
- (468) Maibenco DC, Weiss LK, Pawlish KS, Severson RK. Axillary lymph node metastases associated with small invasive breast carcinomas. *Cancer* 1999; 85:1530-1536. [AGO]
- (469) Malik U, Sparano JA, Manalo J, Rajdev L, Sarta C, Hopkins U, et al. Phase II trial of weekly docetaxel (Taxotere) alone or in combination with trastuzumab (Herceptin) in patients with metastatic breast cancer [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19. [CANADA]
- (470) Malmstrom P, Holmberg L, Anderson H, Mattsson J, Jonsson PE, Tennvall-Nittby L, Balldin G, Loven L, Svensson JH, Ingvar C, Moller T, Holmberg E, Wallgren A, Swedisch Breast Cancer Group. 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; 39:1690-1697. [DKG-N]
- (471) Mamounas E, Fisher B, Dignam J, Wickerham DL, Margolese R, Wolmark N. Effect of breast irradiation following lumpectomy in intraductal breast cancer (DCIS): updated results from NSABP B-17. *Proceedings of the 50th Annual Cancer Symposium*, 1997 March 20-23; Chicago, USA. Society of Surgical Oncology 1997;7.
- (472) Mamounas EP. Evaluating the use of paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide in patients with breast cancer and positive axillary nodes. NIH Consensus Development Conference on adjuvant therapy for breast cancer. Bethesda 2000. [AGO]
- (473) Mardiak J, Bohunicky L, Chovanec J, Salek T, Koza I. Adjuvant clodronate therapy in patients with locally advanced breast cancer--long term results of a double blind randomized trial. *Slovak Clodronate Collaborative Group. Neoplasma* 2000; 47:177-180. [CANADA]
- (474) Margolese R. Surgical considerations in selecting local therapy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004; 11:41-48. [CANADA]
- (475) Margolese RG, Lasry JM. Ambulatory surgery for breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2000; 7:181-187.
- (476) Margolese RG, Poisson R, Shibata H, Pilch Y, Lerner H, Fisher B. The technique of segmental mastectomy (lumpectomy) and axillary dissection: a syllabus from the National Surgical Adjuvant Breast Project workshops. *Surgery* 1987; 102:828-834. [CANADA]
- (477) Marshall DR. The contralateral breast flap in reconstruction of the breast and chest wall. *Ann Plast Surg* 1993; 31:508-513. [NHMRC]
- (478) Martelli G, Pilotti S, Coopmans de Yoldi G, Viagnotti 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; 76:476-479. [SIGN]
- (479) Martoni A, Guaraldi M, Camera P, et al. Controlled clinical study on the use of dichloromethylene diphosphate in patients with breast carcinoma metastasizing to the skeleton. *Oncology* 1991; 48:97-101. [CANADA]
- (480) Mass R, Sanders C, Kasian C, Everett T, Johnson L, Anderson S. The concordance between the clinical trials assay (CTA) and fluorescence in situ hybridization in the Herceptin pivotal trials. (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19:75a. [DKG-N]



- (481) Mate TP, Carter D, Fischer DB, et al. A clinical and histopathologic analysis of the results of conservative surgery and radiation therapy in stage I and II breast cancer. *Cancer* 1986; 58:1995-2002. [ACR]
- (482) Mazur D, Merz JF. The effect of physicians explanations on patients treatment preferences. *Medical Decision Making* 1994; 14:255-258. [DKG-N]
- (483) McArdle JMC, George WD, McArdle CS, et al. Psychological support for patients undergoing breast cancer surgery: a randomised study. *BMJ* 1996; 312 (7034):813-816. [NHMRC]
- (484) McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors and treatment decisions in axillary-node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326:1756-1761.
- (485) McGuire WL, Tandon AK, Allred C, Chamness GC, Clark GM. How to use prognostic factors in axillary node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:1006-1015. [CANADA]
- (486) McNeil BJ, Pace PD, Gray EB, Adelstein SJ, Wilson RE. Preoperative and follow-up bone scans in patients with primary carcinoma of the breast. *Surg Gynaec Obstet* 1978; 147:745-748. [CANADA]
- (487) Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, Bartels CC, Verhoog LC, van den Ouweland AM, Niermeijer MF, Brekelmans CT, Klijn JG. breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345(3):159-164.
- (488) Menard S, Valagussa P, Pilotti S, Gianni L, Biganzoli E, Boracchi P, Tomasic G, Casalini P, Marubini E, Colnaghi MI, Cascinelli N, Bonadonna G. 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. [DKG-R]
- (489) Messori A, Cattel F, Trippoli S, Vaiani M. Survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of randomized studies comparing oral aromatase inhibitors versus megestrol. *Anticancer Drugs* 2000; 11:701-706. [CANADA]
- (490) Metastatic Disease of the Spine. Evaluation and Treatment. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 2003; 1 (415S) (Suppl):165-175. [DKG-R]
- (491) Metcalfe KA, Goel V, Lickley L, Semple J, Narod SA. Prophylactic bilateral mastectomy: patterns of practice. *Cancer* 2002; 95(2):236-242.
- (492) Meyer TJ, Mark MM. Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomised experiments. *Health Psychology* 1995; 14(2):101-108. [NHMRC]
- (493) Miccoli P, Migliori E, Spinelli C, Squartini F, Roncella M, Rossi G, et al. Correlation between 5-year survival of T1-T2N0 breast cancer and some pathological parameters. *Eur J Surg Oncol* 1988; 14:217-219. [CANADA]
- (494) Milla-Santos A, Milla L, Rallo L, Solano V. Phase III trial of anastrozole vs. tamoxifen in post menopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer [abstract]. *Eur J Cancer* 2001; 37 (suppl 5):4. [CANADA]
- (495) Milla-Santos A, Milla L, Rallo L, Solano V. Anastrozole vs. tamoxifen in hormone dependent advanced breast cancer. A phase II randomized trial [abstract]. *Breast Canc Res Treat* 2004; 63. [CANADA]
- (496) Minkowitz S, Moskowitz R, Khafil RA, Alderete MN. TRU-CUT needle biopsy of the breast. *Cancer* 1986; 57:320-323. [CANADA]
- (497) Mirsky D, O'Brien SE, McCreedy DR, Newman TE, Whelan TJ, Levine MN, et al. Surgical management of early stage breast cancer (stage I and II). *Cancer Prev Control* 1997; 1:10-17. [CANADA]
- (498) Misset JL, di Palma M, Delgado M, Plagne R, Chollet P, Fumoleau P, Le Mevel B, Belpomme D, Guerrin J, Fargeot P, Metz R, Ithzaki M, Hill C, Mathe G. 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. *Journal of Clinical Oncology*. *J Clin Oncol* 1996; 14(4):1136-1145. [DKG-R]
- (499) 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; 9:1124-1130. [SIGN]
- (500) Moliterni A, Menard S, Valagussa P, Biganzoli E, Boracchi P, Balsari A, Casalini P, Tomasic G, Marubini E, Pilotti S, Bonadonna G. HER2 Overexpression and Doxorubicin in Adjuvant Chemotherapy for Resectable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(3):458-462. [DKG-R]
- (501) Møller P, Maehle L, Heimdal K, Dørum A, Apold J, Engebretsen LF, et al. Prospective findings in breast cancer kindreds: annual incidence rates according to age, stage at diagnosis, mean sojourn time, and incidence rates for contralateral cancer. *Breast* 1998; 7:55-59.
- (502) Moore MP, Kinne DW. Is axillary lymph node dissection necessary in the routine management of breast cancer? Yes. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Important advances in oncology*. Philadelphia 1996; Lippincott-Raven:245-249. [CANADA]
- (503) Moore TS, Farrell LD. Latissimus dorsi myocutaneous flap for breast reconstruction: long-term results. *Plastic & Reconstructive Surgery* 1992; 89:666-672. [NHMRC]
- (504) Moorey S, Greer S, Watson M, et al. Adjuvant psychological therapy for patients with cancer: outcome at one year. *Psycho-Oncology* 1994; 3:39-46. [NHMRC]
- (505) Moran MS, Haffy BG. Local-regional breast cancer recurrence: prognostic groups based on patterns of failure. *Breast* 2002; 8:81-87. [AGO]
- (506) Morris AD, Morris RD, Wilson JF, et al. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am* 1997; 3:6-12.
- (507) Morris S, Corder AP, Taylor I. What are the benefits of routine breast cancer follow-up? *Postgraduate Medical Journal* 1992; 68(805):904-907. [DKG-R]
- (508) Morrow M, Harris JR, Schnitt SJ. Local control following breast-conserving surgery for invasive cancer: results of clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1669-1673.
- (509) Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, et al. Learning sentinel biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery* 1999; 126:714-722.
- (510) Morrow M, Schmidt R, Cregger B, Hassett C, Cox S. Preoperative evaluation of abnormal mammographic findings to avoid unnecessary breast biopsies. *Arch Surg* 1994; 129:1091-1096. [CANADA]
- (511) Morrow M, Strom EA, Bassett LW, et al. Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:277-300. [ACR, ACOS, CAP, SSO]
- (512) Moser E. Bildgebende Verfahren in der Tumordiagnostik. Generelle Aspekte und Stellung beim Mammakarzinom. *Dtsch Arztebl* 1996; 93:538-541.
- (513) Mouridsen H, Andersen J, Andersson M, Dombernowsky P, Ejlertsen B, Rose C, et al. Adjuvant anthracycline in breast cancer. Improved outcome in premenopausal patients following substitution of methotrexate in the CMF combination with epirubicin. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:68a. [CANADA]



- (514) Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as firstline 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; 19:2596-2606. [CANADA]
- (515) Mouridsen H, Sun Y, Gershonovich M, et al. First-line therapy with letrozole (Femara) for advanced breast cancer prolongs time to worsening of Karnofsky Performance Status compared with tamoxifen [abstract]. *Breast Canc Res Treat* 2001; 69. [CANADA]
- (516) Moyer A. Psychosocial outcomes of breast-conserving surgery versus mastectomy: a meta-analytic review [published erratum appears in *Health Psychol* 1997 Sep;16(5):442]. *Health Psychology* 1997; 16:284-298. [NHMRC]
- (517) Mrcic M, Grdic M, Budisic Z, Podolski P, Bogdanic V, Labar B, et al. Trastuzumab in the treatment of advanced breast cancer: single-centre experience [abstract]. *Ann Oncol* 2001; 12 (Suppl 1):95-96. [CANADA]
- (518) Murray KJ, Scott C, Greenberg HM, Emami B, Seider M, Vora NL, Olson C, Whitton A, Movsas B, Curran W. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation vs. Standard in patients with unresected brain metastases: a report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39:571-574. [DKG-N]
- (519) Nabholz JM, Buzzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a north american multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2000; 18:3758-3767. [CANADA, AGO]
- (520) National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP). *Pathology Reporting in Breast Screening*, 2nd ed. Sheffield, U.K. Breast Screening Publications 1995. [DKG-N]
- (521) National Health Medical Research Council. What do Women Say About Treatment for Breast Cancer? A Review of the Consumer Literature conducted for the Women's Perspectives Sub-Group of the National Health and Medical Research Council Working Party on the Treatment of Diagnosed Breast Cancer Canberra 1994.
- (522) National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: Adjuvant therapy for breast cancer November 1-3, 2000. Bethesda (MD): NIH. Available: [http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/114/114\\_statement.htm](http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/114/114_statement.htm). Bethesda 2001. [CANADA]
- (523) Nelson DV, Friedman LC, Baer PE, et al. Subtypes of psychosocial adjustment to breast cancer. *Journal of Behavioural Medicine* 1994; 17 (2):127-141. [DKG-N]
- (524) Nemoto T, Vana J, Natarajan N, et al. Observations on short-term and long-term surveys of breast cancer by the American College of Surgeons. I. Significance of the number of axillary nodes and II. Estrogen receptor assay in the U.S. in 1977. *Int Adv Surg Oncol* 1981; 4:209-239.
- (525) Neuschatz AC, DiPetrillo T, Safaii H, Price LL, Schmidt-Ullrich RK, Wazer DE. Long-term follow-up of a prospective policy of margin-directed radiation dose escalation in breast-conserving therapy. *Cancer* 2003; 97:30-39. [CANADA]
- (526) Neven P. ADJUVANT THERAPY FOR HORMONE-DEPENDENT BREAST CANCER. *International Journal of Gynecological Cancer* 2003; 13 (Suppl 1):116. [DKG-R]
- (527) Neville AM, Bettelheim R, Gelber RD, Save-Soderbergh J, Davis BW, Reed R, et al. Factors predicting treatment responsiveness and prognosis in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10:696-705. [CANADA, NHMRC]
- (528) Newman LA, Hunt KK, Buchholz T, Kuerer HM, Vlastos G, Mirza N, Ames FC, Ross MI, Singletary SE. Presentation, management and outcome of axillary recurrence from breast cancer. *Am J Surg* 2000; 180:252-256. [AGO]
- (529) Newman LA, Kuerer HM, Hunt KK, Kroll SS, Ames FC, Ross MI, Feig BW, Singletary SE. Presentation, treatment, and outcome of local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 1998; 7:620-626. [AGO]
- (530) NHMRC National Health and Medical Research Council. *Psychosocial practice guidelines: information, support and counselling for women with breast cancer*. Canberra, Australia 1999.
- (531) NHMRC National Health and Medical Research Council. *Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adults with cancer*. Canberra, Australia 2003.
- (532) NHS. NHS Breast Screening Programme. *Quality assurance guidelines for radiographers*. NHSBSP Publication 1994; 30.
- (533) NHS Executive. NHS Executive. *Guidance for purchasers: improving outcomes for breast cancer - the research evidence*. 1996. Leeds, UK. NHS Executive 2002. [NHMRC]
- (534) 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; 23:584-588.
- (535) Nime FA, Rosen PP, Thaler HT, Ashikari R, Urban JA. Prognostic significance of tumor emboli in intramammary lymphatics in patients with mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1977; 1:25-30. [CANADA]
- (536) Nixon AJ, Neuberger D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12:888-894. [CANADA]
- (537) Nixon AJ, Recht A, Neuberger D, Connolly JL, Schnitt S, Abner A, et al. The relation between the surgery-radiotherapy interval and treatment outcome in patients treated with breast-conserving surgery and radiation therapy without systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30(1):21.
- (538) Nomura Y, Kondo H, Yamagata J, et al. Evaluation of liver and bone scanning in patients with early breast cancer, based on results obtained from more advanced cancer patients. *Eur J Cancer* 1978; 14:1129-1136. [CANADA]
- (539) Non-operative Diagnosis Subgroup of the National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP). *Guidelines for Non-Operative Diagnostic Procedures and Reporting in Breast Cancer Screening* (NHSBSP Publication No. 50). Sheffield. NHS Cancer Screening Programmes 2001; Publication No. 50.
- (540) Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lambouij N, Metsaars JA, Wattendorf AR. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29:711-717. [AGO]
- (541) Nygren P, Glimelius B. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) report on Cancer Chemotherapy--Project objectives, the working process, key definitions and general aspects on cancer trial methodology and interpretation. *Acta Oncologica* 2001; 40/2-3:156-165.
- (542) O'Connell MJ, Wahner HW, Ahmann DL, Edis AJ, Silvers A. Value of preoperative radionuclide bone scan in suspected primary breast carcinoma. *Mayo Clin Proc* 1978; 53:221-226. [CANADA]
- (543) O'Rourke N, McCloskey E, Houghton F, Huss H, Kanis JA. Double-blind, placebo-controlled, dose-response trial of oral clodronate in patients with bone metastases. *J Clin Oncol* 1995; 13:929-934. [CANADA]
- (544) Obar PC, Jones RC, Schouten J, Leitch AM, Hendler F. Multimodality treatment of locally advanced breast carcinoma. *Arch Surg* 1988; 123:951-955.
- (545) Obedian E, Haffty BG. Negative margin status improves local control in conservatively managed breast cancer patients. *Cancer Journal from Scientific American* 2000; 6:28-33. [CANADA]
- (546) Obermair A, Kurz C, Czerwenka K, Thoma M, Kaider A, Wagner T, et al. Microvessel density and vessel invasion in lymph-node-negative breast cancer: effect on recurrence-free survival. *Int J Cancer* 1995; 62:126-131. [CANADA]

- (547) Olivotto IA, Bajdik CD, Plenderleith IH, Coppin CM, Gelmon KA, Jackson SM, et al. Adjuvant systemic therapy and survival after breast cancer. *N Engl J Med* 1994; 330:805-810. [CANADA]
- (548) Orel SG, Schnall MD, Powell CM, et al. Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR-guided biopsy. *Radiology* 1995; 196:115-122. [ACR]
- (549) Osborne CK. Steroid hormone receptors in breast cancer management. *Breast Canc Res Treat* 2004; 51:227-238.
- (550) Osborne CK, Pippen J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S, Gertler SZ, May JT, Burton G, Dimery I, Webster A, Morris C, Elledge R, Buzdar A. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002; 20(16):3386-3395. [AGO]
- (551) Osuch JR. Abnormalities on physical examination. In: Harris JP, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, editors. *Diseases of the breast*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998;110-113. [CANADA]
- (552) Otterbach F, Bankfalvi A, Bergner S, Decker T, Krech R, Boecker W. Cytokeratin 5/6 immunohistochemistry assists the differential diagnosis of atypical proliferations of the breast. *Histopathology* 2000; 37:232-240. [DKG-N]
- (553) Overgaard M, Hansen PS, Overgaard C, et al. Randomized trial evaluating postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen. Results from the DBCG 82C Trial. *Radiother Oncol* 1998; 48:586. [NHMRC]
- (554) Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, Kjaer M, Gadeberg CC, Mouridsen HT, Jensen MB, Zedeler K. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997; 337:949-955. [ICSI Class A, CANADA, SIGN, NHMRC]
- (555) Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, Kamby C, Kjaer M, Gadeberg CC, Rasmussen BB, Blichert-Toft M, Mouridsen HT. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353(9165):1641-8. (ICSI Class A)(CANADA). *Lancet* 1999; 353:1641-1648. [ICSI Class A, CANADA, SIGN, NHMRC]
- (556) O'Higgins N, Linos DA, Blichert-Torf M, et al. European guidelines for quality assurance in the surgical management of mammographically detected lesions. *Eur J Surg Oncol* 1998;96-98.
- (557) Page DL, Jensen RA, Simpson JF. Routinely available indicators of prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 51:195-208. [DKG-N]
- (558) Page DL, Rogers LW. Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum Pathol* 1992; 23:1095-1097. [DKG-N]
- (559) Palli D, Russo A, Saieva C, Ciatto S, 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 [letter; comment]. *JAMA* 1999; 281(17):1586. [NHMRC]
- (560) Paradiso A, Schittulli F, Cellamare G, Mangia A, Marzullo F, Lorusso V, De Lena M. Randomized Clinical Trial of Adjuvant Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide Chemotherapy for Patients With Fast-Proliferating, Node-Negative Breast Cancer [Report]. *J Clin Oncol* 2001; 19(19):3929-3937. [DKG-R]
- (561) Park CC, Mitsumori M, Nixon A, 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; 18:1668-1675. [ICSI Class B]
- (562) Parker SH, Burbank F, Jackman RJ, Aucreman CJ, Cardenas G, Cink TM, et al. Percutaneous large-core breast biopsy: a multi-institutional study. *Radiology* 1994; 193:359-364. [CANADA]
- (563) Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, Burke BJ, et al. Nonpalpable breast lesions: stereotactic automated large-core biopsies. *Radiology* 1991; 180:403-407. [NHMRC]
- (564) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998; 280:1485-1489.
- (565) Paterson AHG, Powles TJ, Kanis JA, McCloskey E, Hanson J, Ashley S. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11:59-65. [CANADA]
- (566) Pavlakis N, Stockler M. Bisphosphonates in breast cancer (Cochrane Review). Oxford: Update Software. The Cochrane Library 2002;(1). [CANADA]
- (567) Pereira H, Pinder SE, Sibbering DM, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. IV: Should you be a typer or a grader? A comparative study of two histological prognostic features in operable breast carcinoma. *Histopathology* 1995; 27:219-226.
- (568) Perez CA, Taylor ME, Bradley J, et al. Breast: stage T1 and T2 tumours. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK (Hrsg.). *Principles and practice of radiation oncology* 4.ed. Lippincott, Williams & Wilkins 2004; Philadelphia:1331-1501. [AGO]
- (569) Perry NM, on behalf of the EUSOMA Working Party: Quality assurance in the diagnosis of breast disease. *Eur J Cancer* 2001; 37:159-172. [AGO]
- (570) Pertschuk LP, Feldman JG, Kim YD, Braithwaite L, Schneider F, Braverman AS, et al. Estrogen receptor immunocytochemistry in paraffin embedded tissues with ER1D5 predicts breast cancer endocrine response more accurately than H222Sp gamma in frozen sections or 19 cytosol-based ligand-binding assays. *Cancer* 1994; 77:2514-2519. [CANADA]
- (571) Peters W, Rosner G, Vredenburg J, Sphall E, Crump M, Richardson P, et al. A prospective randomized comparison of two doses of combination alkylating agents as consolidation after CAF in high-risk primary breast cancer involving ten or more axillary lymph nodes. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:2a. [CANADA]
- (572) Peto R. Five years of tamoxifen - or more? *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1791-1793. [SIGN]
- (573) Peto R, Clarke M, Collins R, et al. Facts and figures from the meta-analyses in breast cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34. [NHMRC]
- (574) Petrek JA, Blackwood MM. Axillary dissection: current practice and technique [review]. *Curr Probl Surg* 1995; 32:257-323. [CANADA]
- (575) Piccart MJ, Di Leo A, Beauvuin M, Vindevoghel A, Michel J, Focan Ch, Tagnon A, Ries F, Gobert P, Finet C, Cluson-Dejardin MT., Dufrane JP., Kerger J, Liebens F, Beauvois S, Bartholomeus S, Dolci S, Lobelle JP., Paesmans M, Nogaret JM. 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. [DKG-R]
- (576) Pico C, Martin M, Jara C, Barnadas A, Pelegri A, Balil A, Camps C, Frau A, Rodriguez-Lescure A, Lopez-Vega JM, de la Haba J, Tres A, Alvarez I, Alba E, Arcusa A, Oltra A, Batista N, Checa T, Perez-Carrion R, Curto J. On behalf of the GEICAM Group Epirubicin-cyclophosphamide adjuvant chemotherapy plus tamoxifen administered concurrently versus sequentially: randomized phase III trial in postmenopausal node-positive breast cancer patients. A GEICAM 9401 study. *Annals of Oncology* 2004; 15(1):79-87. [DKG-R]
- (577) Pinder KL, Ramirez AJ, Black ME, et al. Psychiatric disorder in patients with advanced breast cancer. Prevalence and associated factors. *European Journal of Cancer* 1993; 29A (4): 524-527. *Eur J Cancer* 1993; 29A (4):524-527. [DKG-N]
- (578) Pistrang N, Barker C. The partner relationship in psychological response to breast cancer. *Social Science and Medicine* 1995; 40 (6):789-797. [DKG-N]

- (579) Plasswilm L, Seegenschmiedt MH, Ganssaue F, Sauer R. Simultaneous radiochemotherapy for recurrent and metastatic breast carcinoma: evaluation of two treatment concepts. *Am J Clin Oncol* 1996; 19:403-407. [AGO]
- (580) Ploner FJ, Jakesz H, Hausmaninger H, Kolb R, Stierer M, Fridrik M, Steindorfer P, Gnant M, Haider K, Mlineritsch B, Tschurtschenthaler G, Steger G, Seifert M, Kubista E, Samonigg H. Austrian Breast And Colorectal Cancer Study Group. Randomised trial: One cycle of anthracycline-containing adjuvant chemotherapy compared with six cycles of CMF treatment in node-positive, hormone receptor-negative breast cancer patients. *Oncology* 2003; 26(2):115-119. [DKG-R]
- (581) Polgar C, Fodor J, Major T, Takacs-Nagy Z, Kasler M, Hammer J, Van Limbergen E, Nemeth G. Radiotherapy confined to the tumor bed following breast conserving surgery current status, controversies, and future projects. *Strahlenther Onkol* 2002; 178:597-606. [CANADA]
- (582) Powles TJ, Paterson AH, Kanis JA, et al. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:3219-3224. [CANADA]
- (583) Punglia RS, Kuntz KM, Lee JH, Recht A. Radiation therapy plus tamoxifen versus tamoxifen alone after breast-conserving surgery in postmenopausal women with stage I breast cancer: a decision analysis. *J Clin Oncol* 2003; 21:2260-2267.
- (584) Quiet CA, Ferguson DJ, Weichselbaum RR, Hellman S. Natural history of node-negative breast cancer: a study of 826 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1995; 13:1144-1151. [CANADA]
- (585) Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, Wilson KS, Knowling MA, Coppin CM, Paradis M, Coldman AJ, Olivotto IA. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 337:956-962. [ICSI Class A, SIGN, CANADA]
- (586) Recht A. Should irradiation replace dissection for patients with breast cancer with clinically negative axillary lymph nodes? *J Surg Oncol* 1999; 72:184-192. [AGO]
- (587) Recht A, Come SE, Henderson IC, Gelman RS, Silver B, Hayes DF, Shulman LN, Harris JR. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996; 334:1356-1361. [ICSI Class A, CANADA]
- (588) Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, Fleming GF, Formenti S, Hudis C, Kirshner JJ, Krause DA, Kuske RR, Langer AS, Sledge GW, Whelan TJ, Pfister DG. for the American Society of Clinical Oncology: Postmastectomy radiotherapy: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19:1539-1569. [ICSI Class R]
- (589) Recht A, Gray R, Davidson NE, Fowble BL, Solin LJ, Cummings FJ, Falkson G, Falkson HC, Taylor SG 4th, Tormey DC. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17:1689-1700.
- (590) Recht A, Hayes DF, Eberlein TJ, Sadowsky NL. Local-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy. In: *Diseases of the breast* by JR Harris, ME Lippmann, M Morrow S Hellman. Lippincott Raven Publishers 1996; Philadelphia.
- (591) Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer. *Cancer* 1995; 76:1491-1512. [CANADA]
- (592) 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; 9:988-996. [CANADA]
- (593) Recht A, Rutgers EJ, Fentiman IS, Kurtz JM, Mansel RE, Sloane JP. The fourth EORTC DCIS Consensus meeting (Chateau Marquette, Heemskerk, The Netherlands, 23-24 January 1998) - conference report. *Eur J Cancer* 1998; 34:1664-1669. [CANADA]
- (594) Recht A, Silen W, Schnitt SJ, Connolly JL, Gelman RS, Rose MA, et al. Timecourse of local recurrence following conservative surgery and radiotherapy for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15:255-261. [NHMRC]
- (595) 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; 8:138-140. [DKG-N]
- (596) Renner H, van Kampen M. Simultane Radiochemotherapie beim lokoregional rezidivierten Mammakarzinom nach Mastektomie. Ergebnisse bei Patienten mit makroskopischem Residualtumor R2. *Strahlenther Onkol* 1994; 170:441-452. [AGO]
- (597) Renton SC, Garet IC, 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.
- (598) Richards M, Sainsbury R, Kerr D. Inequalities in breast cancer care and outcome. *Br J Cancer* 1997; 76:634-638.
- (599) Richards MA, Baum M, Dowsett M. Provision of breast services in the UK: the advantages of specialist breast units. Report of a working party of the British Breast Group. British Breast Group 1994.
- (600) Richards MA, O'Reilly SM, Howell A, George WD, Fentiman IS, Chaudary MA, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in patients with axillary 28 node-positive breast cancer: an update of the Guy's/Manchester trial. *J Clin Oncol* 1990; 8:2032-2039. [CANADA]
- (601) Richards MA, Smith IE, Dixon JM. Role of systemic treatment for primary operable breast cancer. *BMJ* 1994; 309:1363-6 (SIGN). *BMJ* 1994; 309:1363-1369. [SIGN]
- (602) Rivkin SE, Green S, Metch B, Glucksberg H, Gad-el-Mawla N, Constanzi JJ, et al. Adjuvant CMFVP versus melphalan for operable breast cancer with positive axillary nodes: 10-year results of a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1989; 7:1229-1238. [CANADA]
- (603) Robbins P, Pinder S, de Klerk N, Dawkins H, Harvey J, Sterrett G, et al. Histological grading of breast carcinomas: a study of interobserver agreement. *Hum Pathol* 1995; 26:873-879. [CANADA]
- (604) Robertson AG, Reed NS, Ralston SH. Effect of oral clodronate on metastatic bone pain: A double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1995; 13:2427-2430. [CANADA]
- (605) Robertson JF, Osborne CK, Howell A, Jones SE, Mauriac L, Ellis M, Kleeberg UR, Come SE, Vergote I, Gertler S, Buzdar A, Webster A, Morris C. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2003; 98(2):229-238. [AGO]
- (606) Robidoux A. Symposium - recent trends in the management of breast cancer: 2. When and how to perform a biopsy for mammographic abnormalities. *Can J Surg* 1992; 35:366-370. [CANADA]
- (607) Rodenhuis S, Richel DJ, Van der Wall E, Schornagel JH, Baars JW, Koning CCE, et al. A randomized trial of high-dose chemotherapy and hematopoietic progenitor cell support in operable breast cancer with extensive axillary lymph node involvement. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:123a. [CANADA]
- (608) Romestaing, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51 (2001) Suppl 1, 3-4. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51 (Suppl 1):3-4.
- (609) Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, Mamelie N, Gerard JP. 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; 15:963-968. [ICSI Class A]
- (610) Roos DE, O'Brien PC, Smith JG, Spry NA, Hoskin PJ, Burmeister BH, Turner SL, Bernshaw DM. 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; 46:975-981. [DKG-N]

- (611) Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, et al. Letrozole (Femara) vs. anastrozole (Arimidex): second-line treatment in postmenopausal women with advanced breast cancer [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 22. [CANADA]
- (612) Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. Cancer 2001; 7:377-387. [CANADA]
- (613) Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology*, 1st ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997; 1st ed. [DKG-N]
- (614) Rosen PP, Groshen S, Kinne DW. Prognosis in T2N0M0 stage I breast carcinoma: a 20 -year follow-up study. J Clin Oncol 1991; 9:1650-1661. [CANADA]
- (615) Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, et al. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. J Clin Oncol 1993; 11:2090-2100.
- (616) 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; 7:1239-1251. [CANADA]
- (617) Rosen PP, Oberman HA. Tumors of the mammary gland (vol Fasc.7), 3rd ser. ed. AFIP, Washington D.C. (1993). AFIP 1993; Washington D.C.
- (618) Rosen PP, Saigo PE, Braun DW, Weathers E, De Palo A. Predictors of recurrence in stage I (T1N0M0) breast carcinoma. Ann Surg 1981; 193:15-25. [CANADA]
- (619) Rosen PR, Groshen S, Saigo PE, et al. A long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. J Clin Oncol 1989; 7:355-366.
- (620) Rosner D, Lane WW. Predicting recurrence in axillary-node negative breast cancer patients. Breast Canc Res Treat 1993; 25:127-139. [CANADA]
- (621) Roter D. Patient participation in the patient provider interaction: the effects of patient question asking on the quality of the interaction and compliance. Health Education Monographs 1977; 5:281-315. [DKG-N]
- (622) Ruffin WK, Stacey-Clear A, Younger J, Hoover HC Jr. Rationale for routine axillary dissection in carcinoma of the breast [review]. J Am Coll Surg 1995; 180:245-251. [CANADA]
- (623) Rutgers E J TH. for the EUSOMA Consensus Group, Position Paper EUSOMA Guidelines: Quality control in the locoregional treatment of breast Cancer. Eur J Cancer 2001; 37:447-453.
- (624) Rutqvist LE, Johansson H, Signomkiao 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; 87:645-651. [CANADA]
- (625) Rutqvist LE, Rose C, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer. Acta Oncologica 2003; 42(5-6):532-545.
- (626) 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; 19:10-17. [CANADA]
- (627) Saez RA, McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors in breast cancer. Semin Surg Oncol 1989; 5:102-110.
- (628) Sanghavi SN, Miranpuri SS, Chappell R, Buatti JM, Sneed PK, Suh JH, Regine WF, Weltman E, King VJ, Goetsch SJ, Breneman JC, Sperduto PW, Scott C, Mabanta S, Mehta MP. 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; 51:426-434.
- (629) Sauer R, Schulz K-D, Hellriegel KP. Strahlentherapie nach Mastektomie: interdisziplinärer Konsensus beendet Kontroverse. Strahlenther Onkol 2001; 177:1-9.
- (630) Sayer HG, Kath R, Kliche KO, Hoffken K. Chemotherapy and Endocrine Therapy.[Review]. Drugs 2002; 62(14):2025-2038. [DKG-R]
- (631) Schaller G, Evers K, Papadopoulos S, Ebert A, Buhler H. Current use of HER2 tests. Ann Oncol 2001; 12:97-100. [AGO]
- (632) Schmidberger H, Hermann RM, Hess CF, Emons G. Interactions between radiation and endocrine therapy in breast cancer. Endocr Relat Cancer 2003; 10:375-388.
- (633) Schmidt WA, Wachtel MS, Jones MK, Thurmond AS, DuBois PM, Pommier RF, et al. The triple test: a cost effective diagnostic tool. Lab Med 1994; 25:715-719. [SIGN]
- (634) Schmoor C, Bastert G, Dunst J, Bojar H, Christmann D, Unbehaun V, Tummers G, Bauer W, Sauerbrei W, Schumacher M. Randomized trial on the effect of radiotherapy in addition to 6 cycles CMF in node-positive breast-cancer patients. The German Breast-Cancer Study. Int J Cancer 2000; 86:408-415.
- (635) 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; 18:1696-1708. [AGO]
- (636) Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, Connolly JL, Recht A, Duda RB, Eberlein TJ, Mayzel K, Silver B, Harris JR. 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; 74:1746-1751. [DKG-N]
- (637) Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR, Hellman S, Cohen RB. Pathological predictors of early local recurrence in stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy. Cancer 1984; 53:1049-1057. [CANADA]
- (638) Scholl SM, Peirga JY, Asselain B, Beuzeboc P, Dorval T, Garcia-Giralt E, et al. Breast tumour response to primary chemotherapy predicts local and distant control as well as survival. Eur J Cancer 1995; 31A:1969-1975.
- (639) Schover L R, Yetman RJ, Tuason LJ, et al. Partial mastectomy and breast reconstruction. A comparison of their effects on psychosocial adjustment, body image and sexuality. Cancer 1995; 75(1):54-64. [NHMRC]
- (640) Schulz K-D, Albert US. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. München: Zuckschwerdt-Verlag, 2003.
- (641) Schwaibold F, Fowble BL, Solin LJ, et al. The results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21:299-310. [AGO, NHMRC]
- (642) Schwartz G, 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 2001; 94:2542-2551. [DKG-N]
- (643) Schwartz GF, Solin LJ, Olivotto IA, Ernster VL, Pressman PI. Consensus conference on the treatment of in situ ductal carcinoma of the breast, April 22-25, 1999. Cancer 2000; 88:946-954. [CANADA]
- (644) Scottish Intercollegiate Guidelines network in collaboration with the Scottish Cancer Therapy Network. Breast Cancer in Women. . October 1998. Available at: A National Clinical Guideline <http://www.show.scot.nhs.uk/sign/guidelines/fulltext/29/index.html>. Accessed February 2002. A National Clinical Guideline 1998. [CANADA]
- (645) Sears HF, Gerber FH, Sturtz DL, Fouty WJ. Liver scan and carcinoma of the breast. Surg Gynaec Obstet 1975; 140:409-411. [CANADA]
- (646) Sears HF, Janus C, Levy W, Hopson R, Creech R, Grotzinger P. Breast cancer without axillary metastases. Are there high-risk biologic subpopulations? Cancer 1982; 50:1820-1827. [CANADA]
- (647) Seidman AD, Fournier 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; 19:2587-2595. [CANADA]

- (648) Selby P, Gillis C, Haward R. Benefits from specialised cancer care. *Lancet* 1996; 348 (9023):313-318. [CANADA]
- (649) Sellschopp A, et al. *Manual Psychoonkologie*. Zuckschwerdt Verlag 2002.
- (650) Semiglazov VF, Bozhok AA, Ivanova OA, Ivanov VG, Arzumanov AS, Barash Nlu, Orlov AA, Golubeva OM, Topuzov EE, Seleznev IK, Miganova NSh, Popova PT, Brezhneva TV, Paltuev RM ÉBM. Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials djuvant chemotherapy with anthracyclines in comparison with the standard combination of CMF in breast cancer with high risk of relapse]. *Voprosy Onkologii* 2000; 46(2):160-166. [DKG-R]
- (651) Sheard T, Maguire P. The effect of psychological interventions on anxiety and depression in oncology: results of two meta-analyses. Abstract 67 of the Third World Congress of Psycho-Oncology. *Psycho- Oncology* 1996; New-York. [NHMRC]
- (652) Sherar M, Liu FF, Pintilie M, Levin W, Hunt J, Hill R, Hand J, Vernon C, van Rhoon G, van der Zee J, Gonzalez DG, van Dijk J, Whaley J, Machin D. Relationship between thermal dose and outcome in thermoradiotherapy treatments for superficial recurrences of breast cancer: data from a phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39:371-380. [AGO]
- (653) Shibata HR. How important is a full axillary dissection: the case for surgery without full dissection. In: Wise L, Johnson HR Jr, editors. *Breast cancer: controversies in management*. Armonk (NY). Futura Publishing 1994;(177):185. [CANADA]
- (654) Sibbering M, Blamey R. Nottingham experience. In: Silverstein MJ, ed. *Ductal carcinoma in situ*. Baltimore: Williams&Wilkins 1997;367-372.
- (655) Sickles EA. Practical solutions to common mammographic problems: tailoring the examination. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 151:31-39. [CANADA]
- (656) Sickles EA. Management of probably benign breast lesions [review]. *Radiol Clin North Am* 1995; 33:1123-1130. [SIGN, CANADA]
- (657) Silver SA, Tavassoli FA. Mammary ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Cancer* 1998; 82:2382-2390. [AGO]
- (658) Silverstein MJ. Ductal carcinoma in situ of the breast. *BMJ* 1998; 317:734-739. [SIGN]
- (659) Silverstein MJ, Gamagami P, Rosser RJ, Gierson ED, Colburn WE, Handel N, et al. Hooked-wire-directed breast biopsy and over penetrated mammography. *Cancer* 1987; 59:715-722. [CANADA]
- (660) Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, Senofsky GM, et al. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma. Is it indicated? *Cancer* 1994; 73:664-667. [NHMRC]
- (661) 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; 340:1455-1461. [CANADA]
- (662) Silverstein MJ, Lagios MD, Craig P. W. e. a. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996; 77:2267-2274.
- (663) Silverstein MJ, Poller D, Waisman J, Colburn W, Barth A, Gierson E, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1995; 345:1154-1157. [CANADA]
- (664) Silverstein MJ, Waisman JR, Gamagami P, et al. Intraductal carcinoma of the breast (208 cases): Clinical factors influencing treatment choice. *Cancer* 1990; 66:102-108.
- (665) Siminoff LA, Fetting JH, Abeloff MD. Doctor-patient communication about breast cancer adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 1989; 7, 9:1192-1200. [DKG-N]
- (666) Simonova G, Liscak R, Novotny J Jr, Novotny J. Solitary brain metastases treated with the Leksell gamma knife: prognostic factor for patients. *Radiother Oncol* 2000; 57:207-213. [AGO]
- (667) Singletary SE. New approaches to surgery for breast cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2001; 8(4):265-286. [DKG-r]
- (668) Siris ES, Hyman GA, Canfield RE. Effects of dichloromethylene diphosphonate in women with breast carcinoma metastatic to the skeleton. *Am J Med* 1983; 74:401-406. [CANADA]
- (669) 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; 344:783-792. [CANADA]
- (670) Sledge GWJ, Hu P, Falkson G, et al. 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; 18:262-266. [AGO]
- (671) Sloane JP. *Biopsy Pathology of the Breast*, 2nd ed. Arnold, London 2001. [DKG-N]
- (672) Sloane JP, Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Bocker W, Bussolati G, Connolly CE, De Miguel C, Dervan P, Drijckoning R, Elston CW, Faverly D, Gad A, Holland R, Jacquemier J, Lacerda M, Lindgren A, Martinez-Penuela J, Peterse JL, Rank F, Tsakraklides V, de Wolf C, Zafrani B. Guidelines for pathology--supplement to European guidelines for quality assurance in mammography screening. Report by the Pathology Working Group of the European Community. *Pathologie* 1997; 18:71-88. [DKG-N]
- (673) Sloane JP, Amendoeira K, Apostolikas N, Böcker W, et al. Leitlinien für die Pathologie - Anhang zu den Europäischen Leitlinien für die Qualitätssicherung beim Mammographiescreening. *Pathologie* 1997; 18:71-88.
- (674) Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG, Somerfield M. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 17(3):1080-1082.
- (675) Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ, Sanghavi SN, Chappell R, Buatti JM, Regine WF, Weltman E, King VJ, Breneman JC, Sperduto PW, Mehta MP. 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; 53:519-526.
- (676) Sneige N, Fornage BD, Saleh G. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of nonpalpable breast lesions. Cytologic and histologic findings. *Am J Clin Pathol* 1994; 102:98-101. [CANADA]
- (677) Sobin LH, Greene FL. TNM classification: clarification of number of regional lymph nodes for pNo. *Cancer* 2001; 92:452. [DKG-N]
- (678) Solin LJ, Fowble BL, Schultz DJ, Goodman RL. The significance of pathology margins of the tumor excision on the outcome of patients treated with definitive irradiation for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21(2):279-287. [CANADA]
- (679) Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A, Amalric R, Recht A, Barnstein BA, et al. Fifteenyear results of breast-conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 1996; 14:754-763. [CANADA]
- (680) Somerfield MR. Recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1997; 15(5):2149-2156. [DKG-R]
- (681) Spiegel D, & Bloom JR. Pain in metastatic breast cancer. *Cancer* 1983; 52(2):341-345. [NHMRC]
- (682) Spiegel D, Bloom JR, Yalom I. Group support for patients with metastatic cancer. *Archives of General Psychiatry* 1981; 38:527-533. [DKG-N]
- (683) Spratt JS, Donegan WL. Surgical management. In: Donegan WL, Spratt JS, editors. *Cancer of the breast*. Philadelphia 1995; W.B. Saunders:491-492. [CANADA]
- (684) Stadtmauer EA, O'Neill A, Goldstein LJ, et al. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 342:1069-1076.
- (685) Steenland E, Leer J, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J, de Haes H, Martijn H, Oei B, Vonk E, van der Steen-Banasik E, Wiggendaad RG, Hoogenhout J, Warlam-Rodenhuis C, van Tienhoven G, Wanders R, Pomp J, van Reijn M, van Mierlo I, Rutten E, Leer J, van Mierlo T. 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; 52:101-109. [DKG-N]

- (686) Stevens LA, McGrath MH, Druss RG, Kister SJ, et al. The psychological impact of immediate breast reconstruction for women with early breast cancer. *Plastic & Reconstructive Surgery* 1984; 73:619-628. [NHMRC]
- (687) Stewart HJ, Forrest AP, Everington D, McDonald CC, Dewar JA, Hawkins RA, et al. Randomized comparison of 5 years of adjuvant tamoxifen with continuous therapy for operable breast cancer. The Scottish Cancer Trials Breast Group. *Br J Cancer* 1996; 74:297-299. [CANADA]
- (688) Stockler M, Wilcken N, Ghersi D, Simes RJ. The management of advanced breast cancer: systemic reviews of randomised controlled trials regarding the use of cytotoxic chemotherapy and endocrine therapy. *Woolloomooloo* 1997; NHMRC National Breast Cancer Centre. [NHMRC]
- (689) Stockler M, Wilcken N, Ghersi D, Simes RJ. Systematic reviews of systemic therapy for advanced breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2000; 26:168. [NHMRC]
- (690) Stomper PC, Connolly JL. Mammographic features predicting an extensive intraductal component in early-stage infiltrating ductal carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 158:269-272. [NHMRC]
- (691) Stratton MR. Recent advances in understanding of genetic susceptibility to breast cancer. *Hum Mol Genet* 1996; 5:1515-1519.
- (692) Straus K, Lichter A, Lippman M, et al. Results of the National Cancer Institute early breast cancer trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11:27-32.
- (693) Street RL, Voigt B, Geyer C, et al. Increasing patient involvement in choosing treatment for early breast cancer. *Cancer* 1995; 76:2275-2285. [DKG-N]
- (694) Sullivan DC. Needle core biopsy of mammographic lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162:601-608. [CANADA]
- (695) Swedish Breast Cancer Cooperative Group. Randomized trial of two versus five years of djuvant tamoxifen in postmenopausal early stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1543-1549. [CANADA]
- (696) Sztutowicz-Zielinska E, Radecka B, Dziadziuszko R, Jassem J. PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF RELATIVE DOSE INTENSITY OF ADJUVANT CMF CHEMOTHERAPY IN BREAST CANCER PATIENTS.[Abstract]. *International Journal of Gynecological Cancer* 2003; 13 (Suppl 1). [DKG-R]
- (697) Talamonti MS, Morrow M. The abnormal mammogram. In: Harris JR, Lippman MC, Morrow M, Hellman S, editors. *Diseases of the breast*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996;(114):121. [CANADA]
- (698) Tancini G, Bonadonna G, Valagussa P, Marchini S, Veronesi U. Adjuvant CMF in breast 30 cancer: comparative 5-year results of 12 versus 6 cycles. *J Clin Oncol* 1983; 1:2-10. [CANADA]
- (699) Tavassoli FA. Ductal carcinoma in situ: introduction of the concept of ductal intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 1998; 11:140-154. [DKG-N]
- (700) Taylor CW, Green S, Dalton WS, Martino S, Rector D, Ingle JN, Robert NJ, Budd GT, Paradelo JC, Natale RB, Bearden JD, Mailliard JA, and Osborne CK. 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. [DKG-R]
- (701) Taylor ME. Breast cancer: chest wall recurrences. *Curr Treat Options Oncol* 2002; 3:175-177. [AGO]
- (702) Taylor ME, Perez CA, Halverson KJ, Kushke RR, Philpott GW, Garcia DM, et al. Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:753-764. [CANADA]
- (703) Temple LKF, Wang EEL, McLeod RS. with the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *Preventive Health Care, 1999 update: 3. Follow-up after breast cancer. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Can Med Assoc J* 1999; 161 (8):1001-1008.
- (704) The 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. [DKG-R]
- (705) Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17:846-854.
- (706) Thomas DB, Gao DL, Self SG, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai : methodology and preliminary results. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:335-365. [CANADA]
- (707) 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; 76:2286-2290.
- (708) 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.
- (709) Thuerlimann B, Price KN, Castiglione M, Coates AS, Goldhirsch A, Gelber RD, Forbes J, Holmberg S, Veronesi A, Bernhard J, Zahrich D. 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. [DKG-R]
- (710) Thurfjell E. Mammography screening methods and diagnostic results. *Acta Radiol Suppl* 1995; 395:1-22. [CANADA]
- (711) Thurlimann B, Paridaens R, Serin D, et al. Third-line hormonal treatment with exemestane in postmenopausal patients with advanced breast cancer progressing on aminoglutethimide: a phase II multicentre multinational study. Exemestane Study Group. *Eur J Cancer* 1997; 33:1767-1773. [CANADA]
- (712) Thurlimann B, Robertson JF, Nabholz JM, Buzdar A, Bonnetterre J, Arimidex Study Group. Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer* 2003; 39(16):2310-2317. [AGO]
- (713) Tran NV, Chang DW, Gupta A, Kroll SS, Robb GL. Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plastic & Reconstructive Surgery* 2001; 108(1):78-82. [DKG-R]
- (714) Tripathy D, Lazarev A, Lichinitser MR, Decker D, McLachlan SA, Budde M. Oral ibandronate lowers the incidence of skeletal complications in breast cancer patients with bone metastases[abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21.
- (715) Tubiana-Hulin M, Beuzeboc P, Mauriac L, et al. Double-blinded controlled study comparing clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metastases. *Bull Cancer* 2001; 88:701-707. [CANADA]
- (716) Tumorzentrum München. *Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Mammakarzinome. 8. Aufl. Tumorzentrum München* 2001; 8. Aufl.
- (717) Turner J, Wooding S, Neil C. *Psychosocial impact of breast cancer: A review of the literature 1986-1996. Sydney. NHMRC National Breast Cancer Centre* 1998; A review of the literature 1986-1996. [NHMRC]
- (718) Uber KA, Nicholson BP, Thor AD, Merkel DE, Goldstein LJ, Gradishar WJ, et al. A phase II trial of weekly docetaxel (D) and herceptin (H) as first- or second-line treatment in HER2 over-expressing metastatic breast cancer [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20. [CANADA]
- (719) Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma : twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997; 40:321-329.



- (720) UICC. TNM classification of malignant tumours, 6th ed (Sobin LH, Wittekind Ch, eds.). Wiley-Liss, Inc, New York 2002. [DKG-N]
- (721) Uppsala-Örebro Breast Cancer Study Group. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82 (4):277-282. [CANADA, SIGN]
- (722) Uren RF, Howman-Giles RB, Thompson JF, Malouf D, Ramsay-Stewart G, Niesche FW, et al. Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer. *J Nucl Med* 1995; 36:1780-1783. [CANADA]
- (723) Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Morgan S, D'Souza D. The novel technique of delivering targeted intraoperative radiotherapy (Targit) for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28:447-454. [CANADA]
- (724) Valagussa P, Brambilla C, Zambetti M, Bonadonna G. Salvage treatments in relapsing resectable breast cancer. *Recent Results Cancer Res* 1989; 115:69-76. [NHMRC]
- (725) Van de Steene J, Soete G, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol* 2000; 55:263-272. [AGO]
- (726) Van de Velde CJH, Gallager HS, Giacco GG. Prognosis in node-negative breast cancer. *Breast Canc Res Treat* 1986; 8:189-196. [CANADA]
- (727) van der Zee J, van der Holt B, Rietveld PJ, Helle PA, Wijnmaalen AJ, van Putten WL, van Rhoon GC. Reirradiation combined with hyperthermia in recurrent breast cancer results in a worthwhile local palliation. *Br J Cancer* 1999; 79:483-490. [AGO]
- (728) van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, 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; 11:15-18.
- (729) van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, et al. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC Trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer* 1992; 28A:801-805. [CANADA]
- (730) van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. "Long-term results of a randomised trial Comparing breast conserving therapy with mastectomy: European Organisation for Research and Treatment of Cancer 10801 trial". *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1143-1150. [ICSI Class A]
- (731) van Holten-Verzantvoort ATM, Hermans J, Beex LVAM, et al. Does supportive pamidronate treatment prevent or delay the first manifestations of bone metastases in breast cancer patients? *Eur J Cancer* 1996; 32A:450-454. [CANADA]
- (732) van Holten-Verzantvoort ATM, Kroon HM, Bijvoet OLM, et al. Palliative pamidronate treatment in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11:491-498. [CANADA]
- (733) van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL, et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomized trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). *Eur J Cancer* 1999; 35:32-38. [AGO]
- (734) Vandeweyer E, Deraemaeker R, Nogaret JM, Hertens D. Institution Immediate breast reconstruction with implants and adjuvant chemotherapy: A good option? *Eur J Cancer* 2000; 36 (Suppl 5):59. [DKG-R]
- (735) Vandeweyer E, Hertens D, Nogaret JM, Deraemaeker R. Immediate breast reconstruction with saline-filled implants: no interference with the oncologic outcome?. *Plastic & Reconstructive Surgery* 2001; 107(6):1409-1412. [DKG-R]
- (736) Velikova G, Wright E, Smit A, Cull A, et al. Automated collection of quality of life data: A comparison of paper and computer touch screen questionnaires. *J Clin Oncol* 1999; 17, 3:998-1007. [DKG-N]
- (737) Vergote I, Robertson JF, Kleeberg U, Burton G, Osborne CK, Mauriac L. Trial 0020 Investigators; Trial 0021 Investigators. Postmenopausal women who progress on fulvestrant ('Faslodex') remain sensitive to further endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 79(2):207-211. [AGO]
- (738) Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin D, Whaley JB, van der Zee J, van Putten WL, van Rhoon GC, van Dijk JD, Gonzalez Gonzalez D, Liu FF, Goodman P, Sherar M. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35:731-744. [AGO]
- (739) Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, Luini A, et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial [see comments]. *Eur J Cancer* 1990; 26:668-670. [NHMRC]
- (740) Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1227-1232. [ICSI Class A, NCCN]
- (741) Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Zurrada S. Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute trials. *World J Surg* 1994; 18:70-75. [CANADA]
- (742) Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, Manzari A, Andreola S, Greco M, Luini A, Merson M, Saccozzi R, Rilke F, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: Partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:19-27. [AGO]
- (743) 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; 12:997-1003. [CANADA]
- (744) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:368-373.
- (745) Veronesi U, Rilke F, Luini A, Sacchini V, Galimberti V, Campa T, et al. Distribution of axillary node metastases by level of invasion. *Cancer* 1987; 59:682-687. [CANADA]
- (746) Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 1995; 31A:1574-1579. [ACR]
- (747) Vicini FA, Baglan KL, Kestin LL, Mitchell C, Chen PY, Frazier RC, Edmundson G, Goldstein NS, Benitez P, Huang RR, Martinez A. Accelerated treatment of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:1993-2001. [CANADA]
- (748) Vihweg P, Heinig A, Lampe D, Buchmann J, Heywang-Köbrunner SH. Retrospective analysis for evaluation of the value of contrast-enhanced MRI in patients treated with breast conservative therapy-. *MAGMA* 1998; 7:141-152.
- (749) Vogel C, O'Rourke M, Winer E, Hochster H, Chang A, Adamkiewicz B, White R, McGuirt C. Vinorelbine as first-line chemotherapy for advanced breast cancer in women 60 years of age or older. *Ann Oncol* 1999; 10(4):397-402. [AGO]
- (750) Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, 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; 20:719-726. [CANADA]
- (751) Vogl TJ, Müller PK, Mack G, Straub R, Engelmann K, Neuhaus P. Review Article: Liver Metastases: interventional therapeutic techniques and results, state of the art. *Eur Radiol* 1999; 9:675-684. [AGO]
- (752) von Minckwitz G, M Kaufmann, D Möhrle, H Schmid, G Bastert. Hormonelle Folgetherapien nach Goserelin (Zoladex®) beim metastasierten Mammakarzinom prämenopausaler Patientinnen. *Arch Gynecol Obst* 1991; 250:258-260. [AGO]
- (753) Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M, van Tienhoven G, Andersen KW, Sylvester RJ, van Dongen JA. Danish Breast Cancer Cooperative Group. Breast Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research

- and Treatment of Cancer. 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; 19:1688-1697. [CANADA]
- (754) Voordeckers M, Van de Steene J, Vinh-Hung V, Storme G. Adjuvant radiotherapy after mastectomy for pT1-pT2 node negative (pN0) breast cancer: is it worth the effort? *Radiother Oncol* 2003; 68:227-231.
- (755) Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot JC, Jager JJ, et al. On behalf of the EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. The influence of the boost in breast-conserving therapy on cosmetic outcome in the EORTC "boost versus no boost" trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 45(3):677-685. [CANADA]
- (756) Wagner G, Hermanek P, Wittekind C, Sinn H P. Organspezifische Tumordokumentation.30 Mammakarzinom. (2). Ref Type: Internet Communication. Deutsche Krebsgesellschaft 2001; AWMF. [DKG-N]
- (757) Wald NJ, Murphy P, Major P, et al. UKCCCR multicentre randomised controlled trial of one and two view mammography in breast cancer screening. *BMJ* 1995; 311:1189-1193.
- (758) Walker Matthew P MD, Yaszemski Michael J MD PhD, Kim Choll W MD PhD, Talac Robert MD PhD, Currier Bradford L MD. DKG-R 2004. [DKG-R]
- (759) 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. [CANADA]
- (760) Wallgren A, Bonetti M, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Holmberg SB, Lindtner J, Thurlimann B, Fey M, Werner ID, Forbes JF, Price K, Coates AS, Collins J. International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. *J Clin Oncol* 2003; 21:1205-1213.
- (761) Weaver DL, Krag DN, Takamura A, Seth PH, O'Connell M. Pathologic analysis of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88:1099-1107.
- (762) Weis J, Blettner G, Schwarz R. Psychoonkologische Versorgung in Deutschland. Qualität und Quantität. *Z f Psychosomatische Medizin und Psychotherapie* 2000; 46, 1:4-17. [DKG-N]
- (763) Weiss MC, Fowble BL, Solin LJ, et al. Outcome of conservative therapy for invasive breast cancer by histologic subtype. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:941-947. [ACR]
- (764) 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 (see comments). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30:11-16. [NHMRC]
- (765) Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1143-1150. [CANADA]
- (766) 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; 18:1220-1229.
- (767) Whitman HH, & Gustafson JP. Group therapy for families facing a cancer crisis. *Oncology Nursing Forum* 1989; 16(4):539-543. [NHMRC]
- (768) WHO. Histological typing of breast tumours, 2nd. ed. Geneva 1981.
- (769) WHO. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. In: Tavassoli FA, Devilee P, eds. IARC Press 2003; Lyon:9-112.
- (770) Wikenheiser KA, Silberstein EB. Bone scintigraphy screening in stage I-II breast cancer: Is it cost-effective? *Cleve Clin J Med* 1996; 63:43-47. [CANADA]
- (771) Wilson GS, Rich MA, Brennan MJ. Evaluation of bone scan in preoperative clinical staging of breast cancer. *Arch Surg* 1980; 115:415-419. [CANADA]
- (772) Wilson RE, Donegan WL, Mettlin C, Smart CR, Murphy GP. The 1982 national survey of carcinoma of the breast in the United States by the American College of Surgeons. *Surg Gynaec Obstet* 1984; 159:309-318. [CANADA]
- (773) Wood WC, Budman DR, Korzun AH, Cooper MR, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma [see comments] [published erratum appears in *N Engl J Med* 1994 Jul 14;331(2):139]. *N Engl J Med* 1994; 330:1253-1259. [NHMRC, CANADA]
- (774) Woodward WA, Katz A, Buchholz T, McNeese M, Perkins G, Jhingran A, Strom E. Patterns and predictors of locoregional recurrence in 469 patients treated with post-mastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54 (2 Suppl):91-92. [DKG-R]
- (775) Wronski M, Arbit E, McCormick B, Wronski M. Surgical treatment of 70 patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer* 1997; 80:1746-1754. [AGO]
- (776) Wunder Jay S MD, Ferguson Peter C MD, Griffin Anthony M BSc, Pressman Ari MD, Bell Robert S MD. Acetabular Metastases: Planning for Reconstruction and Review of Results. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 2003; 1 (415S) (Suppl):187-197. [DKG-R]
- (777) Yamada Y, Ackerman I, Franssen E, MacKenzie RG, Thomas G. Does the dose fractionation schedule influence local control of adjuvant radiotherapy for early stage breast cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(1):99-104. [CANADA]
- (778) Yarbrow JW, Page DL, Fielding LP, Partridge EE, Murphy GP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference. *Cancer* 1999; 86:2436-2446.
- (779) Yeh KA, Fortunato L, Ridge JA, Hoffman JP, Eisenberg BL, Sigurdson ER. Routine bone scanning in patients with T1 and T2 breast cancer: A waste of money. *Ann Surg Oncol* 1995; 2:319-324. [CANADA]
- (780) Young AE. The surgical management of early breast cancer. *Int J of Clinical Practice* 2001; 55(9):603-608. [DKG-R]
- (781) Zimmermann L, Pozehl B, Duncan K, et al. Effects of music in patients who had chronic pain. *Western Journal of Nursing Research* 1989; 11:298-309. [NHMRC]